

научно-практический
рецензируемый журнал

Учредитель и издатель –
ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет»*

Зарегистрирован Федеральной
службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор) 06.06.2016.
Регистрационный № ФС 77-65957.
ISSN 2500-1388 (Print)
ISSN 2618-754X (Online)

Периодичность: 4 номера в год.
Установочный тираж: 1000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК

Полнотекстовые версии
всех номеров размещены на сайте
Научной Электронной библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.innoscience.ru
Открытый доступ к архивам и текущим номерам.
Прием статей в журнал:
www.innoscience.ru/for-authors/online
Правила публикации авторских материалов:
www.innoscience.ru/for-authors

Информация о подписке:
подписной индекс 94282
(каталог «Пресса России»)

Перепечатка и любое воспроизведение
материалов и иллюстраций журнала
«Наука и инновации в медицине»
возможна только с письменного
разрешения издательства.

В журнале публикуются статьи
по следующим группам специальностей**:

14.01.00 – клиническая медицина;
14.02.00 – профилактическая медицина;
14.03.00 – медико-биологические науки.

** Перечень специальностей в рамках групп –
на сайте журнала www.innoscience.ru

Адрес издательства: ул. Чапаевская, 89,
г. Самара, Россия, 443099.
Тел.: + 7 (846) 333 61 35
E-mail: edition@innoscience.ru

Выпускающий редактор: Стефанская А.В.
(e-mail: stefal@rambler.ru)
Переводчик: Борисова Н.В.
Корректор: Чайникова И.Н.
Дизайн, верстка: Овчинникова Т.И.
Модератор сайта: Богатов А.В.

Подписано в печать: 01.11.2019.
Отпечатано: ООО ДП «DSM»,
ул. Верхне-Карьерная, 3а, г. Самара.

*С 2015 г. СамГМУ – координатор
научно-образовательного медицинского
кластера «Нижевожский»
© Наука и инновации в медицине

Главный редактор

Котельников Г.П. (СамГМУ, Самара, Россия)

Заместители главного редактора

Давыдкин И.Л. (СамГМУ, Самара, Россия)

Павлов В.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Ответственный секретарь

Суслин С.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Редакционная коллегия

14.01.00 Клиническая медицина

Ахмадеева Л.Р. (БГМУ, Уфа, Россия)

Байриков И.М. (СамГМУ, Самара, Россия)

Балыкова Л.А. (МГУ, Саранск, Россия)

Бекмухамбетов Е.Ж. (ЗКМУ, Актобе,
Казахстан)

Белов Ю.В. (РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского,
Москва, Россия)

Бородулина Е.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Булгакова С.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Булкина Н.В. (СГМУ, Саратов, Россия)

Вертянкин С.В. (СГМУ, Саратов, Россия)

Вико Лоранс (Национальный институт
медицинских исследований, Франция)

Владимирова Т.Ю. (СамГМУ,
Самара, Россия)

Гиллер Д.Б. (Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова, Москва, Россия)

Долгов А.М. (ОрГМУ, Оренбург, Россия)

Дупляков Д.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Егоров В.И. (МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия)

Захарова Н.О. (СамГМУ, Самара, Россия)

Золотарев А.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Каганов О.И. (СамГМУ, Самара, Россия)

Калинин В.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Каменских Т.Г. (СГМУ, Саратов, Россия)

Каплан А.Я. (МГУ, Москва, Россия)

Каримов Ш.И. (ТМА, Ташкент, Узбекистан)

Кирк О. (Университет Копенгагена, Дания)

Киселев А.Р. (СГМУ, Саратов, Россия)

Козлов С.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Козлова И.В. (СГМУ, Саратов, Россия)

Константинов Д.Ю. (СамГМУ, Самара,
Россия)

Корымасов Е.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Котовская Ю.В. (РНМУ им. Н.И. Пирогова,
Москва, Россия)

Кочетков С.Г. (СамГМУ, Самара, Россия)

Крюков Н.Н. (СамГМУ, Самара, Россия)

Купаев В.И. (СамГМУ, Самара, Россия)

Ларцев Ю.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Лебедев М.А. (Университет Дьюка,
Дарем, США)

Левитан Б.Н. (АГМУ, Астрахань, Россия)

Липатов И.С. (СамГМУ, Самара, Россия)

Липатов О.Н. (БГМУ, Уфа, Россия)

Лихтенберг А. (клиника университета,
Дюссельдорф, Германия)

Мазур Л.И. (СамГМУ, Самара, Россия)

Макаров И.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Малов И.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Мареев О.В. (СГМУ, Саратов, Россия)

Маянская С.Д. (КГМУ, Казань, Россия)

Митрошин А.Н. (ПГУ, Пенза, Россия)

Моисеева И.Я. (ПГУ, Пенза, Россия)

Мордык А.В. (ОмГМУ, Омск, Россия)

Морозова Т.И. (СГМУ, Саратов, Россия)

Норкин И.А. (СГМУ, Саратов, Россия)

Осадчук А.М. (СамГМУ, Самара, Россия)

Павлов В.Н. (БГМУ, Уфа, Россия)

Паньков А.С. (ОрГМУ, Оренбург, Россия)

Печуров Д.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Повереннова И.Е. (СамГМУ, Самара, Россия)

Подлекарева Д.Н. (Университет
Копенгагена, Дания)

Ребров А.П. (СГМУ, Саратов, Россия)

Савельева Е.Е. (БГМУ, Уфа, Россия)

Салов И.А. (СГМУ, Саратов, Россия)

Санталова Г.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Симерзин В.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Сонис А.Г. (СамГМУ, Самара, Россия)

Спиридонова Н.В. (СамГМУ,
Самара, Россия)

Стрижаков А.Н. (Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова, Москва, Россия)

Суздальцев А.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Тезиков Ю.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Ткачева О.Н. (РНМУ им. Н.И. Пирогова,
Москва, Россия)

Тлустенко В.П. (СамГМУ, Самара, Россия)

Трунин Д.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Фаризон Ф. (Сент-Этьен, Франция)

Фатенков О.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Черненко Ю.В. (СГМУ, Саратов, Россия)

Шапкин Ю.Г. (СГМУ, Саратов, Россия)

Шульдяков А.А. (СГМУ, Саратов, Россия)

Щастный А.Т. (ВГМУ, Витебск, Белоруссия)

Шукин Ю.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

14.02.00 Профилактическая медицина

Бабанов С.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Березин И.И. (СамГМУ, Самара, Россия)

Борщук Е.Л. (ОрГМУ, Оренбург, Россия)

Винников Д.В. (КазНМУ, Алматы,
Республика Казахстан)

Елисеев Ю.Ю. (СГМУ, Саратов, Россия)

Еругина М.В. (СГМУ, Саратов, Россия)

Луцевич И.Н. (СГМУ, Саратов, Россия)

Сазонова О.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Стрижаков Л.А. (Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова, Москва, Россия)

Чертухина О.Б. (СамГМУ, Самара, Россия)

Шарафутдинова Н.Х. (БГМУ, Уфа, Россия)

14.03.00 Медико-биологические науки

Алешкина О.Ю. (СГМУ, Саратов, Россия)

Волова Л.Т. (СамГМУ, Самара, Россия)

Дубишев А.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Зайцева Е.Н. (СамГМУ, Самара, Россия)

Катаев В.А. (БГМУ, Уфа, Россия)

Куркин В.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Маслякова Г.Н. (СГМУ, Саратов, Россия)

Петрухина И.К. (СамГМУ, Самара, Россия)

Полякова В.С. (ОрГМУ, Оренбург, Россия)

Суворова Г.Н. (СамГМУ, Самара, Россия)

Чемидронов С.Н. (СамГМУ,

Самара, Россия)

Федорина Т.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Peer-reviewed Journal
of Research and Practice

Founder and Publisher –
Samara State Medical University*

Registered by the Federal Service for Supervision
of Communications, Information Technology
and Mass Media (Roskomnadzor) 06.06.2016.

Registration number FS 77-65957.

ISSN 2500-1388 (Print)

ISSN 2618-754X (Online)

Publication frequency: quarterly.

Circulation: 1000

The Journal is in the List of the leading scientific
journals and publications of the Supreme
Examinations Board (VAK)

All issues are in full-text format
and can be found on-line in Scientific
Electronic Library: www.elibrary.ru

Journal archive: www.innoscience.ru

Archive and current issues have open access.

Articles submission:

www.innoscience.ru/for-authors/online

Publication policies:

www.innoscience.ru/for-authors

The reproduction of the content of the Journal
"Science and Innovations in Medicine"
is not allowed without the prior
permission in writing of the Publisher.

Address: 89 Chapaevskaya st.,
Samara, Russia, 443099.

Tel.: + 7 (846) 333 61 35

E-mail: edition@innoscience.ru

Managing Editor: Alla V. Stefanskaya
(e-mail: stefal@rambler.ru)

Translator: Natal'ya V. Borisova

Proofreader: Inna N. Chainikova

Design and page layout: Tat'yana I. Ovchinnikova

Website moderator: Andrei V. Bogatov

Passed for printing: 01.11.2019.

Printed by: OOO DP "DSM",

3a Verkhne-Kar'ernaya st., Samara.

*Since 2015 Samara State Medical University
is the coordinator of the scientific and educational
medical cluster "Nizhnevolzhskiy"

© Science and Innovations in Medicine

Editor-in-Chief

Gennadii P. Kotelnikov (*SamSMU, Samara, Russia*)

Deputy Editor-in-Chief

Igor' L. Davydkin (*SamSMU, Samara, Russia*)

Vasilii V. Pavlov (*SamSMU, Samara, Russia*)

Executive Secretary

Sergei A. Suslin (*SamSMU, Samara, Russia*)

Editorial Board

Clinical Medicine

Leila R. Akhmadeeva (*BSMU, Ufa, Russia*)

Ivan M. Bairikov (*SamSMU, Samara, Russia*)

Larisa A. Balykova (*Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia*)

Erbol Z. Bekmukhambetov (*ZKMU, Aktobe, Kazakhstan*)

Yurii V. Belov (*Petrovsky Russian Research Centre of Surgery, Moscow, Russia*)

Elena A. Borodulina (*SamSMU, Samara, Russia*)

Svetlana V. Bulgakova (*SamSMU, Samara, Russia*)

Nataliya V. Bulkina (*SSMU, Saratov, Russia*)

Sergei V. Vertyankin (*SSMU, Saratov, Russia*)

Laurence Vico (*French National Institute of Health and Medical Research, France*)

Tat'yana Yu. Vladimirova (*SamSMU, Samara, Russia*)

Dmitrii B. Giller (*Sechenov University, Moscow, Russia*)

Aleksandr M. Dolgov (*OrSMU, Orenburg, Russia*)

Dmitrii V. Duplyakov (*SamSMU, Samara, Russia*)

Viktor I. Egorov (*Moscow Regional Research and Clinical Institute "MONIKI", Moscow, Russia*)

Natal'ya O. Zakharova (*SamSMU, Samara, Russia*)

Andrei V. Zolotarev (*SamSMU, Samara, Russia*)

Oleg I. Kaganov (*SamSMU, Samara, Russia*)

Vladimir A. Kalinin (*SamSMU, Samara, Russia*)

Tat'yana G. Kamenskikh (*SSMU, Saratov, Russia*)

Shavkat I. Karimov (*TMA, Tashkent, Uzbekistan*)

Ole Kirk (*University of Copenhagen, Denmark*)

Aleksandr Ya. Kaplan (*MSU, Moscow, Russia*)

Anton R. Kiselev (*SSMU, Saratov, Russia*)

Sergei V. Kozlov (*SamSMU, Samara, Russia*)

Irina V. Kozlova (*SSMU, Saratov, Russia*)

Dmitrii Yu. Konstantinov (*SamSMU, Samara, Russia*)

Evgenii A. Korymasov (*SamSMU, Samara, Russia*)

Yuliya V. Kotovskaya (*Pirogov RNRMU, Moscow, Russia*)

Sergei G. Kochetkov (*SamSMU, Samara, Russia*)

Nikolai N. Kryukov (*SamSMU, Samara, Russia*)

Vitalii I. Kupaev (*SamSMU, Samara, Russia*)

Yurii V. Lartsev (*SamSMU, Samara, Russia*)

Mikhail A. Lebedev (*Duke University, Durham, USA*)

Boleslav N. Levitan (*Astrakhan'SMU, Astrakhan', Russia*)

Igor' S. Lipatov (*SamSMU, Samara, Russia*)

Oleg N. Lipatov (*BSMU, Ufa, Russia*)

Artur Likhthenberg (*University Hospital, Dusseldorf, Germany*)

Liliya I. Mazur (*SamSMU, Samara, Russia*)

Igor' V. Makarov (*SamSMU, Samara, Russia*)

Igor' V. Malov (*SamSMU, Samara, Russia*)

Oleg V. Mareev (*SSMU, Saratov, Russia*)

Svetlana D. Mayanskaya (*KSMU, Kazan, Russia*)

Aleksandr N. Mitroshin (*PSU, Penza, Russia*)

Inessa Ya. Moiseeva (*PSU, Penza, Russia*)

Anna V. Mordyk (*OSMU, Omsk, Russia*)

Tat'yana I. Morozova (*SSMU, Saratov, Russia*)

Igor' A. Norkin (*SSMU, Saratov, Russia*)

Aleksei M. Osadchuk (*SamSMU, Samara, Russia*)

Valentin N. Pavlov (*BSMU, Ufa, Russia*)

Aleksandr S. Pan'kov (*OrSMU, Orenburg, Russia*)

Dmitrii V. Pechkurov (*SamSMU, Samara, Russia*)

Irina E. Poverennova (*SamSMU, Samara, Russia*)

Daria N. Podlekareva (*University of Copenhagen, Denmark*)

Andrei P. Rebrov (*SSMU, Saratov, Russia*)

Elena E. Savel'eva (*BSMU, Ufa, Russia*)

Igor' A. Salov (*SSMU, Saratov, Russia*)

Galina V. Santalova (*SamSMU, Samara, Russia*)

Vasilii V. Simerzin (*SamSMU, Samara, Russia*)

Aleksandr G. Sonis (*SamSMU, Samara, Russia*)

Natal'ya V. Spiridonova (*SamSMU, Samara, Russia*)

Aleksandr A. Strizhakov (*Sechenov University, Moscow, Russia*)

Aleksei A. Suzdal'tsev (*SamSMU, Samara, Russia*)

Yurii V. Tezikov (*SamSMU, Samara, Russia*)

Ol'ga N. Tkacheva (*Pirogov RNRMU, Moscow, Russia*)

Valentina P. Tlustenko (*SamSMU, Samara, Russia*)

Dmitrii A. Trunin (*SamSMU, Samara, Russia*)

Frédéric Farizon (*University Jean Monnet, Saint-Étienne, France*)

Oleg V. Fatenkov (*SamSMU, Samara, Russia*)

Yurii V. Chernenkov (*SSMU, Saratov, Russia*)

Yurii G. Shapkin (*SSMU, Saratov, Russia*)

Andrei A. Shul'dyakov (*SSMU, Saratov, Russia*)

Aleksandr T. Shchastnyi (*VSMU, Vitebsk, Belarus*)

Yurii V. Shchukin (*SamSMU, Samara, Russia*)

Preventive Medicine

Sergei A. Babanov (*SamSMU, Samara, Russia*)

Igor' I. Berezin (*SamSMU, Samara, Russia*)

Evgenii L. Borshchuk (*OrSMU, Orenburg, Russia*)

Denis V. Vinnikov (*KazNMU, Almaty, Kazakhstan*)

Yurii Yu. Eliseev (*SSMU, Saratov, Russia*)

Marina V. Erugina (*SSMU, Saratov, Russia*)

Igor' N. Lutsevich (*SSMU, Saratov, Russia*)

Ol'ga V. Sazonova (*SamSMU, Samara, Russia*)

Leonid A. Strizhakov (*Sechenov University, Moscow, Russia*)

Ol'ga B. Chertukhina (*SamSMU, Samara, Russia*)

Nazira Kh. Sharafutdinova (*BSMU, Ufa, Russia*)

Medical and Biological Sciences

Ol'ga Yu. Aleshkina (*SSMU, Saratov, Russia*)

Larisa T. Volova (*SamSMU, Samara, Russia*)

Aleksei V. Dubishchev (*SamSMU, Samara, Russia*)

Elena N. Zaitseva (*SamSMU, Samara, Russia*)

Valerii A. Kataev (*BSMU, Ufa, Russia*)

Vladimir A. Kurkin (*SamSMU, Samara, Russia*)

Galina N. Maslyakova (*SSMU, Saratov, Russia*)

Irina K. Petrukhnina (*SamSMU, Samara, Russia*)

Valentina S. Polyakova (*OrSMU, Orenburg, Russia*)

Galina N. Suvorova (*SamSMU, Samara, Russia*)

Sergei N. Chemidronov (*SamSMU, Samara, Russia*)

Tat'yana A. Fedorina (*SamSMU, Samara, Russia*)

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ		INTERNAL MEDICINE
О.И. Мурыгина, Е.Р. Жукова, О.В. Петрова, Д.М. Никулина Референсные интервалы содержания свободного гемоглобина при исследовании гемоглобинцианидным методом на биохимическом автоматическом анализаторе ILAB 300 PLUS	4	Olga I. Murygina, Elena R. Zhukova, Olga V. Petrova, Dina M. Nikulina Free hemoglobin reference intervals detected with hemoglobin-cyanide method on a biochemical automatic analyzer ILAB 300 PLUS
ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ		GERONTOLOGY AND GERIATRICS
А.Н. Волобуев, В.Ф. Пятин, Н.П. Романчук, П.И. Романчук, С.В. Булгакова Моделирование стохастической функции мозга при создании искусственного интеллекта	8	Andrei N. Volobuev, Vasily F. Pyatin, Natalya P. Romanchuk, Petr I. Romanchuk, Svetlana V. Bulgakova Modeling of stochastic brain function in artificial intelligence
ГИГИЕНА		HYGIENE
Н.В. Спиридонова, О.В. Сазонова, А.А. Безрукова Полиморфизм гена лактазы С/Т-13910 и антропометрические данные девочек, рожденных в городе Самаре	15	Natalia V. Spiridonova, Olga V. Sazonova, Alina A. Bezrukova Polymorphism of C/T-13910 lactase gene and anthropometric data of girls born in Samara
ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ		INFECTIOUS DISEASES
Д.Д. Исмагуллин, М.О. Золотов, А.В. Лямин, Т.Р. Никитина, Е.А. Железнова, А.В. Жестков Новые возбудители заболеваний респираторного тракта у иммунокомпрометированных пациентов (обзор литературы)	19	Danir D. Ismatullin, Maksim O. Zolotov, Artem V. Lyamin, Tatyana R. Nikitina, Elena A. Zheleznova, Aleksandr V. Zhestkov New causative agents of respiratory tract diseases in immunocompromized patients (a review)
НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ		DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM
А.В. Захаров, Е.В. Хивинцева, А.В. Колсанов, А.С. Воронин Эффективность реабилитации пациентов с рассеянным склерозом в виртуальной реальности	25	Aleksandr V. Zakharov, Elena V. Khivintseva, Aleksandr V. Kolsanov, Aleksandr S. Voronin The effectiveness of rehabilitation of patients with multiple sclerosis in virtual reality
Е.С. Коровина, М.С. Сергеева, А.В. Захаров, В.Ф. Пятин Нейрофизиология моторного воображения в практике нейрореабилитации и технологии ИМК	30	Ekaterina S. Korovina, Mariya S. Segreeva, Aleksandr V. Zakharov, Vasily F. Pyatin Neurophysiology of motor imagery in neurorehabilitation and BCI technologies
М.С. Сергеева, Е.С. Коровина, Н.П. Романчук, А.С. Алексеева, А.В. Захаров, В.Ф. Пятин Особенности сложной сенсорной реакции на релевантные стимулы персонализированной виртуальной реальности у молодых людей	36	Mariya S. Segreeva, Ekaterina S. Korovina, Natalya P. Romanchuk, Aleksandra S. Alekseeva, Aleksandr V. Zakharov, Vasily F. Pyatin Specifity of complex sensory-motor reaction to relevant stimuli in personalized virtual reality in young people
ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ		PUBLIC HEALTH AND HEALTH SERVICE
Н.Г. Петрова, В.В. Горинштейн Самооценка врачами уровня своих знаний	41	Nataliya G. Petrova, Valentina V. Gorinshtein Evaluation of doctors' level of proficiency, based on self-assessment
И.М. Назаркина, С.А. Суслин, О.В. Хмелевских, М.М. Федосеев, А.Н. Братийчук, С.Н. Измалков Процессный подход к ведению в городской поликлинике пациентов с переломами проксимального отдела бедра	46	Irina M. Nazarkina, Sergey A. Suslin, Oleg V. Khmelevskikh, Michail M. Fedoseev, Aleksandr N. Bratychuk, Sergey N. Izmalkov Process approach to management of patients with proximal femur fracture in city out-patient hospital
Н.А. Первышин, И.В. Лебедева, Р.А. Галкин Опыт клинического применения формализованного протокола на амбулаторном приеме пациентов с сахарным диабетом	50	Nikolay A. Pervyshin, Inna V. Lebedeva, Rudolf A. Galkin Clinical experience of examination of outpatients with diabetes using a formalized protocol
О.Р. Мухамадеева, Н.Х. Шарафутдинова Влияние некоторых производственных факторов на течение псориаза у мужчин и женщин	56	Olga R. Mukhamadeeva, Nazira H. Sharafutdinova Influence of some of occupational factors on the course of psoriasis in men and women
ОНКОЛОГИЯ		ONCOLOGY
С.В. Козлов, О.И. Каганов, А.А. Морятков, А.М. Козлов, А.П. Борисов Прогнозирование результатов комбинированного лечения пациентов с синхронными метастазами колоректального рака	60	Sergey V. Kozlov, Oleg I. Kaganov, Aleksandr A. Moryatov, Aleksey M. Kozlov, Aleksandr P. Borisov Prognosis of the combination therapy results in patients with synchronous metastases of colorectal cancer
А.Р. Савинова, И.Г. Гатауллин Алгоритм оценки индивидуального риска рецидивирования рака яичников	65	Aigul R. Savinova, Ilgiz G. Gataullin Relapse of ovarian neoplasm: individual risk assessment algorithm
ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ		PHARMACOLOGY
В.А. Куркин, Е.Н. Зайцева, О.Е. Правдивцева, А.В. Куркина, В.В. Стеньева Изучение фармакологической активности препаратов плодов боярышника мягковатого	69	Vladimir A. Kurkin, Elena N. Zaitceva, Olga E. Pravdivtseva, Anna V. Kurkina, Viktoriya V. Stenyaeva Fruits of Crataegus submollis: study of pharmacological activity of the preparations

УДК 616.126-002-07-08-089

DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-4-7

Референсные интервалы содержания свободного гемоглобина при исследовании гемоглобинцианидным методом на биохимическом автоматическом анализаторе ILAB 300 PLUS

О.И. Мурыгина¹, Е.Р. Жукова¹, О.В. Петрова^{1,2}, Д.М. Никулина²

Аннотация

Цель — установить референсные интервалы содержания свободного гемоглобина при исследовании его гемоглобинцианидным методом на биохимическом автоматическом анализаторе.

Материал и методы. Референсная группа была сформирована следующим образом: 120 здоровых мужчин и 120 здоровых женщин, проживающих в Астраханской области, в возрасте от 20 до 60 лет.

Контроль качества определения свободного гемоглобина обеспечивали стандартизацией преаналитического долабораторного, преаналитического лабораторного, аналитического и постаналитических этапов.

Забор крови осуществляли пункцией кубитальной вены после наложения жгута (не более 1 минуты) в положении пациента лежа в двухкомпонентные системы для забора крови — одноразовые полипропиленовые пробирки с активатором свертывания крови (Sarstedt, Германия). Для получения сыворотки крови пробирки с кровью центрифугировали при 2500 оборотах в минуту в течение 10 минут.

Свободный гемоглобин в сыворотке крови определяли гемоглобинцианидным методом на автоматическом биохимическом анализаторе ILAB 300 PLUS (Laboratory Instrumentation, USA).

Все статистические процедуры выполняли с помощью программного пакета Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Результаты. В работе использовали классический подход с применением строгих критериев включения и исключения, рекомендованных CLSI C 28-A3. Гендерных и возрастных различий в содержании свободного гемоглобина в сыворотке крови у мужчин и женщин Астраханской области не обнаружено. Референсный интервал свободного гемоглобина составил у мужчин и женщин Астраханской области 0,02—0,84 г/л.

Ключевые слова: свободный гемоглобин, операции на сердце, искусственное кровообращение, внутрисосудистый гемолиз, референсный интервал.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Мурыгина О.И., Жукова Е.Р., Петрова О.В., Никулина Д.М. Референсные интервалы содержания свободного гемоглобина при исследовании гемоглобинцианидным методом на биохимическом автоматическом анализаторе ILAB 300 PLUS. *Наука и инновации в медицине*. 2019;4(3):4-7.
doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-4-7

¹ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (Астрахань, Россия)

²ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (Астрахань, Россия)

Сведения об авторах

Мурыгина О.И. — врач клинической лабораторной диагностики.
ORCID: 0000-0002-0359-8664

Жукова Е.Р. — врач клинической лабораторной диагностики.
ORCID: 0000-0002-5314-4601

Петрова О.В. — к.м.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией.
ORCID: 0000-0003-3544-2266

Никулина Д.М. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой биологической химии.

Автор для переписки

Петрова Ольга Владимировна

Адрес: Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, ул. Покровская роща, 4, г. Астрахань, Россия, 414011.

E-mail: students_asma@mail.ru

Тел.: +7 (917)183 82 01.

ИК — искусственное кровообращение; РИ — референсный интервал; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧДД — частота дыхательных движений.

Рукопись получена: 20.08.2019

Рецензия получена: 04.09.2019

Решение о публикации принято: 26.09.2019

Free hemoglobin reference intervals detected with hemoglobin-cyanide method on a biochemical automatic analyzer ILAB 300 PLUS

Olga I. Murygina¹, Elena R. Zhukova¹, Olga V. Petrova^{1,2}, Dina M. Nikulina²

Abstract

Objectives — to evaluate the reference intervals for free hemoglobin concentration with the help of hemoglobin-cyanide method and a biochemical automatic analyzer.

Material and methods. The reference group consisted of 120 healthy men and 120 healthy women from the Astrakhan region aged from 20 to 60 years.

The fulfilment of standard procedures during the pre-analytical pre-laboratory, pre-analytical laboratory, analytical and post-analytical stages of the study ensured the quality control for free hemoglobin evaluation. Blood samples were taken with cubital vein puncture after applying a tourniquet (for not more than 1 minute), patient in lying position, using

Citation

Murygina OI, Zhukova ER, Petrova OV, Nikulina DM. Free hemoglobin reference intervals detected with hemoglobin-cyanide method on a biochemical automatic analyzer ILAB 300 PLUS. *Science & Innovations in Medicine*. 2019;4(3):4-7. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-4-7

¹Federal Center for Cardiovascular Surgery (Astrakhan, Russia)
²Astrakhan State Medical University (Astrakhan, Russia).

Information about authors

Olga I. Murygina — physician of clinical laboratory diagnostics.
ORCID: 0000-0002-0359-8664

Elena R. Zhukova — physician of clinical laboratory diagnostics.
ORCID: 0000-0002-5314-4601

Olga V. Petrova — PhD, Head of Clinical Diagnostic Laboratory.
ORCID: 0000-0003-3544-2266

Dina M. Nikulina — PhD, Professor, Head of the Department of Biological Chemistry.

two-component blood sampling systems — disposable polypropylene tubes with a blood coagulation activator (Sarstedt, Germany). To obtain blood serum, blood tubes were centrifuged at 2500 rpm during 10 minutes. The free hemoglobin in blood serum was detected by the hemoglobin-cyanide method using a ILAB 300 PLUS biochemical automatic analyzer (Laboratory Instrumentation, USA). The data was processed using the software package Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc, США).

Results. We used the classical approach and followed the strict inclusion and exclusion criteria, recommended by CLSI C 28-A3 guidelines. Gender and age differences in the content of free hemoglobin in blood serum in men and women of the Astrakhan region were not found. The reference interval of free hemoglobin in men and women of the Astrakhan region was evaluated as 0.02–0.84 g/l.

Keywords: free hemoglobin, heart surgery, cardiopulmonary bypass, intravascular hemolysis, reference interval.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

Corresponding Author

Olga V. Petrova

Address: Federal Center for Cardiovascular Surgery,
4 Pokrovskaya roscha st., Astrakhan, Russia, 414011.

E-mail: students_asma@mail.ru

Phone: +7 (917)183 82 01.

Received: 28.08.2019

Revision Received: 04.09.2019

Accepted: 26.09.2019

■ ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире выполняется около 800 тысяч операций на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК). ИК — метод, позволяющий поддерживать кровоток в организме (отдельном органе) непродолжительное время за счет полной замены насосной функции сердца и газообменной функции легких. Несмотря на развитие современной перфузиологии, анестезиологии и реанимации, кардиохирургии, ИК является фактором внутрисосудистого гемолиза.

Диагностика внутрисосудистого гемолиза осуществляется с помощью определения лабораторного показателя — свободного гемоглобина (внеэритроцитарного) в сыворотке/плазме крови.

Оценка результатов лабораторного исследования проводится с помощью сопоставления полученных результатов с референсным интервалом (РИ) аналита. РИ имеет границы (верхний и нижний предел). Значения лабораторных показателей, выходящие за пределы РИ, указывают на развитие патологических процессов.

В настоящее время в клинической практике для диагностики внутрисосудистого гемолиза и оценки эффективности проводимого лечения используются справочные РИ свободного гемоглобина, установленные в 80–90 годы прошлого века. РИ свободного гемоглобина, указанные в справочной литературе, имеют различия в верхних пределах: 0–0,51 г/л и 0–0,26 г/л [1, 2].

Международные и отечественные сообщества по клинической лабораторной диагностике рекомендуют рассчитывать и устанавливать собственные РИ для своей аналитической системы (анализатор, реактивы и т.д.) и популяции [3, 4, 5, 6].

Ввиду значительных различий в РИ, указанных в справочной литературе, и значимости свободного гемоглобина в клинической практике для диагностики внутрисосудистого гемолиза у больных после операций на сердце, мы поставили перед собой цель установить РИ свободного гемоглобина у взрослого населения Астраханской области.

■ ЦЕЛЬ

Установить РИ (референсные интервалы) содержания свободного гемоглобина при исследовании его гемоглобинцианидным методом на биохимическом автоматическом анализаторе.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовался классический подход со строгими критериями включения и исключения, рекомендованными CLSI C 28-A3 [8]. Критерий включения в исследование — практически здоровые лица. Критерий исключения — наличие соматической патологии.

Обследования проводили в рамках профилактического медицинского осмотра в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (Астрахань). Все участники исследования дали свое информированное согласие.

При осмотре врачом-профпатологом — среднее систолическое АД составило $120,33 \pm 0,64$ мм рт. ст., диастолическое — $76,66 \pm 0,37$ мм рт. ст., ЧСС — $70,96 \pm 3,54$ в мин, ЧДД — $15,72 \pm 2,34$ в мин.

Среднее содержание общего холестерина в сыворотке крови составило $4,65 \pm 0,46$ ммоль/л, глюкозы — $5,25 \pm 0,48$ ммоль/л, общего билирубина — $8,58 \pm 1,04$ ммоль/л, эритроцитов в периферической крови $4,4 \pm 0,1 \cdot 10^9$ /л и гемоглобина $127,0 \pm 1,4$ г/л.

Референсная группа была сформирована следующим образом: 120 здоровых мужчин и 120 здоровых женщин, проживающих в Астраханской области, в возрасте от 20 до 60 лет.

Контроль качества определения свободного гемоглобина обеспечивали стандартизацией преаналитического долабораторного, преаналитического лабораторного, аналитического и постаналитических этапов.

Забор крови осуществляли пункцией кубитальной вены после наложения жгута (не более 1 минуты) в положении пациента лежа в двухкомпонентные системы для забора крови — одноразовые полипропиленовые пробирки с активатором свертывания крови (Sarstedt, Германия). Для получения сыворотки крови пробирки с

кровью центрифугировали при 2500 оборотах в минуту в течение 10 минут.

Свободный гемоглобин в сыворотке крови определяли гемоглобинцианидным методом [2] на автоматическом биохимическом анализаторе ILAB 300 PLUS (Laboratory Instrumentation, USA).

Все статистические процедуры выполняли с помощью программного пакета Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc., USA). Вычисляли $\bar{X}$ — среднее арифметическое и SD (стандартное отклонение). Тип распределения определяли по критерию Колмогорова — Смирнова. Для оценки различий средних тенденций между группами использовали t-критерий Стьюдента. Разделение считали статистически значимым при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования мы сопоставили полученные значения свободного гемоглобина у здоровых мужчин и женщин с РИ, представленными в справочной литературе. При сопоставлении оказалось, что здоровых мужчин и женщин можно разделить на 3 группы. Первая группа — 44% здоровых мужчин и женщин, у которых значения свободного гемоглобина находились в РИ 0–0,24 г/л. Вторая группа — 31% здоровых мужчин и женщин, у которых значения свободного гемоглобина находились в диапазоне РИ 0–0,46 г/л. Третья группа — 25% здоровых мужчин и женщин, у которых значения свободного гемоглобина находились за пределами РИ 0–0,46 г/л. Обращает на себя внимание и тот факт, что у данной группы лабораторные показатели внутрисосудистого гемолиза эритроцитов (общий билирубин, количество эритроцитов в периферической крови, количество гемоглобина) были в пределах РИ, что указывало на отсутствие внутрисосудистого гемолиза. Ввиду отсутствия лабораторных данных за внутрисосудистый гемолиз значения свободного гемоглобина у данной группы использовали для расчета РИ.

На втором этапе исследования рассчитали $\bar{X}$ и SD свободного гемоглобина у мужчин и женщин; женщин в свою очередь разделили по подгруппам с учетом анатомо-физиологических особенностей, результаты представлены в **таблице 1**.

При сравнении $\bar{X}$ свободного гемоглобина не выявлено статистически значимых различий между мужчинами и женщинами, а также у женщин в подгруппах. Таким образом, гендерных и возрастных различий в содержании свободного гемоглобина в сыворотке крови не обнаружено.

Статистические показатели	Мужчины 20–60 лет (n = 120)	Женщины (n = 120)			
		1 подгруппа, 20–29 лет (n = 30)	2 подгруппа, 30–39 лет (n = 30)	3 подгруппа, 40–49 лет (n = 30)	4 подгруппа, старше 49 лет (n = 30)
$\bar{X}_{ср}$	0,42	0,42	0,43	0,42	0,43
SD	0,2	0,19	0,21	0,18	0,22

Таблица 1. Среднее значение ($\bar{X}_{ср}$), стандартное отклонение (SD) свободного гемоглобина (г/л) у здоровых мужчин и женщин

Table 1. Mean value ($\bar{X}_{ср}$), standard deviation (SD) of free hemoglobin (g/l) in healthy men and women

Для получения единых РИ свободного гемоглобина мужчин и женщин объединили в одну группу, референсная группа составила 240 человек. В объединенной группе рассчитали $\bar{X}_{ср}$ и SD свободного гемоглобина. $\bar{X}_{ср}$ составила 0,42 г/л и SD — 0,2.

Согласно рекомендациям CLSI C 28-A3 [8, 9, 10, 11] способ расчета (формула) зависит от численности группы и типа распределения значений аналита.

В нашем случае тип распределения был правильным и численность референсной группы составила 240 человек, следовательно, формула для расчета РИ свободного гемоглобина выглядела следующим образом: $\bar{X}_{ср} \pm 2SD$. Исходя из формулы РИ, свободный гемоглобин составил 0,02–0,82 г/л.

Установив РИ свободного гемоглобина, мы сопоставили полученные данные с данными других авторов. Результаты сопоставления представлены в **таблице 2**.

Из представленных данных в таблице видно, что рассчитанная нами верхняя граница РИ свободного гемоглобина в 3,23 раза больше значений, установленных Тонкошкурова О.А. с соавторами (1996) [2] и 1,83 раза больше значений, установленных Левиной Л.Д. с соавторами (1995) [2].

Полученные нами данные РИ подтверждаются результатами других авторов [1, 7], изучавших причины и частоту развития внутрисосудистого гемолиза у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования в условиях ИК. Чумакова С.П. с авторами (2018) показали, что значения свободного гемоглобина в сыворотке крови доноров находятся в диапазоне от 0 до 1,0 г/л, повышение концентрации свободного гемоглобина в крови более 1 г/л у больных после операций на сердце в условиях ИК указывает на развитие внутрисосудистого гемолиза [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день ведется работа по разработке и внедрению в клиническую практику наименее травматичных аппаратов для ИК. Несмотря на это, частота развития внутрисосудистого гемолиза у больных ишемической болезнью сердца в среднем составляет около 50% [7]. Опасность внутрисосудистого гемолиза заключается в том, что он усугубляет течение послеоперационного периода, приводит к развитию почечной патологии, которая в отдельных случаях может стать причиной летального исхода.

Поэтому своевременная, точная и правильная лабораторная диагностика внутрисосудистого гемолиза востребована в настоящее время. Однако в лабораторной

практике используются ручные методики для определения свободного гемоглобина [2], описанные в 80-е годы прошлого века, и РИ к ним.

На сегодняшний день клинические лаборатории оснащены современными высоковоспроизводимыми автоматическими анализаторами (аналитическими системами) с программами

РИ, полученный нами		РИ, представленный в справочной литературе ¹		РИ, представленный в справочной литературе ²	
0,02–0,84		0–0,26		0–0,46	
Нижняя граница	Верхняя граница	Нижняя граница	Верхняя граница	Нижняя граница	Верхняя граница
0,02	0,82	0	0,26	0	0,46

Примечание: ¹Тонкошкурова О.А. с соавторами (1996) [2];

²Левина Л.Д. с соавторами (1995) [2].

Таблица 2. Референсный интервал свободного гемоглобина (г/л) у здоровых мужчин и женщин, установленный нами и представленный в справочной литературе

Table 2. Reference interval of free hemoglobin (g/l) in healthy men and women: measured and represented in literature

внутрилабораторного контроля качества, позволяющими оценить качество химической реакции, правильность и воспроизводимость лабораторных исследований. Автоматический биохимический анализатор ILAB 300 PLUS

позволяет установить РИ свободного гемоглобина при применении гемоглобинцианидного метода.

Согласно отечественным и международным рекомендациям по лабораторной диагностике (по формированию референсных групп и расчету РИ), мы установили РИ свободного гемоглобина у мужчин и женщин Астраханской области. РИ свободного гемоглобина составил 0,02–0,84 г/л.

Установленный нами РИ свободного гемоглобина может быть использован в клинико-диагностических лабораториях Астраханской области, так как он был рассчитан с учетом рекомендаций по формированию референсной группы и стандартизации этапов проведения лабораторных исследований. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kasyanova TR, Levitan BN, Kriventsev YuA, et al. The etiologic peculiarities of changes of fetal hemoglobin in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. 2012;(4):138–140. (In Russ.) [Касьянова Т.Р., Левитан Б.Н., Кривенцев Ю.А. и др. Этиологические особенности фетального гемоглобина у больных хроническим гепатитом и циррозом печени. *Астраханский медицинский журнал*. 2012;7(4):138–140].
- Tonkoshkurova OA, Dmitriyev AI, Dmitriyeva RE. Measurement of nonerythrocytic hemoglobin of the blood serum or plasma by the hemoglobincyanide metod. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 1996;2:21–22. (In Russ.) [Тонкошкурова О.А., Дмитриев А.И., Дмитриева Р.Е. Определение концентрации внеэритроцитарного гемоглобина плазмы (сыворотки) крови гемоглобинцианидным методом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1996;2:21–22].
- Spiridonova VA, Novikova TM, Nikulina DM, et al. Complex formation with protamine prolongs the thrombin inhibiting effect of DNA aptamer in vivo. *Biochimic*. 2018;145:158–162. doi: 10.1016/j.biochi.2017.09.010
- Petrova OV, Shabanova GR, Egorova TG. Reference intervals for the white blood cell and differential white blood cell count in the adult population at the use of the automatic hematology analyzer Sysmex XT 2000I. *Gematologija i transfuziologija*. 2016;61(3):153–156. (In Russ.) [Петрова О.В., Шабанова Г.Р., Егорова Т.Г. Референсные интервалы количества лейкоцитов в крови и лейкоцитарной формулы у взрослого населения при применении автоматического гематологического анализатора Sysmex XT 2000I. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(3):153–156]. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-153-1
- Petrova OV, Shashin SA, Tarasov DG. Reference values of platelet aggregation in impedance aggregometry with adenosine diphosphoric acid on aggregometer multiplate. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2016;8(3):100–104. (In Russ.) [Петрова О.В., Шашин С.А., Тарасов Д.Г. Референтные значения агрегации тромбоцитов при исследовании импедансным методом с аденозиндифосфорной кислотой на агрегометре Multiplate. *Современные технологии в медицине*. 2016;8(3):100–104. doi: 10.17691/stm2016.8.3.11
- Petrova OV, Urtaeva ZA, Shashin SA, et al. The reference intervals of antitrombin III in population of the Astrakanskaia oblast at application of automated coagulometers. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2016;61(7):429–432. (In Russ.) [Петрова О.В., Уртаева З.А., Шашин С.А. и др. Референсные интервалы антитромбина III у населения Астраханской области при применении автоматических коагулометров. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(7):429–432]. doi: 10.18821/0869-2084-2016-61-7-429-432
- Chumakova SP, Shipulin VM, Urasova OI, et al. The role of uneven blood oxygen saturation parameter in development of hemolysis after on-pump coronary after bypass graft surgery. *Fundamental'naja i klinicheskaja medicina*. 2018;3 (1):22–29. (In Russ.) [Чумакова С.П., Шипулин В.М., Уразова О.И. и др. Роль неравномерной оксигенации крови и других условий перфузии в патогенезе гемолиза при операциях с искусственным кровообращением. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018;3 (1):22–29].
- CLSI. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline. CLSI Document C28-A3c Third ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008. <https://clsi.org>.
- Daly C, Liu X, Grey V, Hamid J. A systematic review of statistical methods used in constructing pediatric reference intervals. *Clin Biochem*. 2013;46(13-14):1220–7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.05.058
- Shaw J, Cohen A, Konforte D, Binesh-Marvasti T, et al. Validity of establishing pediatric reference intervals based on hospital patient data: a comparison of the modified Hoffmann approach to CALIPER reference intervals obtained in healthy children. *Clin Biochem*. 2014;47(3):166–172. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.11.008
- Sinclair L, Hall S, Badrick T. A survey of Australian haematology reference intervals. *Pathology*. 2014;46(6):538–43. doi: 10.1097/PAT.0000000000000148

УДК 004.81

DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-8-14

Моделирование стохастической функции мозга при создании искусственного интеллекта

А.Н. Волобуев¹, В.Ф. Пятин¹, Н.П. Романчук¹, П.И. Романчук², С.В. Булгакова¹

Аннотация

Цель — исследование стохастической функции мозга применительно к проблеме создания искусственного интеллекта.

Материал и методы. Использованы принципы математического моделирования функционирования головного мозга в стохастическом режиме.

Результаты. Исследованы два принципа работы мозга: детерминированный, обычно моделируемый на основе схемы перцептрона, и стохастический. Показано, что только при условии моделирования стохастической функции мозга возможно создать полноценный искусственный интеллект, способный генерировать новое знание. Проведено математическое моделирование нейронной сети коры полушарий головного мозга, состоящей из совокупности циклических нейронных цепей — ячеек памяти при стохастическом режиме функционирования. Проанализированы модели «двумерного» и «одномерного» мозга. Для модели «одномерного мозга» рассчитано распространение возбуждения по ячейкам памяти.

Заключение. На основе представления о стохастическом режиме работы головного мозга намечен путь создания искусственного интеллекта. Рекомендовано при решении медико-диагностических задач, связанных с заболеванием головного мозга, обратить особое внимание на α -ритм пациента. Отмечено, что амплитуда и частота α -ритма человека является индикатором когнитивных, творческих, интуитивных возможностей человека.

Ключевые слова: искусственный интеллект, перцептрон, циклическая нейронная цепь, стохастическая функция мозга, творческие возможности.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Волобуев А.Н., Пятин В.Ф., Романчук Н.П., Романчук П.И., Булгакова С.В. Моделирование стохастической функции мозга при создании искусственного интеллекта. Наука и инновации в медицине. 2019;4(3):8-14.

doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-8-14

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

²ГБУЗ СО «Самарская клиническая гериатрическая больница» (Самара, Россия)

Сведения об авторах

Волобуев А.Н. — д.т.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской физики, математики и информатики.

ORCID: 0000-0001-8624-6981

Пятин В.Ф. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф.

ORCID: 0000-0001-8777-3097

Scopus Author ID: 0000-0001-8777-3097

Романчук Н.П. — ассистент кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф.

ORCID: 0000-0003-3522-6803

Романчук П.И. — к.м.н., заместитель главного врача Самарской клинической гериатрической больницы. ORCID: 0000-0002-0603-1014

Булгакова С.В. — д.м.н., заведующая кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии. ORCID: 0000-0003-0027-1786

Автор для переписки

Волобуев Андрей Николаевич

Адрес: а/я 1423, г. Самара, Россия, 443079.

E-mail: volobuev47@yandex.ru

Тел.: +7 (927) 016 46 95.

ЦНЦ — циклическая нейронная цепь;

ЭЭГ — электроэнцефалография.

Рукопись получена: 10.08.2019

Рецензия получена: 30.08.2019

Решение о публикации принято: 04.09.2019

Modeling of stochastic brain function in artificial intelligence

Andrei N. Volobuev¹, Vasily F. Pyatin¹, Natalya P. Romanchuk¹, Petr I. Romanchuk², Svetlana V. Bulgakova¹

Abstract

Objectives — research of stochastic brain function in respect to creation of artificial intelligence.

Material and methods. Mathematical modeling principles were used for simulation of brain functioning in a stochastic mode.

Results. Two types of brain activity were considered: determinated type, usually modeled using the perceptron, and stochastic type. It is shown, that stochastic brain function modeling is the necessary condition for AI to become capable of creativity, generation of new knowledge. Mathematical modeling of a neural network of the cerebral cortex, consisting of the set of the cyclic neuronal circuits (memory units), was performed for the stochastic mode of brain functioning. Models of "two-dimensional" and "one-dimensional" brain were analyzed. The pattern of excitation in memory units was calculated in the "one-dimensional" brain model.

Conclusion. Relying on the knowledge of the stochastic mode of brain function, a way of creation of AI can be offered. α -rhythm of a patient is a recommended focus of the therapist's attention in diagnostics and treatment of brain disorders. It was noted, that the alpha wave amplitude and frequency could indicate the cognitive, creative and intuitive abilities of a person.

Keywords: artificial intelligence, perceptron, cyclic neuronal circuits, stochastic brain function, creativity

Conflict of Interest: nothing to disclose.

Citation

Volobuev AN, Pyatin VF, Romanchuk NP, Romanchuk PI, Bulgakova SV. Modeling of stochastic brain function in artificial intelligence. Science & Innovations in Medicine. 2019;4(3):8-14.

doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-8-14

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Samara Clinical Geriatric Hospital (Samara, Russia)

Information about authors

Andrei N. Volobuev — PhD, Professor, Head of the Department of medical physics, mathematics and informatics. ORCID: 0000-0001-8624-6981

Vasily F. Pyatin — PhD, Professor, Head of the Department of physiology with the course of life safety and disaster medicine. ORCID: 0000-0001-8777-3097; Scopus Author ID: 0000-0001-8777-3097

Natalya P. Romanchuk — teaching assistant, Department of physiology with the course of life safety and disaster medicine.

ORCID: 0000-0003-3522-6803

Petr I. Romanchuk — PhD, Deputy Chief Physician in Samara Clinical Geriatric Hospital. ORCID: 0000-0002-0603-1014

Svetlana V. Bulgakova — PhD, Head of the Department of geriatrics and geriatric endocrinology. ORCID: 0000-0003-0027-1786

Corresponding Author

Andrei N. Volobuev

Address: P.O. Box 1423, Samara, Russia, 443079.

E-mail: volobuev47@yandex.ru

Phone: +7 (927) 016 46 95.

Received: 10.08.2019

Revision Received: 30.08.2019

Accepted: 04.09.2019

■ ВВЕДЕНИЕ

Связи между циклическими нейронными цепями (ЦНЦ) коры больших полушарий, возникающие в процессе мыслительной деятельности, можно разделить на следовые [1], то есть детерминированные, и случайные, или стохастические [2]. Прежде всего мозг использует детерминированные связи, возникающие в виде облегченных путей проведения возбуждения между нейронами вследствие наличия предыдущего опыта (обучения). Схема перцептрона [3], на которой в основном базируются современные искусственные нейронные сети, представляет собой полностью детерминированную систему.

Однако очень важны стохастические связи. Они возникают в виде случайных контактов различных ЦНЦ, часто находящихся далеко друг от друга. Обычно эти контакты бессмысленны, но иногда они могут привести к какому-либо озарению, открытию. По-видимому, именно это человек называет интуицией, особенно в творческой деятельности. Именно стохастические связи ЦНЦ обеспечивают научно-технический прогресс человечества, что предопределяет их особую важность.

Есть люди (так называемые люди-счетчики, или феноменальные счетчики), способные перемножать в уме многозначные числа. В этом процессе задействованы только детерминированные связи между ЦНЦ. Нет никаких сведений о том, что эти люди совершили какое-либо открытие, поскольку у них, по-видимому, очень слабы или почти отсутствуют стохастические связи между ЦНЦ, то есть способность к творческой работе. Фактически это человек-компьютер.

При дальнейшем анализе мы обратим основное внимание на стохастический режим работы головного мозга.

■ НЕКОТОРЫЕ ПРИНЦИПЫ СТОХАСТИЧЕСКОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Кора головного мозга представляет собой трехмерную структуру из взаимосвязанных циклических нейронных цепей — ячеек памяти. Кора — это тесное соединение множества однотипных клеточных структур в единый орган.

Трехмерная структура довольно сложна для анализа, поэтому прежде всего рассмотрим одномерную систему ячеек памяти (так называемый «одномерный мозг»). В этой системе ячейки памяти ЦНЦ соединены между собой линейным образом и располагаются вдоль прямой линии — оси X .

Возбуждение какой-либо ЦНЦ осуществляется случайным образом от соседних ЦНЦ. Пусть с вероятностью $\frac{1}{2}$ может возбудиться ЦНЦ слева и справа от уже возбужденной ЦНЦ, которую мы будем считать расположенной в начале координаты $X=0$.

Найдем вероятность возбуждения ЦНЦ в произвольной точке X .

Будем исходить из следующих предположений [4]. Рассмотрим равенство:

$$\cos q = \frac{1}{2}(e^{iq} + e^{-iq}), \quad (1)$$

где угловая величина $-\pi \leq q \leq \pi$.

Коэффициент $\frac{1}{2}$ перед e^{iq} будем считать вероятностью возбуждения правой ЦНЦ, а перед e^{-iq} — левой ЦНЦ.

Возведем левую и правую части равенства (1) в степень t , где t — безразмерная величина:

$$\begin{aligned} \cos^t q = & \left[\frac{1}{2}(e^{iq} + e^{-iq}) \right]^t = \frac{1}{2^t} e^{iq t} + \frac{1}{2^t} C_t^1 e^{iq(t-1)} e^{-iq} + \\ & + \frac{1}{2^t} C_t^2 e^{iq(t-2)} e^{-iq^2} + \dots + \frac{1}{2^t} C_t^k e^{iq(t-k)} e^{-iqk} + \dots + \\ & + \frac{1}{2^t} C_t^{t-1} e^{iq} e^{-iq(t-1)} + \frac{1}{2^t} e^{-iq t} \end{aligned} \quad (2)$$

где k — текущий индекс разложения бинома.

В (2) величина t принята дискретной.

Вероятность возбуждения ЦНЦ $p(t, X)$ на расстоянии X от начала координаты определим, исходя из соотношения:

$$\frac{1}{2^t} C_t^k e^{iq(t-k)} e^{-iqk} = p(t, X) e^{-iqX}. \quad (3)$$

В (3) безразмерное расстояние X нормировано на расстояние между двумя соседними ЦНЦ.

Например, при $t=2$ и $k \leq 2$ возможны варианты возбуждения ЦНЦ на следующих координатах X :

$k=0$, следовательно,

$$p(t, X) e^{-iqX} = \frac{1}{2^2} C_2^0 e^{iq(2-0)} e^{-iq0} = \frac{1}{4} e^{iq2} =, \text{ т.е. } X=-2$$

$$\text{и } p(2, -2) = \frac{1}{4};$$

$$k=1, \text{ следовательно, } p(t, X) e^{-iqX} = \frac{1}{2^2} C_2^1 e^{iq(2-1)} e^{-iq1} = \frac{1}{2},$$

$$\text{т.е. } X=0, \text{ и } P(2, 0) = \frac{1}{2};$$

$k=2$, следовательно,

$$p(t, X) e^{-iqX} = \frac{1}{2^2} C_2^2 e^{iq(2-2)} e^{-iq2} = \frac{1}{4} e^{-iq2}, \text{ т.е. } X=2 \text{ и}$$

$$p(2, 2) = \frac{1}{4}.$$

Возбуждение ЦНЦ на расстояниях $X=\pm 1$ невозможно, так как при $t=2$ должны последовательно возбудиться две ЦНЦ, а ближайшие к началу координат ЦНЦ должны прийти в состояние покоя. В соответствии с (3) вероятность $P(0, 0)=1$, т.е. исходная ЦНЦ на координате $X=0$ в начальный момент времени возбуждена. Анализ возбуждений ЦНЦ при $t=2$ и $k \leq 2$ показывает, что возможно возбуждение дальних ЦНЦ

при $X=\pm 2$ с вероятностью $p(2, \pm 2) = \frac{1}{4}$ и возбуждение исходной ЦНЦ при $X=0$ с вероятностью $p(2, 0) = \frac{1}{2}$.

В последнем случае должны сначала возбудиться соседние ЦНЦ при $X=\pm 1$, затем они приводят в возбуждение ЦНЦ при $X=0$, а сами переходят в состояние покоя.

Поэтому вероятность $p(2, 0) = \frac{1}{4} + \frac{1}{4} = \frac{1}{2}$.

Таким образом, предположение (3) для вычисления вероятности $p(t, X)$ можно считать справедливым.

Умножим (2) с учетом (3) на $\frac{1}{2\pi}e^{iqX}$ и проинтегрируем в пределах $-\pi \leq q \leq \pi$:

$$\begin{aligned} \frac{1}{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} \left[\frac{1}{2} (e^{iq} + e^{-iq}) \right]^t e^{iqX} dq &= \frac{1}{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} \cos^t q e^{iqX} dq = \\ &= \frac{1}{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} \frac{1}{2^t} e^{iq(t+X)} dq + \dots + \frac{1}{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} p(t, X) e^{-iq(X-X)} dq + \dots \\ &+ \frac{1}{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} \frac{1}{2^t} e^{-iq(t-X)} dq = 0 + \dots + p(t, X) + \dots + 0 = p(t, X) \end{aligned} \quad (4)$$

При выводе (4) использовали свойство символа Кронекера:

$$\frac{1}{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} e^{iq(n-k)} dq = \delta_{nk} = \begin{cases} 1; & n = k \\ 0; & n \neq k \end{cases}. \quad (5)$$

Таким образом, через время t возбудится ЦНЦ на расстоянии X от начала координаты с вероятностью:

$$p(t, X) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} \cos^t q e^{iqX} dq. \quad (6)$$

Формула (6) представляет собой обратное преобразование Фурье для Фурье-образа:

$$p(t, q) = \int_{-\infty}^{\infty} p(t, X) e^{-iqX} dX. \quad (7)$$

Распространим формулы (6) и (7) на случай, когда возбужденную ЦНЦ окружают $2n$ соседних ЦНЦ, т.е. перейдем к условно n -мерному мозгу, где $n=1, 2, 3$.

В этом случае вероятность возбуждения ЦНЦ через время t с координатой X равна:

$$p(t, X) = \frac{1}{(2\pi)^n} \int_{-\pi}^{\pi} \cos^t q e^{iqX} dq = \frac{1}{(2\pi)^n} \int_{-\pi}^{\pi} W^t(q) e^{iqX} dq. \quad (8)$$

где X – векторная величина, аргумент Фурье-образа q является псевдовектором. Псевдовектор q направлен по линии действия вектора X .

В формуле (8) берется n интегралов, дифференциал $dq = dq_1 \dots dq_n$,

$$W(q) = \cos q = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \cos q_i,$$

qX – скалярное произведение векторов.

Фурье-образ функции (8) имеет вид:

$$p(t, q) = \int_V p(t, X) e^{-iqX} dX, \quad (9)$$

где интегрирование идет по всему объему V коры головного мозга.

В соответствии с (8) Фурье-образ (9) равен:

$$p(t, q) = W^t(q). \quad (10)$$

Формула (8) принципиально решает поставленную задачу нахождения вероятности возбуждения ЦНЦ через время t с координатой X .

Для дальнейшего анализа введем производящую функцию [5]. Фурье-образ производящей функции, используя (10), найти несложно:

$$G(Z, q) = \sum_{t=0}^{\infty} Z^t p(t, q) = \sum_{t=0}^{\infty} Z^t W^t(q) = \frac{1}{1 - ZW(q)}, \quad (11)$$

где использована формула суммы бесконечной геометрической прогрессии. Величина Z – аргумент производящей функции.

Сама производящая функция с учетом (8) имеет вид:

$$\begin{aligned} G(Z, X) &= \sum_{t=0}^{\infty} Z^t p(t, X) = \frac{1}{(2\pi)^n} \sum_{t=0}^{\infty} Z^t \int_{-\pi}^{\pi} W^t(q) e^{iqX} dq = \\ &= \frac{1}{(2\pi)^n} \int_{-\pi}^{\pi} \sum_{t=0}^{\infty} (Z^t W^t(q)) e^{iqX} dq = \frac{1}{(2\pi)^n} \int_{-\pi}^{\pi} G(Z, q) e^{iqX} dq = \\ &= \frac{1}{(2\pi)^n} \int_{-\pi}^{\pi} \frac{e^{iqX}}{1 - ZW(q)} dq \end{aligned} \quad (12)$$

Результат (12) можно написать сразу как обратное преобразование Фурье от функции (11).

Информация от одной ЦНЦ к другой передается с помощью электрических импульсов (потенциалов действия). Совокупность этих импульсов можно отождествить с некоторым электрическим током I .

Допустим, что ток I вытекает из ЦНЦ при $X=0$ и растекается по всем остальным ЦНЦ.

Найдем распределение потенциала $\phi(X)$ в коре головного мозга. По закону Ома:

$$I = \frac{\phi(0) - \phi(X)}{R}. \quad (13)$$

где R – условное сопротивление между ЦНЦ при $X=0$ и X . Это сопротивление может носить как активный, так и реактивный характер. Мы пренебрегаем импульсным характером распространения возбуждения по нейронам.

Перейдем к Фурье-образу потенциала:

$$\phi(q) = \sum_X e^{-iqX} \phi(X), \quad (14)$$

где потенциал $\phi(X)$ равен:

$$\phi(X) = \frac{1}{(2\pi)^n} \sum_q e^{iqX} \phi(q). \quad (15)$$

Первоначально будем рассматривать расстояние между ЦНЦ при $X=0$ и $X=1$, т.е. эти ЦНЦ находятся рядом друг с другом. Подставим (15) в (13):

$$I = \frac{1}{(2\pi)^n R_1} \sum_q (e^{iq0} - e^{iqX}) \phi(q) = \frac{1}{(2\pi)^n R_1} \sum_q (1 - e^{iq}) \phi(q). \quad (16)$$

где R_1 – сопротивление между соседними ЦНЦ $X=0$ и $X=1$.

В этом случае функцию тока можно записать в виде

$$I(q) = \frac{1}{R_1} (1 - e^{iq}) \phi(q).$$

Если ток подается в центральную ЦНЦ при $X=0$ и растекается по всем соседним ЦНЦ, то нужно суммировать функцию тока по всем $2n$ соседним ЦНЦ [5]:

$$I = 2n\varphi(q) \frac{1}{R_1} (1 - e^{iq}) = \frac{2n\varphi(q)}{R_1} (1 - \cos q - i \sin q). \quad (17)$$

Мнимая часть тока физического смысла не имеет, следовательно:

$$I = \frac{2n\varphi(q)}{R_1} (1 - \cos q) = \frac{2n\varphi(q)}{R_1} (1 - W(q)), \quad (18)$$

где учтено $W(q) = \cos q = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \cos q_i$.

Используя (11), имеем $G(1, q) = \frac{1}{1 - W(q)}$. Таким образом:

$$I = \frac{2n\varphi(q)}{R_1} (1 - W(q)) = \frac{2n\varphi(q)}{R_1 G(1, q)}. \quad (19)$$

Таким образом, распределение Фурье-образа потенциала имеет вид:

$$\varphi(q) = \frac{IR_1}{2n} G(1, q). \quad (20)$$

Рассмотрим более общий случай, когда расстояние между ЦНЦ при $X=0$ и X не равно единице. Переходя в (16) к интегралу, находим ток между этими ЦНЦ:

$$I = \frac{1}{(2\pi)^n R_q} \int (1 - e^{iqX}) \varphi(q) dq, \quad (21)$$

где R – сопротивление между ЦНЦ при $X=0$ и $X=1$. Подставим в (21) формулу (20):

$$I = \frac{1}{(2\pi)^n R_q} \int (1 - e^{iqX}) \frac{IR_1}{2n} G(1, q) dq. \quad (22)$$

Сокращая ток I , имеем:

$$R = \frac{R_1}{2n(2\pi)^n} \int (1 - e^{iqX}) G(1, q) dq. \quad (23)$$

Формула (23) нуждается в корректировке [6]. Пусть ток втекает в ЦНЦ при $X=0$ и растекается по сетке ЦНЦ, то есть по узлам сетки. Разность потенциалов между узлами 0 и X равна $\Delta\varphi' = \varphi(0) - \varphi(X)$. Далее рассмотрим случай, когда ток втекает в узел X и растекается по сетке. В этом случае разность потенциалов между узлами X и 0 равна $\Delta\varphi'' = \varphi(X) - \varphi(0)$. Используя принцип суперпозиции, найдем распределение потенциалов для разности этих двух состояний. В этом случае ток будет втекать в узел 0 и вытекать из узла X . Имеем:

$$\Delta\varphi = \Delta\varphi' - \Delta\varphi'' = \varphi(0) - \varphi(X) - (\varphi(X) - \varphi(0)) = 2(\varphi(0) - \varphi(X)). \quad (24)$$

Поэтому, согласно (23) и (24), сопротивление между узлами 0 и X :

$$R_{0X} = \frac{\Delta\varphi}{I} = \frac{R_1}{n(2\pi)^n} \int (1 - e^{iqX}) G(1, q) dq. \quad (25)$$

Далее рассмотрим двумерную систему [5, 7] – «двумерный мозг» (рисунк 1). Анализ «двумерного мозга» значительно более сложен, чем «одномерного мозга». Предполагаем, что в каждом узле двумерной сетки находится ЦНЦ. Все ЦНЦ связаны между собой, что отражается сплошными линиями.

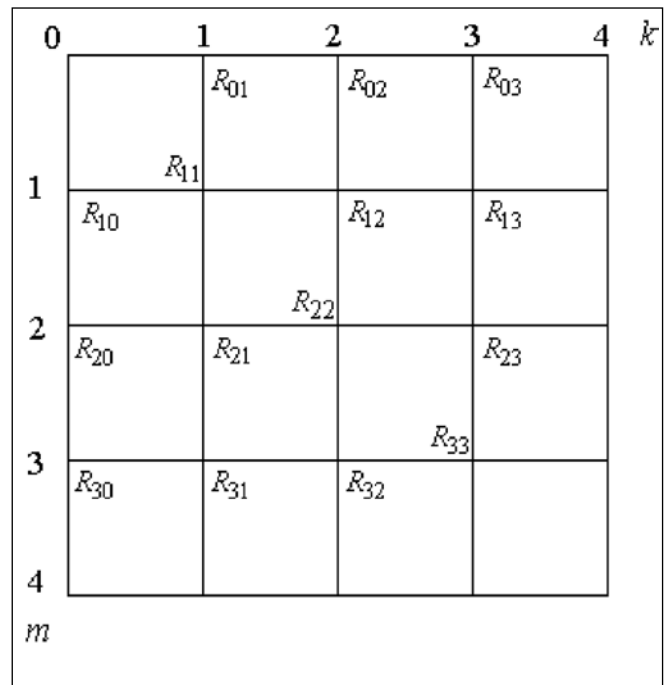


Рисунок 1. Модель «двумерного мозга». Правый нижний квадрант.

Figure 1. Model of "two-dimensional" brain. Right lower quadrant.

Используя (25), найдем сопротивление между двумя ЦНЦ (узлами) по диагонали сетки при $n=2$ (рисунк 2), учитывая $G(1, q) = \frac{1}{1 - W(q)}$:

$$R_{mm} = \frac{R_1}{2(2\pi)^2} \int \frac{(1 - e^{iqX})}{1 - W(q)} dq = \quad (26)$$

$$= \frac{R_1}{2(2\pi)^2} \int_{-\pi}^{\pi} \int_{-\pi}^{\pi} \frac{1 - e^{im(q_1 + q_2)}}{1 - \frac{1}{2}(\cos q_1 + \cos q_2)} dq_1 dq_2,$$

где mm – номер узла относительно вертикали m и горизонтали k , при $k=m$ (рисунк 1).

Проведем в (26) замену переменных

$$\theta_+ = \frac{q_1 + q_2}{2}, \quad \theta_- = \frac{q_1 - q_2}{2} \quad [8].$$

$$R_{mm} = \frac{R_1}{2(2\pi)^2} \int_{-\pi}^{\pi} \int_0^{\pi} \frac{1 - e^{2im\theta_+}}{1 - \cos \theta_+ \cos \theta_-} |J(\theta_+, \theta_-)| d\theta_+ d\theta_- = \quad (27)$$

$$= \frac{R_1}{(2\pi)^2} \int_{-\pi}^{\pi} \left(1 - e^{2im\theta_+}\right) \frac{1}{2} d\theta_+ \int_0^{\pi} \frac{d\theta_-}{1 - \cos \theta_+ \cos \theta_-},$$

где якобиан замены

$$J(\theta_+, \theta_-) = \begin{vmatrix} \frac{\partial \theta_+}{\partial q_1} & \frac{\partial \theta_+}{\partial q_2} \\ \frac{\partial \theta_-}{\partial q_1} & \frac{\partial \theta_-}{\partial q_2} \end{vmatrix} = \begin{vmatrix} \frac{1}{2} & \frac{1}{2} \\ \frac{1}{2} & -\frac{1}{2} \end{vmatrix} = -\frac{1}{4} - \frac{1}{4} = -\frac{1}{2}.$$

Нулевые пределы интегрирования для θ_- заменяем интегрированием по всему периоду от 0 до 2π , при этом удваивая интеграл.

Используя интеграл найдем:
$$\int_0^{2\pi} \frac{dw}{a + b \cos w} = \frac{2\pi}{\sqrt{a^2 - b^2}} \quad [5],$$

$$R_{mm} = \frac{R_1}{(2\pi)^2} \int_{-\pi}^{\pi} \left(1 - e^{2im\theta_+}\right) \frac{1}{2} d\theta_+ \frac{2\pi}{\sqrt{1 - \cos^2 \theta_+}} =$$

$$= \frac{R_1}{(2\pi)} \int_{-\pi}^{\pi} \frac{1 - e^{2im\theta_+}}{|\sin \theta_+|} \frac{1}{2} d\theta_+ = \frac{R_1}{(2\pi)} \int_0^{\pi} \frac{1 - e^{2im\theta_+}}{|\sin \theta_+|} d\theta_+.$$

Интеграл (28) можно записать в виде:

$$R_{mm} = \frac{R_1}{(2\pi)} \int_0^{\pi} \frac{1 - e^{2im\theta_+}}{e^{i\theta_+} - e^{-i\theta_+}} 2id\theta_+ = \frac{R_1}{\pi} \int_0^{\pi} \frac{1 - e^{2im\theta_+}}{e^{2i\theta_+} - 1} ie^{i\theta_+} d\theta_+. \quad (29)$$

Введем замену переменных $e^{i\theta_+} = u$, так что $du = ie^{i\theta_+} d\theta_+$, пределы интегрирования $\theta_+(0, \pi) \rightarrow u(1, -1)$.

Следовательно, меняя местами пределы интегрирования, имеем:

$$R_{mm} = \frac{R_1}{\pi} \int_{-1}^1 \frac{(u^{2m} - 1)}{u^2 - 1} du = \frac{R_1}{\pi} \int_{-1}^1 (1 + u^2 + u^4 + \dots + u^{2m-2}) du =$$

$$= \frac{R_1}{\pi} \left(u + \frac{u^3}{3} + \frac{u^5}{5} + \dots + \frac{u^{2m-1}}{2m-1} \right)_{-1}^1 = \frac{2R_1}{\pi} \left(1 + \frac{1}{3} + \frac{1}{5} + \dots + \frac{1}{2m-1} \right).$$

Для некоторых узлов, точнее сопротивлений между диагональными узлами и узлом 0 имеем:

$$R_{11} = \frac{2R_1}{\pi}, \quad R_{22} = \frac{2R_1}{\pi} \frac{4}{3} = \frac{8R_1}{3\pi}, \quad R_{33} = \frac{46R_1}{15\pi} \quad \text{и т.д.}$$

Далее вычислим сопротивление между узлом 00 и ближайшим узлом, например, по вертикали сетки. Вычисление сопротивления R_{10} проведем, используя принцип суперпозиции [6]. При этом первая цифра индекса характеризует вертикальную ось сетки, вторая – горизонтальную.

В узел 00 подаем ток I . Он растекается по 4-м сопротивлениям R_1 . По сопротивлению R_1 течет ток $\frac{I}{4}$.

Подаем ток I в узел 01. По тому же сопротивлению течет ток $-\frac{I}{4}$.

Находим разность этих двух распределений тока по решетке сопротивлений.

В этом случае в узел 00 ток входит, а из узла 01 ток выходит. По сопротивлению R_1 течет ток $\frac{I}{4} - \left(-\frac{I}{4}\right) = \frac{I}{2}$.

Следовательно, эквивалентное сопротивление току уменьшилось вдвое за счет решетки сопротивлений

$$R_{10} = \frac{R_1}{2}.$$

Остальные сопротивления можно найти, используя формулу [7]:

$$R_{m,k} = \frac{1}{4} (R_{m+1,k} + R_{m-1,k} + R_{m,k+1} + R_{m,k-1}). \quad (31)$$

Формула (31) показывает, что сопротивление от узла 00 до какого-либо узла сетки равно среднему от сопротивлений до всех соседних узлов.

Например, найдем сопротивление от узла 00 до узла 20, т.е. R_{20} . Используя (31), имеем

$$R_{10} = \frac{1}{4} (R_{20} + R_{00} + R_{11} + R_{1,-1}).$$

Учитывая симметрию сетки, используем $R_{11} = R_{1,-1}$. Следовательно,

$$\frac{R_1}{2} = \frac{1}{4} \left(R_{20} + 0 + 2 \frac{2R_1}{\pi} \right) \quad \text{и} \quad R_{20} = \left(2 - \frac{4}{\pi} \right) R_1.$$

Найдем сопротивление от узла 00 до узла 21, т.е. R_{21} .

Используя (31), имеем

$$R_{11} = \frac{1}{4} (R_{21} + R_{01} + R_{12} + R_{10}).$$

Учитывая симметрию сетки, используем $R_{21} = R_{12}$ и $R_{01} = R_{10}$. Следовательно,

$$\frac{2R_1}{\pi} = \frac{1}{4} \left[2R_{21} + \frac{R_1}{2} + \frac{R_1}{2} \right] \quad \text{и} \quad R_{21} = \left(\frac{4}{\pi} - \frac{1}{2} \right) R_1.$$

Рассмотрим простейшую модель регистрации биопотенциалов при электроэнцефалографии.

При ЭЭГ электроды накладываются на поверхность головы попарно и симметрично сагиттальной плоскости человека. Проанализируем разность потенциалов между такими электродами.

Найдем разность потенциалов между двумя ЦНЦ с координатами X_1 и X_2 .

Используя (25), найдем:

$$\Delta\varphi = \frac{IR_1}{n(2\pi)^n} \int_{q_1} \left(1 - e^{iq_1 X_1}\right) G(1, q_1) dq_1 - \frac{IR_1}{n(2\pi)^n} \int_{q_2} \left(1 - e^{iq_2 X_2}\right) G(1, q_2) dq_2 =$$

$$= -\frac{IR_1}{n(2\pi)^n} \int_{q_1} e^{iq_1 X_1} G(1, q_1) dq_1 + \frac{IR_1}{n(2\pi)^n} \int_{q_2} e^{iq_2 X_2} G(1, q_2) dq_2 \quad (32)$$

При выводе (32) учтено, что

$$\frac{IR_1}{n(2\pi)^n} \int_{q_1} G(1, q_1) dq_1 = \frac{IR_1}{n(2\pi)^n} \int_{q_2} G(1, q_2) dq_2, \quad \text{т.к. вид}$$

подынтегральных функций и пределы интегрирования одинаковые.

Предположим, что электроды на поверхность головы наложены симметрично, как это обычно имеет место при регистрации ЭЭГ. Рассмотрим схему измерения разности потенциалов при этом более подробно.

В замкнутом треугольнике сопротивлений разность потенциалов:

$$\Delta\varphi_{1-2} = \Delta\varphi_{1-0} + \Delta\varphi_{0-2}. \quad (33)$$

Исследуем простейший вариант, когда точки наложения электродов и нулевая точка потенциала расположены на одной прямой (рисунк 2).

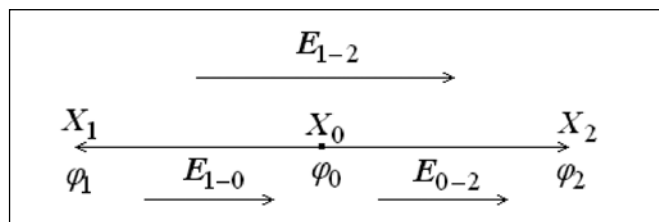


Рисунок 2. Схема распределения параметров при регистрации ЭЭГ.

Figure 2. Parameters' distribution during EEG test.

В этом случае из (33) следует:

$$\frac{\Delta\varphi_{1-2}}{\Delta X_{1-2}} = \frac{\Delta\varphi_{1-0}}{\Delta X_{1-0}} + \frac{\Delta\varphi_{0-2}}{\Delta X_{0-2}}. \quad (34)$$

Формула (34) отражает баланс напряженностей электрического поля $E_{1-2} = E_{1-0} + E_{0-2}$. Учитывая симметрию схемы (рисунок 2), можно записать $E_{1-2} = 2E_{0-2}$ или $\Delta\varphi_{1-2} = 2\Delta\varphi_{0-2}$, а формулу (32) использовать в виде:

$$\begin{aligned} \Delta\varphi &= \frac{2IR_1}{n(2\pi)^n} \int_{q_2} e^{iq_2 X_2} G(1, q_2) dq_2 = \\ &= \frac{2IR_1}{n(2\pi)^n} \int_q \cos(qX_2) G(1, q_2) dq_2 = \frac{2IR_1}{n(2\pi)^n} \int_q \frac{\cos(qX_2)}{1-W(q_2)} dq_2. \end{aligned} \quad (35)$$

В (35) мнимые слагаемые не учитываются.

Нормируя (35), получаем:

$$\Delta\bar{\varphi}(X) = \frac{\Delta\varphi(X)}{IR_1} = \frac{2}{n(2\pi)^n} \int_q \frac{\cos(qX)}{1-W(q)} dq. \quad (36)$$

Формула (36) позволяет вычислить разность потенциалов между электродами, моделирующую разность потенциалов при ЭЭГ.

Рассмотрим простейший случай «одномерного мозга» $n=1$. При этом формула (36) преобразуется к виду:

$$\Delta\bar{\varphi}(X) = \frac{1}{\pi} \int_{-\pi}^{\pi} \frac{\cos(qX)}{1-\cos q} dq. \quad (37)$$

Функцию (37) несложно вычислить численно. Однако при $q=0$ подынтегральное выражение имеет сингулярность. Эту сингулярность нужно исключить при численном интегрировании (37). Кроме того, безразмерную разность потенциалов в «одномерном мозге» между узлами $X=\pm 1$ можно найти аналитически. Она равна $\Delta\bar{\varphi}(X) = -2 = [-1 - (+1)]$.

На рисунке 3 показано, как возбуждение от ЦНЦ при распространении в обе стороны «одномерного мозга». Это распространение носит колебательный характер.

Колебания потенциала, в соответствии с (13), сопровождаются колебаниями тока.

Распространение возбуждения осуществляется с некоторой скоростью в мозге человека $V = 20 \div 30 \frac{M}{C}$. Поэтому вследствие $X = Vt$ рисунок 3 отражает также временной характер распространения возбуждения. В

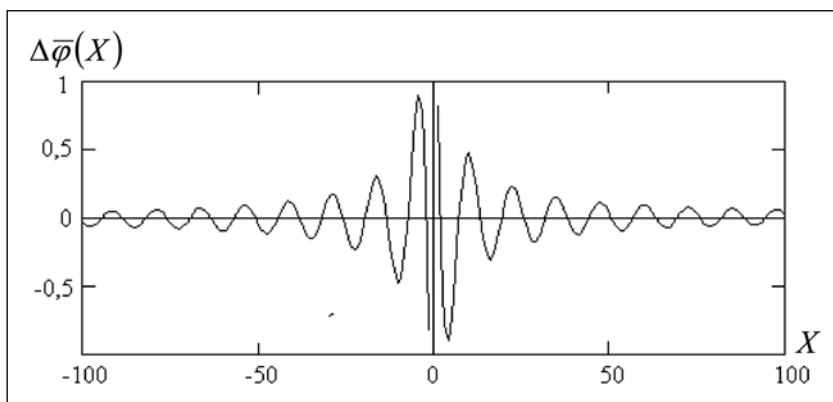


Рисунок 3. Изменение потенциала по безразмерной координате X в «одномерном мозге».

Figure 3. Change of potential in dimensionless coordinate X in "one-dimensional" brain.

этом случае рисунок 3 можно отождествить с α -ритмом электроэнцефалограммы мозга.

Полученные результаты вряд ли можно считать полностью адекватными, так как «одномерный мозг» не может служить полноценной моделью реального мозга.

Для более сложных случаев, тем более для трехмерного мозга, вычисление интеграла (36) затруднительно.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время проблема создания искусственного интеллекта базируется на разработке программного обеспечения для искусственных нейронных сетей с возможностью их обучения. Конструкция искусственных нейронных сетей в основном базируется на модели перцептрона разной степени сложности.

Однако этот путь не может привести к возникновению искусственного интеллекта, который мог бы не только обучаться известным знаниям, но и формировать новые знания.

Данное препятствие связано с тем, что любые разновидности искусственных нейронных сетей, применяемые в настоящее время, в частности на основе схемы перцептрона, являются детерминированными.

Мозг человека функционирует также и в стохастическом режиме, который обеспечивает возможность его творческой работы и генерирования нового знания.

Принципы стохастической работы мозга, рассмотренные выше, позволяют наметить пути создания полноценного искусственного интеллекта.

При решении медико-диагностических задач, связанных с заболеванием головного мозга, нужно обратить особое внимание на α -ритм пациента. По-видимому, α -ритм человека представляет собой близкие к периодическим, самопроизвольные, случайные возбуждения ЦНЦ. При болезни Альцгеймера интенсивность α -ритма, очевидно, должна снижаться в связи с гибелью части нейронов. Чем дальше зашел патологический процесс, тем меньше должна быть интенсивность α -ритма. В то же время интенсивность и частота α -ритма, по нашему мнению, характеризуют когнитивные, творческие, интуитивные возможности человека. Имеются сведения о том, что люди с так называемыми экстрасенсорными способностями (а по-видимому, обладающие развитой интуицией) имеют высокую амплитуду α -ритма.

В связи с тем что способности людей-считчиков часто ведут к шизофрении, возможно, есть корреляция между интенсивностью α -ритма и предрасположенностью к этому заболеванию. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. Elsevier Inc., New York, USA, 2006. [Гайтон А.К., Холл Дж.Э. Медицинская физиология. Пер. с англ. М.: Логосфера, 2008:621,807,817].
2. Volobuev AN, Romanchuk PI, Bulgakova SV. Alzheimer's disease as the cerebral cortex disorder. *Science & Innovations in Medicine*. 2019;4(2):16–20. (In Russ.) [Волобуев А.Н., Романчук П.И., Булгакова С.В. Болезнь Альцгеймера — заболевание коры головного мозга. *Наука и инновации в медицине*. 2019;4(2):16–20]. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-2-16-20
3. Rosenblatt F. The perceptron, a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psych Rev*. 1958;65:386–408.
4. Grechko LG, Sugakov VI, Tomasevich OF, Fedorchenko AM. Problems in theoretical physics. M., 1972. (In Russ.) [Гречко Л.Г., Сугаков В.И., Томасевич О.Ф., Федорченко А.М. Сборник задач по теоретической физике. М., 1972].
5. Levitov LS, Shitov AV. Green's function. Problems and solutions. M.: FIZMATLIT, 2003. (In Russ.) [Левитов Л.С., Шитов А.В. Функции Грина. Задачи и решения. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2003].
6. Skopenkov MB, Pakharev AA, Ustinov AV. Through resistivity network. *Matematicheskoe prosveshchenie*. 2014;3(18):33–65. (In Russ.) [Скопенков М.Б., Пахарев А.А., Устинов А.В. Сквозь сеть сопротивлений. *Математическое просвещение*. 2014;3(18):33–65].
7. Spitzer F. Principles of Random Walk. Princeton, New Jersey, 1964. [Спицер Ф. Принципы случайного блуждания. Пер. с англ. М.: Мир, 1969].
8. Fikhtengolts GM. Rate differential and integral calculus M.: Nauka, 1966. (In Russ.) [Фихтенгольц Г.М. Курс дифференциального и интегрального исчисления. М.: Наука, 1966].

DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-15-18

Полиморфизм гена лактазы C/T-13910 и антропометрические данные девочек, рожденных в городе Самаре

Н.В. Спиридонова, О.В. Сазонова, А.А. Безрукова

Аннотация

Цель — оценить распространенность полиморфизма C/T-13910 гена лактазы в популяции детей г. Самары и выявить взаимосвязь с ростом, массой тела и индексом массы тела.

Материал и методы. В исследование были включены 103 девочки в возрасте 3–6 лет. У них измеряли рост и массу тела, а также брали буккальные образцы для генотипирования активности лактазы (определения варианта C/T-13910).

Результаты. У девочек, рожденных и проживающих в г. Самаре, частота аллеля 13910-T составила 48,6%. Генотип CC выявлен у 51,4%, генотип CT — у 37,9% и генотип TT — у 10,7%. Не выявлено статистически значимой взаимосвязи между генотипом и массой тела и ростом, однако все дети с генотипом TT имели рост свыше 25 перцентиля, подавляющее большинство девочек с избыточной массой тела и ожирением (91%) имели генотип CC или генотип CT.

Ключевые слова: генотип лактазы, рост, вес, индекс массы тела.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Спиридонова Н.В., Сазонова О.В., Безрукова А.А. Полиморфизм гена лактазы C/T-13910 и антропометрические данные девочек, рожденных в городе Самаре. Наука и инновации в медицине. 2019;4(3):15-18.

doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-15-18

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Сведения об авторах

Спиридонова Н.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИПО. ORCID: 0000-0003-3390-8034

Сазонова О.В. — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков. ORCID: 0000-0002-4130-492X

Безрукова А.А. — ассистент кафедры гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков. ORCID: 0000-0002-3929-4187

Автор для переписки

Спиридонова Наталья Владимировна

Адрес: ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: nvspiridonova@mail.ru

Тел.: + 7 (846) 207 19 68.

ИМТ — индекс массы тела.

Рукопись получена: 02.09.2019

Рецензия получена: 15.09.2019

Решение о публикации принято: 20.09.2019

Polymorphism of C/T-13910 lactase gene and anthropometric data of girls born in Samara

Natalia V. Spiridonova, Olga V. Sazonova, Alina A. Bezrukova

Abstract

Objectives — to assess the prevalence of C/T-13910 polymorphism of the lactase gene in the population of children in Samara and to identify the relationship with height, body weight and body mass index.

Material and methods. The study included 103 girls aged 3–6 years. Their height and body weight were measured, and buccal samples were taken to genotype lactase activity (determining the C/T-13910 variant).

Results. In girls born and living in Samara, the frequency of allele 13910-T was 48.6%. The CC genotype was detected in 51.4%, the CT genotype in 37.9% and the TT genotype in 10.7%. There was no statistically significant relationship between genotype and body weight and height, but all children with the TT genotype had a height of more than 25 percentiles, the vast majority of overweight and obese girls (91%) had the CC genotype or the CT genotype.

Keywords: lactase genotype, height, weight, body mass index.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Spiridonova NV, Sazonova OV, Bezrukova AA. Polymorphism of C/T-13910 lactase gene and anthropometric data of girls born in Samara. Science & Innovations in Medicine. 2019;4(3):15-18.

doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-15-18

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Information about authors

Natalia V. Spiridonova — PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Postgraduate Education.

ORCID: 0000-0003-3390-8034

Olga V. Sazonova — PhD, Associate Professor, Head of the Department of food hygiene with the course of hygiene of children and adolescents.

ORCID: 0000-0002-4130-492X

Alina A. Bezrukova — assistant of the Department of food hygiene with the course of hygiene of children and adolescents. ORCID: 0000-0002-3929-4187

Corresponding Author

Natalia V. Spiridonova

Address: 89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: nvspiridonova@mail.ru

Phone: +7 (846) 207 19 68.

Received: 02.09.2019

Revision Received: 15.09.2019

Accepted: 20.09.2019

■ ВВЕДЕНИЕ

В молоке млекопитающих содержится углевод «молочный сахар» — лактоза, которая способствует всасыванию в кишечнике кальция, минеральных веществ, размножению кисломолочных бактерий. В желудочно-кишечном тракте лактоза расщепляется до глюкозы и галактозы под воздействием фермента лактазы. Лактаза вырабатывается в тонком кишечнике и появляется уже в 12–14 недель внутриутробного развития, достигая максимума в сроке 39–40 недель беременности.

Дети с момента рождения, включая недоношенных, способны усваивать материнское молоко, и активность лактазы у них высокая до возраста 3–8 лет. Активность фермента лактазы зависит от ряда факторов: особенностей питания, от перенесенных заболеваний кишечника (инфекций, пищевой аллергии, целиакии, лямблиоза, болезни Крона и других), от расы, генетических особенностей [1, 2].

Активность лактазы уменьшается в какой-то момент после периода отлучения у большинства млекопитающих и снижена у 68% взрослых людей. Однако у некоторых людей, особенно в популяции с историческим преобладанием в рационе молочной продукции, лактаза активна во взрослом возрасте. Эта черта называется лактазной персистенцией, а у людей с европейской родословной она связана с аллельным вариантом (-13910*T) гена лактазы MCM6 [3].

Существует 3 генотипа: С/С — генотип, связанный с непереносимостью лактозы у взрослых (не способны усваивать лактозу); С/Т — генотип, связанный с переменным уровнем активности лактазы (риск развития вторичной лактазной недостаточности); Т/Т — генотип, связанный с хорошей переносимостью лактозы у взрослых (легко усваивают молочные продукты).

Селекция сыграла важную роль в сохранении способности переваривать лактозу в зрелом возрасте (лактазная персистенция) в разных популяциях, которые практикуют пасторализм [4]. Распространенность гиполактазии по типу взрослых (первичная мальабсорбция лактозы, непостоянство лактазы) значительно варьирует между различными расами и популяциями: 20% латиноамериканских, азиатских и негроидных детей до 4 лет имеют признаки дефицита лактазы и мальабсорбции лактозы, однако у детей северных европейцев симптомы непереносимости лактозы не развиваются до 5 лет [5, 6].

В диагностике гиполактазии используют несколько лабораторных методов. Ранее распространенность гиполактазии определяли с помощью теста на толерантность к лактозе или теста на толерантность к лактозе с этанолом. Наиболее точный метод — прямое определение активности лактазы в биоптате слизистой оболочки тонкого кишечника; однако инвазивность теста не позволяет использовать его в повседневной практике и скрининге.

На территории России проведено несколько исследований распространенности гиполактазии. Установлено, что распространенность генотипа СС варьирует от 13% до 57% среди русских и до 94% — среди северных

народов (ненцы). При проведении генотипирования распространенность гиполактазии среди русских, проживающих в центральной части, варьировала от 36% до 50% и зависела от района проживания [7, 8].

Распространенность ожирения быстро увеличивается во всем мире одновременно с историческим сдвигом образа жизни от традиционных здоровых моделей к нездоровым. Однако причинно-следственные связи между факторами образа жизни и ожирением еще предстоит полностью выяснить. Данные о взаимосвязи ожирения с потреблением молока и полиморфизмом генов разноречивы. Так, изучение более 180 000 взрослых из 25 когорт убедительно доказало, что высокое потребление молочных продуктов было причинно связано с более высоким индексом массы тела (ИМТ). Однако увеличение массы тела происходило за счет увеличения мышечной массы и уменьшения жировых отложений [9].

Изучение аллельного полиморфизма гена лактазы в локусе -13910 в Португалии выявило частоту генотипов СС — 35,8%, СТ — 48,1% и ТТ — 16,1% и наличие существенных ассоциаций с антропометрическими переменными, связанными с ожирением, ИМТ, массой жира, а также с риском ожирения при полиморфизме лактазы С>Т [10]. При генотипировании испанцев также выявлено, что полиморфизм 13910 С > Т повышает восприимчивость к ожирению и патологиям, связанным с ожирением [11].

■ ЦЕЛЬ

Оценить распространенность аллельных вариантов гена лактазы С/Т-13910 в популяции девочек 3–6 лет, рожденных и проживающих в г. Самаре, и выявить взаимосвязь с ростом, массой тела и ИМТ детей.

Исследование проводилось на кафедре акушерства и гинекологии Института профессионального образования и на кафедре гигиены питания Самарского государственного медицинского университета (Самара, Россия) и ООО «ДНК-технология» (Москва, Россия).

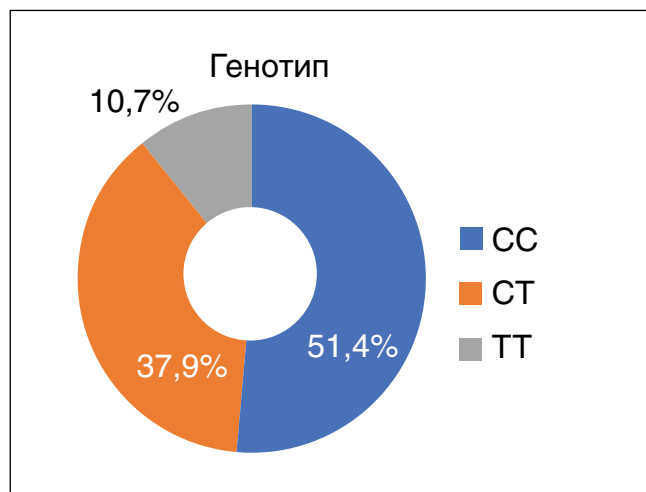


Рисунок 1. Соотношение аллельных вариантов полиморфизма -13910 С/Т гена лактазы в популяции детей г. Самары.

Figure 1. Ratio of allele 13910-C/T polymorphism of the lactase gene in the population of children in Samara.

МСМ6: -13910 С/Т	Масса тела, центили													
	<3%		3–10%		10–25%		25–75%		75–90%		90–97%		>97%	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
СС	2	29	4	67	4	57	24	50	6	50	5	56	8	57
СТ	4	57	2	33	2	29	17	35	6	50	3	33	5	36
ТТ	1	14	0	0	1	14	7	15	0	0	1	11	1	7

Таблица 1. Масса тела в зависимости от аллельных вариантов полиморфизма -13910 С/Т гена лактазы ($\chi^2=5,6$; $P=0,935$)

Table 1. Body weight depending on allele 13910-C/T polymorphism of the lactase gene ($\chi^2=5.6$; $P=0.935$)

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены девочки в возрасте от 3 до 6 лет, рожденные и проживающие в г. Самаре. Законные представители испытуемых дали письменное информированное согласие и заполнили анкету о своих личных данных, месте рождения детей. В исследование включены 103 девочки в возрасте 3–6 лет, обратившиеся к детскому гинекологу в рамках ежегодного медицинского осмотра. У всех девочек измеряли рост и массу тела и брали образцы буккальных клеток для генетического исследования.

Анализ генотипа

ДНК амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции. Используемый прямой праймер представлял собой 5' CCTCGTTAATACCCACTGACCTA-3', а обратный праймер представлял собой 5'-GTCACTTTTGATATGATGAGAGCA-3', который покрывал около 400 п.н. областей с обеих сторон варианта С/Т-13910.

Статистический анализ

Для проверки различий между группами генотипа использовался критерий хи-квадрат. Различия с уровнем достоверности $P < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении распространенности аллельных вариантов полиморфизма -13910 С/Т гена лактазы выявлено, что генотип ТТ имели 11 девочек (10,7%), генотип СТ – 39 девочек (37,9%) и генотип СС – 53 девочки (51,4%) (рисунк 1).

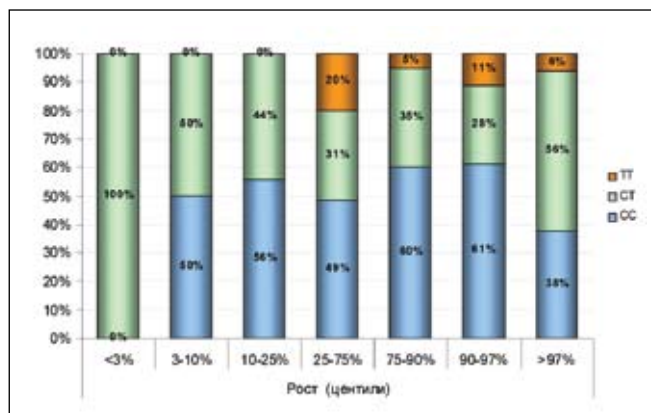


Рисунок 2. Рост в зависимости от аллельных вариантов полиморфизма -13910 С/Т гена лактазы ($\chi^2=10,7$; $P=0,557$).

Figure 2. Height depending on allele 13910-C/T polymorphism of the lactase gene ($\chi^2=10.7$; $P=0.557$).

Генотип	Ниже 25%		25% и выше, т.е. норма и выше	
	Абс.	%	Абс.	%
СС	7	50	46	52
СТ	7	50	32	36
ТТ	0	0	11	12

Таблица 2. Рост в зависимости от аллельных вариантов полиморфизма -13910 С/Т гена лактазы ($\chi^2=2,4$; $P=0,306$)

Table 2. Height depending on allele 13910-C/T polymorphism of the lactase gene ($\chi^2=2.4$; $P=0.306$)

Поскольку рост и масса тела сильно зависят от возраста, анализировались только оценки по центильным коридорам. Центильные коридоры сформированы по массе тела в зависимости от возраста (таблица 1).

Центильные коридоры сформированы по росту в зависимости от возраста (рисунк 2).

Статистической значимости различий в росте девочек с различными полиморфизмами гена лактазы не выявлено, но можно заметить, что редкий полиморфизм ТТ гена лактазы МСМ6 представлен только у девочек с нормальным и повышенным относительно возраста ростом (от 25-го перцентиля и выше). При укрупнении градации роста ниже 25-го и выше 25-го перцентиля статистической значимости также выявлено не было (таблица 2).

Центильные коридоры сформированы по массе тела в зависимости от роста (рисунк 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Была определена фактическая распространенность генетического варианта, связанного с гиполактазией взрослого типа, одноосновный полиморфизм С/Т-13910 (rs 4988234) перед геном, кодирующим лактазу на хромосоме 2 в популяции девочек 3–6 лет, рожденных и проживающих в г. Самаре, и выявлено, что преобладают носители СС-генотипа – 51,4%.

Распространенность взрослого типа гиполактазии среди россиян, согласно предыдущим исследованиям, варьирует от 13% до 50–57% [7, 8]. Однако эти исследования изучали частоту персистентного/непостоянного

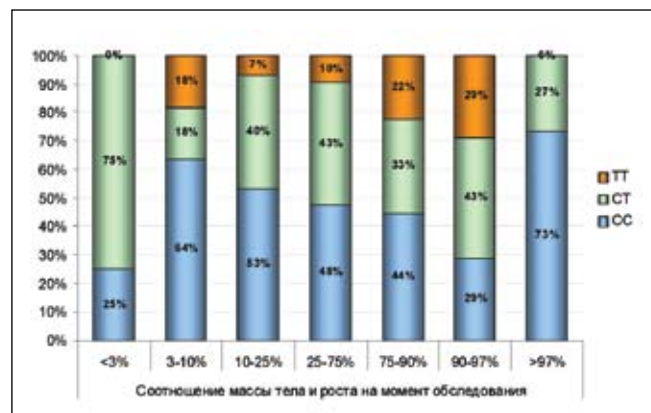


Рисунок 3. Соотношение массы тела и роста в зависимости от аллельных вариантов полиморфизма -13910 С/Т гена лактазы ($\chi^2=12,8$; $P=0,387$).

Figure 3. Ratio of body weight and height depending on allele 13910-C/T polymorphism of the lactase gene ($\chi^2=12.8$; $P=0.387$).

генотипа лактазы и не оценивали взаимосвязь с ростом, массой тела и ИМТ.

Выявлено, что все девочки с генотипом ТТ имели рост выше 25-го перцентиля, что, вероятно, связано не только с хорошей переносимостью молочных продуктов, но и усиленной абсорбцией кальция. Данное предположение основано на результатах исследований, в которых показано, что у лиц с генотипом ТТ имелась более высокая плотность трабекулы костей по сравнению с генотипами СС и СТ [12]. В исследовании R.I. Almon установлено, что потребление молока у 597 шведских детей положительно связано с ростом тела у подростков [13]. В нашем исследовании статистической значимости отличий по росту получено не было, что, возможно, связано с недостаточным размером выборки.

Подавляющее большинство детей (91%) из 22 девочек с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ выше 90-го перцентиля) имели генотип СС (13 девочек) или генотип СТ (7 девочек). Наши данные согласуются с результатами зарубежных исследований. Так, в работе R.I. Almon при генотипировании 551 испанца, проживающего на Канарских островах, установлено, что полиморфизм 13910 С>Т повышает восприимчивость к ожирению и патологиям, связанным с ожирением [11]. Аналогичные данные получены в исследовании

580 португальских детей 6–12 лет: генотип С>Т может предрасполагать к абдоминальному ожирению [14]. Однако при изучении взаимосвязи потребления молока, генотипа и массы тела у 298 испанских детей (средний возраст 9,6 года) и 386 подростков (средний возраст 15,6 года) выявлено, что генотип СТ и ТТ связан с увеличением потребления молока, но не связан с более высокой массой тела [15].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У девочек в возрасте от 3 до 6 лет, рожденных и проживающих в г. Самаре, частота аллеля гена лактазы 13910-Т составила 48,6%. Генотип СС выявлен у 51,4% девочек, генотип СТ — у 37,9% и генотип ТТ — у 10,7%.

Не выявлено достоверной взаимосвязи между генотипом и массой тела и ростом у девочек, однако все дети с генотипом ТТ имели рост выше 25-го перцентиля, подавляющее большинство девочек (91% из 22 девочек) с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ выше 90-го перцентиля) имели генотип СС (13 девочек) или генотип СТ (7 девочек). ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Buzás G, Fodor F, Csóky B. Accuracy of lactase gene C/T-13910 polymorphism and hydrogen breath test in a gastroenterology outpatient clinic: a retrospective study. *Orv Hetil.* 2016;157(25):1007–12. (In Hungarian). doi: 10.1556/650.2016.30462
2. Enko D, Rezanka E, Stolba R, Halwachs-Baumann G. Lactose malabsorption testing in daily clinical practice: a critical retrospective analysis and comparison of the hydrogen/methane breath test and genetic test (c/t-13910 polymorphism) results. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:464382. doi: 10.1155/2014/464382
3. Gerbault P. The onset of lactase persistence in Europe. *Hum Hered.* 2013;76(3-4):154–61. doi: 10.1159/000360136
4. Ranciaro A, Campbell MC, Hirbo JB, et al. Genetic origins of lactase persistence and the spread of pastoralism in Africa. *The American Journal of Human Genetics.* doi: 10.1016/j.ajhg.2014.02.009
5. Fang L, Ahn JK, Wodziak D, Sibley E. The human lactase persistence-associated SNP -13910*T enables in vivo functional persistence of lactase promoter-reporter transgene expression. *Hum Genet.* 2012;131(7):1153–9. doi: 10.1007/s00439-012-1140-z
6. Smith GD, Lawlor DA, Timpson NJ. Lactase persistence-related genetic variant: population substructure and health outcomes. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(3):357–67. doi: 10.1038/ejhg.2008.156
7. Khabarova Y, Grigoryeva V, Tuomisto S, et al. High prevalence of lactase non-persistence among indigenous nomadic Nenets, north-west Russia. *Int J Circumpolar Health.* 2012;71:1–6. doi: 10.3402/ijch.v71i0.17898
8. Khabarova Y, Torniaainen S, Nurmi H, et al. Prevalence of lactase persistent/non-persistent genotypes and milk consumption in a young population in north-west Russia. *World J Gastroenterol.* 2009;15(15):1849–53. doi: 10.3748/wjg.15.1849
9. Mendelian randomization of dairy consumption working group. Dairy consumption and body mass index among adults: mendelian randomization analysis of 184802 individuals from 25 studies. *Clin Chem.* 2018;64(1):183–191. doi: 10.1373/clinchem.2017.280701
10. Manco L, Dias H, Muc M, Padez C. The lactase -13910C>T polymorphism (rs4988235) is associated with overweight/obesity and obesity-related variables in a population sample of Portuguese young adults. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(1):21–24. doi: 10.1038/ejcn.2016.164
11. Almon R, Álvarez-León EE, Serra-Majem L. Association of the European lactase persistence variant (LCT-13910 C>T polymorphism) with obesity in the Canary Islands. *PLoS One.* 2012;7(8):e43978. doi: 10.1371/journal.pone.0043978
12. Tolonen S1, Laaksonen M, Mikkilä V, et al. Cardiovascular risk in young finns study group. Lactase gene c/t(-13910) polymorphism, calcium intake, and pQCT bone traits in Finnish adults. *Calcif Tissue Int.* 2011 Feb;88(2):153–61. doi: 10.1007/s00223-010-9440-6
13. Almon R, Nilsson TK, Sjöström M, Engfeldt P. Lactase persistence and milk consumption are associated with body height in Swedish preadolescents and adolescents. *Food Nutr Res.* 2011;55. doi: 10.3402/fnr.v55i0.7253
14. Albuquerque D, Nóbrega C, Manco L. The lactase persistence -13910C>T polymorphism shows indication of association with abdominal obesity among Portuguese children. *Acta Paediatr.* 2013;102(4):e153–7. doi: 10.1111/apa.12134
15. Almon R, Patterson E, Nilsson TK, Engfeldt P, Sjöström M. Body fat and dairy product intake in lactase persistent and non-persistent children and adolescents. *Food Nutr Res.* 2010;54. doi: 10.3402/fnr.v54i0.5141

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время поражение органов дыхания занимает одну из лидирующих позиций в структуре всех заболеваний взрослого и детского населения нашей страны. Отчасти это связано с увеличением количества пациентов с первичными и вторичными иммунодефицитами, особенно ВИЧ-инфицированных, больных с анатомическими аномалиями дыхательных путей и другими заболеваниями бронхолегочной системы. Отдельно можно выделить группу пациентов, которые находятся на иммуносупрессивной терапии после трансплантации органов. Нарушения работы иммунной системы неизбежно приводят к изменению спектра возбудителей, вызывающих поражение различных органов и систем организма человека, особенно респираторного тракта.

К основным функциям иммунной системы относятся распознавание генетически чужеродных веществ (экзо- или эндогенного происхождения), их удаление из макроорганизма и запоминание антигенов. За счет этого обеспечивается поддержание гомеостаза.

Иммунную защиту человека формируют два механизма: врожденный и адаптивный. К врожденному относятся: факторы естественной защиты (кожа, слизистые оболочки), клеточные (макрофаги, дендритные клетки, натуральные киллеры и др.) и гуморальные (компоненты комплемента, белки острой фазы воспаления, интерфероны и др.). К адаптивным факторам относятся лимфоциты (Т-, В-лимфоциты и их субпопуляции). Отличительной особенностью адаптивного иммунитета является способность к специфичному распознаванию антигенов и формированию иммунологической памяти [1].

При возникновении генетических аномалий или под воздействием неблагоприятных эндо- или экзогенных факторов могут возникать нарушения в работе иммунной системы. К основным проявлениям патологии иммунной системы относятся иммунодефицитные состояния (ИДС), аллергические, аутоиммунные и лимфопролиферативные заболевания [2].

Иммунодефицит — это снижение количественных показателей, а также функциональной активности основных компонентов иммунной системы, которое ведет к нарушению защиты организма от патогенов и проявляется в повышении заболеваемости различными инфекциями [3].

Среди ИДС выделяют первичные иммунодефицитные состояния (ПИД), вторичные иммунодефициты (ВИД) и «физиологические ИДС», связанные, например, с возрастными изменениями в иммунной системе [4].

Одним из основных признаков ИДС являются рецидивирующие инфекционные заболевания, которые характеризуются вялым течением, тяжело поддаются этиотропному лечению. Кроме того, локализация и спектр возбудителей могут меняться в широком диапазоне [5, 6, 7].

Впервые ПИД был описан в 1952 году американским педиатром О. Брутоном [8]. В настоящее время выделяют более 200 различных первичных

иммунодефицитов, а их частота встречаемости в человеческой популяции варьируется. Так, частота селективного дефицита IgA достигает 1:500, однако для большинства ПИД этот показатель составляет 1:50 000 — 1:100 000 [9]. Первичные иммунодефициты возникают в результате генетического нарушения в звеньях иммунной системы. Могут возникать поражения гуморального или клеточного звена иммунитета, дефект фагоцитоза, компонентов системы комплемента. Для ПИД характерны стойкие нарушения функции поврежденного компонента иммунитета, отмечающиеся стабильностью и постоянными изменениями при проведении лабораторных исследований.

Классическими возбудителями, вызывающими болезни органов дыхания бактериальной природы, как правило, являются: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.*, а также другие представители семейства *Enterobacteriaceae*. И чаще всего именно эти микроорганизмы являются основной мишенью при назначении антимикробной химиотерапии.

■ ОПИСАНИЕ В ЛИТЕРАТУРЕ МИКРООРГАНИЗМОВ — ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С каждым годом в научной литературе описывается все больше микроорганизмов — возбудителей инфекционных заболеваний различной локализации у человека, клиническое значение которых долгое время оставалось малоизученным. В частности, ежегодно увеличивается доля в структуре заболеваний верхних и нижних дыхательных отделов респираторной системы медленно и быстрорастущих микроорганизмов из порядка *Actinomycetales*.

К этим микроорганизмам можно отнести представителей крупных семейств *Corynebacteriaceae*, *Mycobacteriaceae*, *Nocardiaceae* [10], среди которых отдельно выделяют представителей родов, имеющих определенную особенность клеточной стенки. Она состоит в высоком содержании миколовых кислот (хемотип IV), во многом определяющих особенности патогенеза этих микроорганизмов при попадании в макроорганизм, а именно — кислотоустойчивость, и как следствие защиту от фагоцитоза. Наиболее развита данная особенность строения у представителей родов *Gordonia*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Tsukamurella*.

Род *Tsukamurella* представлен неподвижными, грамположительными, палочковидными, споронеобразующими, облигатными аэробами. Эти микроорганизмы довольно часто меняли свое название, после того как впервые был выделен в 1941 году *Steinhaus* из мицетом и яиц клопа [11]. После этого неоднократно выделялись при микробиологическом исследовании почвы, ила и различных органов членистоногих [12].

Окончательное название род приобрел, после того как японские микробиологи Tsukamura вместе с Mizuno выделили новый микроорганизм *Gordonia aurantiaca* из образцов мокроты пациента с туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких

[13]. Уже в 1982 году Tsukamura и Kawakami описали первый случай заболевания легких у человека, вызванного *G. Aurantiaca* [14].

В течение 70-х и 80-х годов *G. aurantiaca* была переименована в *Rhodococcus aurantiacus* в связи с тем, что эти бактерии обладают схожими морфологическими и культуральными особенностями и являются близкородственными. Но после того как в 1988 году Collins и соавторы расшифровали последовательность 16S рРНК, было предложено переименование *G. aurantiaca* в *Tsukamurella aurantiaca* [15]. В настоящее время у пациентов чаще всего выделяются следующие представители рода *Tsukamurella*: *T. paurometabola*, *T. wratislaviensis*, *T. pulmonis*, *T. incheonensis* [12, 16]. Наиболее часто бактерии этого рода вызывают катетер-ассоциированную бактериемию у пациентов с патологией кроветворной системы, злокачественными новообразованиями и у пациентов, которым проводятся постоянные внутривенные процедуры [17, 18].

Описаны случаи выделения *Tsukamurella* у пациентов с менингитами и абсцессами мозга, перитонитами, кератитами и конъюнктивитами, при кожных инфекциях различной локализации, средних отитах и поражениях верхних и нижних дыхательных путей [19, 20, 21]. Также стоит отметить, что были описаны случаи коинфекции *T. tyrosinosolvens* и микобактерии, вызывающей туберкулез *M. bovis*, при этом вызванная *Tsukamurella* инфекция легких имеет схожую клиническую картину с туберкулезом. В литературе также указаны случаи инфекции при наличии протезов коленного сустава и при наличии кардиостимуляторов [22, 23].

С внедрением и широким применением инновационных методов лабораторной и инструментальной диагностики количество новых случаев выделения бактерий из рода *Tsukamurella* будет только увеличиваться.

Rhodococcus — род аэробных микроорганизмов, спорообразующих, неподвижных грамположительных бактерий, находящихся в близкородственных связях с микобактериями и коринебактериями. Большинство авторов относят вызванные ими инфекции к зоонозам.

Чаще всего инфицирование представителями данного рода бактерий происходит воздушно-пылевым путем при их попадании на слизистые оболочки верхних дыхательных путей из почвы, воды, при вдыхании аэрозоля или при тесном контакте с животными [24]. Наиболее подвержены заражению работники сельского хозяйства, которые находятся в постоянном контакте с перечисленными факторами передачи.

Впервые бактерии рода *Rhodococcus* были выделены в 1923 году у овец с пневмонией, после этого были зарегистрированы частые случаи выделения микроорганизма у многих травоядных животных, особенно у жеребят. В 1967 году отмечен первый случай заболевания человека, который находился на терапии системными кортикостероидами [25]. В последние годы чаще регистрируются случаи инфицирования у иммунокомпрометированных пациентов.

Род *Rhodococcus* включает следующие патогенные для человека виды: *R. equi*, *R. erythropolis*, *R. gordoniae*,

R. fascians (*R. luteus*) и *R. rhodochrous complex*. В большинстве случаев выделения родококков неоднократно были идентифицированы как *R. equi*, и в литературе чаще описаны случаи заболевания именно этим видом бактерий.

Что касается клинического значения, наиболее распространен описанный вид микроорганизмов у иммунокомпрометированных пациентов, больных с онкологическими заболеваниями легких, страдающих гематологическими заболеваниями, саркоидозом, и после трансплантации [26, 27]. Наиболее часто инфекции, вызванные родококками, клинически протекают в форме пневмонии, но из-за особенностей и сложностей микробиологической идентификации из биоматериала возбудитель выделяется достаточно редко. Помимо этого, авторами указаны случаи раневых инфекций, катетер-ассоциированного сепсиса и абсцессов различной локализации [28]. Довольно важно отметить, что были зарегистрированы случаи передачи *R. equi* от человека к человеку у двух ВИЧ-инфицированных мужчин, живущих вместе [29].

Ежегодно зарубежными авторами как в Европе, так и в Америке описываются случаи выделения и идентификации из клинического материала бактерий из рода *Nocardia*. Эти микроорганизмы были впервые выделены в 1888 году ветеринаром Э. Нокардом из материала от крупного рогатого скота. Далее ученый Trevisan дал выделенному изоляту видовое название *N. farcinica*. После этого в 1954 году *N. farcinica* стала одним из типовых видов для этого рода. Впоследствии длительный период времени происходило довольно большое количество таксономических изменений в связи со структурными особенностями бактерий, а именно из-за высокого содержания длинноцепочечных миколовых кислот *Nocardia* и схожестью с родом *Mycobacterium*. Также определенная «путаница» возникала из-за схожих свойств с грибами, при микроскопии и окраске по Граму демонстрируется характерное разветвление бактериальной клетки.

Довольно много разногласий было в связи с различной антимикробной чувствительностью внутри вида *N. asteroides*, что в дальнейшем дало основание для разделения на 6 групп. После появления 16S рРНК секвенирования были выделены следующие таксономические единицы: *N. abscessus*, *N. Brevicatena* / *N. paucivorans*, *N. nova complex*, *N. transvalensis complex*, *N. farcinica* и *N. cyriacigeorgica*. На данный момент род *Nocardia* представлен более 80 видами бактерий, многие из которых могут вызывать те или иные инфекционные поражения органов и тканей. Нокардии представлены грамположительными бациллами с характерной разветвленной нитевидной формой, не образующие спор и капсулы, неподвижные, все представители обладают выраженной кислотоустойчивостью из-за высокого содержания в клеточной стенке миколовых кислот [30].

Инфицирование человека нокардиями может происходить воздушно-капельным (легочный нокардиоз — пневмония, абсцесс легкого и поражения полости рта) или контактным путем — через порез или поврежденную кожу (кожный нокардиоз — целлюлит, язвы).

Кроме того, возможна диссеминация возбудителя из первичного очага инфекции в мозг, почки, суставы, сердце, глаза и кости [31, 32]. До 70% случаев заражения нокардиями приходится на легочные поражения. Также возможны внутрибольничные вспышки нокардиозов у катетеризованных пациентов или у больных в послеоперационном периоде [33].

Инфекции, вызываемые *Nocardia spp.*, обычно встречаются у лиц с иммунодефицитами, в том числе у ВИЧ-инфицированных, имеющих легочные поражения, страдающих хроническим алкоголизмом, у пациентов после трансплантации органов и находящихся на постоянной системной кортикостероидной терапии. В развитых странах, в том числе в Соединенных Штатах Америки, было отмечено, что более 60% нокардиоза у человека встречается у людей с ослабленным иммунитетом, при этом мужчины более подвержены инфицированию, чем женщины (3:1) [34, 35, 36, 37]. В 13-летнем анализе наиболее распространенных состояний, связанных с нокардиозом легких, было выделено несколько основных групп риска: лечение стероидами (64,5%), состояние после трансплантации органов (29%), ХОБЛ (23%), ВИЧ-инфекция (19%) и употребление алкоголя (6,5%) [37].

Симптомы нокардиоза неспецифичны, заболевание характеризуется хроническим течением [38]. Изменения на рентгенограмме грудной клетки могут варьировать от уплотнений и полостных узлов до масс и интерстициальных поражений, чаще в верхних долях легких [39]. Трудности в постановке диагноза нокардиоза вызывают отсутствие какого-либо патогномоничного, клинического или рентгенологического признака, а также определенные сложности в микробиологической диагностике. Поздняя постановка диагноза приводит к задержке терапии, что является предиктором более высокой смертности у этих пациентов [40, 41].

Представители *Nocardia spp.* чувствительны к большинству антибиотиков группы β -лактамов, в последнее время отмечается рост резистентности микроорганизма к противомикробным препаратам [41]. Линезолид, ампициллин, эритромицин могут быть использованы для лечения нокардиоза. Проведенное в США десятилетнее ретроспективное исследование чувствительности различных видов нокардий к антибиотикам показало, что более 50% изолятов были устойчивы к бисептолу. В этом исследовании было указано, что необходимо проводить комбинированную эмпирическую терапию, включающую бисептол, цефтриаксон и имипенем, до получения результатов о чувствительности микроорганизма [42].

Gordonia spp. является грамположительным, каталазоположительным, аэробным, нокардиоформным микроорганизмом из группы актиномицет, имеет слабые кислотоустойчивые свойства [43]. Естественной средой обитания для гордоний являются почва и вода [44]. Бактерия также была выделена из слюны домашних и диких собак [45]. У госпитализированных пациентов она чаще всего встречается на фоне внутрисосудистых катетер-ассоциированных инфекций.

В роде *Gordonia* насчитывается около 35 достоверно выделенных видов, среди которых наиболее часто встречаемыми при поражении человека являются: *G. aichiensis*, *G. araii*, *G. bronchialis*, *G. otitidis*, *G. polyisoprenivorans*, *G. rubripertincta*, *G. sputi* и *G. terrae*. *G. bronchialis* была впервые идентифицирована в образцах мокроты, полученных от пациентов с легочными поражениями. Другие клинические штаммы в Японии были выделены из плевральной жидкости, кожи и гноя. Также *G. bronchialis* вызывала бактериемию у пациента с секвестрированным легким и рецидивирующим абсцессом молочной железы у иммунокомпрометированной пациентки [46]. Кроме того, *G. bronchialis* была выделена из раны грудины у больных, перенесших операцию по шунтированию коронарных артерий [47].

Инфекции, вызванные гордониями, довольно редки, и о них в первую очередь сообщают как о хирургических инфекциях. В связи с этим клинический опыт, который может дать рекомендации по оптимальной антибактериальной терапии, отсутствует [48]. Антибиотики, использовавшиеся в ранее опубликованных случаях, включали имипенем, гентамицин, цiproфлоксацин, ванкомицин и цефтриаксон. Исследование, проведенное в Японии, охарактеризовало 13 изолятов *G. bronchialis*, в основном из легочных образцов, полученных в период между 1998 и 2008 годами. Было показано, что выделенные штаммы чувствительны к карбапенемам и аминогликозидам, имеют переменную устойчивость к ванкомицину и цефалоспорином третьего поколения. Однако, учитывая небольшое количество изолятов, данное исследование не может использоваться в качестве окончательного руководства для эмпирического лечения. Тем не менее недавние сообщения показали, что микроорганизмы рода *Gordonia* были выделены из раны грудины, опухолей и из плеврального выпота [49].

Gordonia spp. имеет много общих черт с *Nocardia spp.* или *Rhodococcus spp.*, что определяет сложности в микробиологической идентификации данного возбудителя. Возбудитель требует всестороннего морфологического и биохимического тестирования или применения современных методов идентификации, таких как MALDI-ToF масс-спектрометрия. Нокардии относятся к медленно растущим бактериям, период роста составляет минимум 4 дня [49]. Кроме масс-спектрометрии для правильной видовой идентификации возможно использование ПЦР и секвенирования.

Необходимо отметить, что важным событием в научной и практической микробиологии стала разработка нового метода идентификации микроорганизмов с использованием времяпролетной матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации масс-спектрометрии (MALDI-ToF). Метод, позволяющий быстро и точно идентифицировать как «рутинные», так и нетривиальные, редкие и атипичные микроорганизмы, такие как *Nocardia*, *Gordonia*, *Tsukamurella*, *Rhodococcus*. На данный момент происходит широкое внедрение масс-спектрометров различного производства в практику бактериологических лабораторий в России и по всему миру.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время отмечается увеличение количества иммунокомпрометированных пациентов. Вследствие этого ежегодно, помимо глубоко изученных «классических» патогенов, появляются все новые и новые микроорганизмы, играющие важную роль в патологическом процессе бронхолегочной системы. Им следует уделять пристальное внимание, тем более что

современные методы микробиологической диагностики позволяют качественно и своевременно выделять редкие и атипичные микроорганизмы и проводить их идентификацию. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhestkov AV, Protasov AD, Kozlova OS, et al. Infectiology. *Fundamentals of immunodiagnosics and immunoprophylaxis of infectious diseases*. Samara, 2019. (In Russ.) [Жестков А.В., Протасов А.Д., Козлова О.С. и др. Учение об инфекции. *Основы иммунодиагностики и иммунопрофилактики инфекционных заболеваний*. Самара, 2019].
2. Luss LV, Martynov-Radushinskiy AA. Secondary immune deficiency. Do we always need immunomodulators? *Meditinskiy sovet*. 2014;(2):40–45. (In Russ.) [Лусс Л.В., Мартынов-Радужинский А.А. Вторичная иммунная недостаточность. Всегда ли нужны иммуномодуляторы? *Медицинский совет*. 2014;(2):40–45].
3. Khaitov RM. *Immunology*. M.: GEOTAR-Media, 2011. (In Russ.) [Хайтов Р.М. *Иммунология*. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011].
4. Khaitov RM ed. *Immunology and allergology. Diagnosis and treatment algorithms*. M.: GEOTAR-Media, 2003. (In Russ.) [Иммунопатология и аллергология. *Алгоритмы диагностики и лечения*. Под ред. Хайтова Р.М. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2003].
5. Vorob'yova AA, Bykova AS, Karaulova AV. *Immunology and allergology*. M., Prakticheskaya meditsina, 2006. (In Russ.) [Иммунология и аллергология. Под ред. Воробьева А.А., Быкова А.С., Караулова А.В. М.: Практическая медицина, 2006].
6. Luss LV, Martynov-Radushinsky AA. Role and place of immunomodulating therapy inflammatory diseases occurring against the background of secondary immune deficiency. *Meditinskiy sovet*. 2013;(11):78–81. (In Russ.) [Лусс Л.В., Мартынов-Радужинский А.А. Роль и место иммуномодулирующей терапии в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, протекающих на фоне вторичной иммунной недостаточности. *Медицинский совет*. 2013;(11):78–81].
7. Yarin AA. *Immunology*. M.: GEOTAR-Media, 2010. (In Russ.) [Ярилин А.А. *Иммунология*. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010].
8. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;(9):722–726.
9. Karzakova LM, Muchukova OM, Rasskazova NL. Primary and secondary immunodeficiency states. *Zdravookhraneniye Chuvashii*. 2008;(2):72–79. (In Russ.) [Карзакова Л.М., Мучукова О.М., Рассказова Н.Л. Первичные и вторичные иммунодефицитные состояния. *Здравоохранение Чувашии*. 2008;(2):72–79].
10. Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E, Schleifer KH, Stackebrandt E. The prokaryotes. *Volume 3: Archaea. Bacteria: firmicutes, actinomycetes*. New York: Springer, 2006.
11. Steinhilber EA. A study of the bacteria associated with thirty species of insects. *J Bacteriol*. 1941;42(6):757–790.
12. McNeil MM, Brown JM. The medically important aerobic actinomycetes: epidemiology and microbiology. *Clinical microbiology reviews*. 1994;7(3):357–417. doi: 10.1128/cmr.7.3.357
13. Tsukamura M. Proposal of a new genus, Gordona, for slightly acid-fast organisms occurring in sputa of patients with pulmonary disease and in soil. *J Gen Microbiol*. 1971;68(1):15–26. doi: 10.1099/00221287-68-1-15
14. Tsukamura M, Kawakami K. Lung infection caused by Gordona aurantiaca (*Rhodococcus aurantiacus*). *Journal of clinical microbiology*. 1982;16(4):604–607.
15. Collins MD, Smida J, Dorsch M, Stackebrandt E. Tsukamurella gen. nov. harboring Corynebacterium paurometabolum and Rhodococcus aurantiacus. *Int J Syst Bacteriol*. 1988;38(4):385–391. doi: 10.1099/00207173-38-4-385
16. Clausen C, Wallis CK. Bacteremia caused by Tsukamurella species. *Clin Microbiol Newslett*. 1994;16(1):6–8.
17. Shapiro CL, Haft RF, Gantz NM, et al. Tsukamurella paurometabola: a novel pathogen causing catheter-related bacteremia in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 1992;14(1):200–203.
18. Lai KK. A cancer patient with central venous catheter-related sepsis caused by Tsukamurella paurometabola (*Gordona aurantiaca*). *Clin Infect Dis*. 1993;17(2):285–287. doi: 10.1093/clinids/17.2.285-a
19. Shaer A, Gadegbeku C. Tsukamurella peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol*. 2001;56:241–246.
20. Woo PC, Fong AH, Ngan A, et al. First report of Tsukamurella keratitis: association between T. tyrosinosolvens and T. pulmonis and ophthalmologic infections. *J Clin Microbiol*. 2009;47(6):1953–1956. doi: 10.1128/JCM.00424-09
21. Lcaide ML, Espinoza L, Abbo L. Cavitory pneumonia secondary to Tsukamurella in an AIDS patient. First case and a review of the literature. *J Infect*. 2004;49(1):17–19. doi: 10.1016/S0163-4453(03)00139-7
22. Chen CH, Lee CT, Chang TC. Tsukamurella tyrosinosolvens bacteremia with coinfection of Mycobacterium bovis pneumonia: case report and literature review. *Springer Plus*. 2016;5(1):2033. doi: 10.1186/s40064-016-3707-y
23. Yassin A, Rainey F, Burghardt J, et al. Tsukamurella tyrosinosolvens sp. nov. *Int J Syst Bacteriol*. 1997;47(3):607–614. doi: 10.1099/00207173-47-3-607
24. Vazquez-Boland J. Rhodococcus equi: the many facets of a pathogenic actinomycete. *Vet Microbiol*. 2013;167(1–2):9–33. doi: 10.1016/j.vetmic.2013.06.016
25. Golub B, Falk G, Spink W. Lung abscess due to Corynebacterium equi. Report of first human infection. *Ann Intern Med*. 1967;66(6):1174–1177. doi: 10.7326/0003-4819-66-6-1174
26. Yamshchikov A, Schuetz A, Lyon G. Rhodococcus equi infection. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(5):350–359. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70068-2
27. Nishi S, Valentine G, Duncan S. Emerging bacterial, fungal, and viral respiratory infections in transplantation. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24(3):541–555.
28. Kedlaya I, Ing M, Wong S. Rhodococcus equi infections in immunocompetent hosts: case report and review. *Clin Infect Dis*. 2001;32(3):39–46. doi: 10.1086/318520
29. Arlotti M, Zoboli G, Moscatelli G, et al. Rhodococcus equi infection in HIV-positive subjects: a retrospective analysis of 24 cases. *Scand J Infect Dis*. 1996;28(5):463–467. doi: 10.3109/00365549609037941
30. McNeil M, Brown M. The medically important aerobic actinomycetes: epidemiology and microbiology. *Clin Microbiol Rev*. 1994;7(3):357–417. doi: 10.1128/cmr.7.3.357
31. Piau C, Kerjouan M, Le Mouel M, et al. First case of disseminated infection with Nocardia cerraensis in a human. *J Clin Microbiol*. 2015;53(3):1034–1037. doi: 10.1128/JCM.02979-14
32. Flateau C, Jurado V, Lemaître N, et al. First case of cerebral abscess due to a novel nocardia species in an immunocompromised patient. *J Clin Microbiol*. 2013;51(2):696–700. doi: 10.1128/JCM.00762-12
33. Al Akhrass F, Hachem R, Mohamed J, et al. Central venous catheter-associated Nocardia bacteremia in cancer patients. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(9):1651–1658. doi: 10.3201/eid1709.101810
34. Wilson JW. Nocardiosis. Updates and Clinical Overview. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(4):403–407. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.11.016
35. Canterino J, Paniz-Mondolfi A, Brown-Elliott B, et al. Nocardia thailandica pulmonary nocardiosis in a post-solid organ transplant patient. *J Clin Microbiol*. 2015;53(11):3686–90. doi: 10.1128/JCM.00959-15
36. Alavi Darazam I, Shamaei M, Mobarhan M, et al. Nocardiosis: risk factors, clinical characteristics and outcome. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15(5):436–9. doi: 10.5812/ircmj.2384

37. Zia K, Nafees T, Faizan M, Salam O, et al. Ten year review of pulmonary nocardiosis: a series of 55 cases. *Cureus*. 2019;11(5):4759. doi: 10.7759/cureus.4759
38. Hızal K, Çağlar K, Cabadak H, Kūlah C. Pulmonary nocardiosis in a non-Hodgkin's lymphoma patient. *Infection*. 2002;30:243–245. doi: 10.1007/s15010-002-2102-5
39. Yaşar Z, Acat M, Onaran H. An unusual case of pulmonary nocardiosis in immunocompetent patient. *Case Rep Pulmonol*. 2014;2014:963482. doi: 10.1155/2014/963482
40. Agterof MJ, Van der Bruggen T, Tersmette M. Nocardiosis: a case series and a mini review of clinical and microbiological features. *Neth J Med*. 2007;65(6):199–202.
41. Kandi V. Human nocardia infections: a review of pulmonary nocardiosis. *Cureus*. 2015 15;7(8):304. doi: 10.7759/cureus.304
42. Uhde KB, Pathak S, McCullum I Jr, et al. Antimicrobial-resistant nocardia isolates, United States, 1995–2004. *Clin Infect Dis*. 2010;51(12):1445–1448. doi: 10.1086/657399
43. Arenskötter M, Bröker D, Steinbüchel A. Biology of the metabolically diverse genus *Gordonia*. *Appl Environ Microbiol*. 2004;70:3195–3204. doi: 10.1128/AEM.70.6.3195-3204.2004
44. Shen FT, Goodfellow M, Jones AL, et al. *Gordonia soli* sp. nov., a novel actinomycete isolated from soil. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2006;56(11):2597–601. doi: 10.1099/ijs.0.64492-0
45. Richet HM, Craven PC, Brown JM, et al. A cluster of rhodococcus (gordonia) bronchialis sternal-wound infections after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 1991;324:104–109. doi: 10.1056/NEJM199101103240206
46. Sng LH, Koh TH, Toney SR, et al. Bacteremia caused by *Gordonia bronchialis* in a patient with sequestered lung. *J Clin Microbiol*. 2004;42(6):2870–2871. doi: 10.1128/JCM.42.6.2870-2871.2004
47. Akrami K, Coletta J, Mehta S, Fierer J. *Gordonia* sternal wound infection treated with ceftaroline: case report and literature review. *JMM Case Rep*. 2017;4(9):e005113. doi: 10.1099/jmmcr.0.005113
48. Wright SN, Gerry JS, Busowski MT, et al. *Gordonia bronchialis* sternal wound infection in 3 patients following open-heart surgery: intraoperative transmission from a healthcare worker. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(12):1238–1241. doi: 10.1086/668441
49. Ambesh P, Kapoor A, Kazmi DH, et al. Sternal osteomyelitis by *Gordonia bronchialis* in an immunocompetent patient after open heart surgery. *Ann Card Anaesth*. 2019;22(2):221–224. doi: 10.4103/aca.ACA_125_18

УДК 616.832-004.21:004.387

DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-25-29

Эффективность реабилитации пациентов с рассеянным склерозом в виртуальной реальности

А.В. Захаров, Е.В. Хивинцева, А.В. Колсанов, А.С. Воронин

Аннотация

Цель — изучение результатов применения виртуальной реальности для реабилитации пациентов с рассеянным склерозом.

Материал и методы. Проведен библиографический обзор базы данных PubMed по ключевым словам «рассеянный склероз» и «виртуальная реальность». Обзор проводился в соответствии с рекомендациями «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и метаанализа» (PRISMA).

Результаты. В анализ включено 45 статей. Только 10 статей были подвергнуты окончательному анализу.

Заключение. Виртуальная реальность представляет собой потенциально эффективную альтернативу традиционной двигательной реабилитации для пациентов с рассеянным склерозом.

Ключевые слова: виртуальная реальность, рассеянный склероз, реабилитация, двигательные нарушения, сенсорные нарушения, утомляемость.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Захаров А.В., Хивинцева Е.В., Колсанов А.В., Воронин А.С. Эффективность реабилитации пациентов с рассеянным склерозом в виртуальной реальности. Наука и инновации в медицине. 2019;4(3):25-29. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-25-29

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Статья подготовлена в рамках реализации гранта Президента РФ на развитие гражданского общества, предоставленного Фондом президентских грантов «Технологии виртуальной реальности в медико-социальной реабилитации» (договор №18-2-014303).

Сведения об авторах

Захаров А.В. — к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии. ORCID: 0000-0003-1709-6195

Хивинцева Е.В. — к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии. ORCID: 0000-0002-1878-7951

Колсанов А.В. — д.м.н., профессор РАН, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий. Web of Science Researcher IDB-6050-2018; ORCID: 0000-0002-4144-7090

Воронин А. С. — к.м.н., доцент кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий. ORCID: 0000-0002-8472-3796

Автор для переписки

Захаров Александр Владимирович

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: zakharov1977@mail.ru

Тел.: + 7 (917) 162 03 01.

BP — виртуальная реальность; PC — рассеянный склероз.

Рукопись получена: 06.09.2019

Рецензия получена: 21.09.2019

Решение о публикации принято: 22.09.2019

The effectiveness of rehabilitation of patients with multiple sclerosis in virtual reality

Aleksandr V. Zakharov, Elena V. Khivintseva, Aleksandr V. Kolsanov, Aleksandr S. Voronin

Abstract

Objectives — to review the results of the use of virtual reality for the rehabilitation of patients with multiple sclerosis.

Material and methods. A bibliographic review of the PubMed database was conducted using the keywords "multiple sclerosis" and "virtual reality". The review was performed in accordance with the recommendations of the "Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis" (PRISMA).

Results. The analysis included 45 articles. Only 10 articles were subjected to final analysis.

Conclusion. Virtual reality is a potentially effective alternative to traditional motor rehabilitation for patients with multiple sclerosis.

Keywords: virtual reality, multiple sclerosis, rehabilitation, disordered motor function, sensory disturbance, fatigue.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Zakharov AV, Khivintseva EV, Kolsanov AV, Voronin AS. The effectiveness of rehabilitation of patients with multiple sclerosis in virtual reality. Science & Innovations in Medicine. 2019;4(3):25-29. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-25-29
Samara State Medical University (Samara, Russia)

This work was supported by Presidential Grant for Civil Society Development, provided by Presidential Grants Foundation "Virtual reality technologies in medico-social rehabilitation" (№18-2-014303).

Information about authors

Aleksandr V. Zakharov — PhD, Associate Professor, Department of neurology and neurosurgery. ORCID: 0000-0003-1709-6195

Elena V. Khivintseva — PhD, Associate Professor, Department of neurology and neurosurgery. ORCID: 0000-0002-1878-7951

Aleksandr V. Kolsanov — PhD, Professor, Professor of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of operative surgery and clinical anatomy with a course of innovative technologies. Web of Science Researcher ID B-6050-2018; ORCID: 0000-0002-4144-7090

Aleksandr S. Voronin — PhD, Associate Professor, Department of operative surgery and clinical anatomy with a course of innovative technologies. ORCID: 0000-0002-8472-3796

Corresponding Author

Aleksandr V. Zakharov

Address: Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: zakharov1977@mail.ru

Phone: + 7 (917) 162 03 01.

Received: 06.09.2019

Revision Received: 21.09.2019

Accepted: 22.09.2019

■ ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) — это воспалительное заболевание, в основе которого лежит процесс демиелинизации, сопровождающийся повреждением миелина центральной нервной системы. Симптоматика, возникающая в момент активного течения заболевания или при его прогрессивном течении, может быть самой разнообразной, но наибольшей инвалидизацией обладают двигательные и координаторные нарушения [1]. На данный момент в течении заболевания наблюдается превалирование так называемого «мягкого течения». Причина этому — создание и широкое внедрение новых препаратов, изменяющих течение РС, воздействующих на различные звенья патогенеза заболевания. Данный подход позволяет проводить терапию с учетом течения заболевания, его активности и в большинстве случаев достичь стабилизации состояния. Таким образом, на современном этапе удастся длительно сохранять высокую функциональность у пациентов с РС.

Использование максимального объема реабилитационных возможностей для компенсации двигательных и координаторных нарушений является наиболее актуальным для данных пациентов. Существует множество методик двигательной реабилитации, используемых у пациентов неврологического профиля, и их комплексное использование позволяет достичь значительных результатов. Это позволяет компенсировать утраченную двигательную функцию или адаптировать пациента к двигательным нарушениям, повышая его мобильность и независимость. Как правило, эффективность реабилитационных мероприятий демонстрируют длительные многократные занятия. При этом формируются две основные проблемы, которые порой оказывают влияние на приверженность к реабилитации. Во-первых, большинство реабилитационных упражнений требует многократного, порой монотонного повторения и длительной тренировки. Во-вторых, проведение реабилитации с учетом выраженных двигательных нарушений требует продолжительного пребывания пациентов в реабилитационных центрах под контролем специалиста. В процессе реабилитации достигаются реабилитационное «плато», снижение прогресса восстановления функции и фиксация двигательных нарушений. Отсутствие прогресса может выступать третьей, основной, проблемой, демотивирующей пациента к дальнейшим занятиям. Незначительный прогресс при реабилитации и раннее наступление реабилитационного «плато» могут быть следствием мальадаптации. Как правило, данный вид мальадаптации связан с формированием патологических двигательных стереотипов, компенсирующих двигательные нарушения. На фоне данного процесса дальнейшее восстановление становится практически невозможным. В последнее время использование технологий нейрокомпьютерных интерфейсов и виртуальной реальности дает некоторую надежду на преодоление данного барьера в реабилитации. Это связано в первую очередь с активацией процессов нейропластичности и контролем над мальадаптацией.

Реабилитационные технологии, основанные на использовании ВР, могут применяться в рамках теле-реабилитации. Использование дополнительных телеметрических датчиков позволяет проводить объективный контроль за качеством выполнения занятий. Сам процесс реабилитации может быть трансформирован в игровую форму с использованием стимулирующих мотивацию пациентов и снижающих физическую и психическую утомляемость, вызванную монотонным множественным повторением упражнений.

Принимая во внимание эти трудности, возросло количество исследований с использованием игровых приставок в области моторной реабилитации [2]. Виртуальная реальность была предложена в качестве потенциально эффективного метода двигательной реабилитации, поскольку обучение в условиях ВР позволяет проводить занятия без снижения заинтересованности пациента, сохраняя высокую мотивированность к продолжению занятий. Использование мультимодальной биологически обратной связи позволяет персонализировать реабилитационный процесс [3, 4].

■ ЦЕЛЬ

Изучение результатов эффективности применения ВР в двигательной реабилитации пациентов с РС. Акцент сделан на анализе работ, посвященных восстановлению двигательной функции.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обзор основан на результатах поиска опубликованных статей, доступных в базах данных PubMed (Medline) в июне 2019 года. Обзор проводился в соответствии с рекомендациями «Предпочтительных параметров отчетности для систематических обзоров и метаанализа» (PRISMA) [5]. Поиск производился по ключевым словам «рассеянный склероз» и «виртуальная реальность».

Выбор статей проводился в три этапа. Первым шагом был поиск в базах данных статей, в названии которых присутствовали ключевые слова. Вторым этапом было исключение работ, носивших обзорный характер или в основе которых не прослеживалось качественно проведенное исследование (наличие критериев включения, исключения, оценка двигательной функции и т.д.). На последнем этапе проводился полный анализ статей, прошедших предшествующие этапы отбора.

После удаления дубликатов три автора независимо друг от друга оценивали названия.

Изначально в результате проведенного поиска было включено 45 статей. На втором этапе было исключено 35 статей как не соответствующих задачам исследования — эффективности применения ВР у пациентов с РС для восстановления двигательной функции. Таким образом, в исследование было включено 10 статей.

Были оценены данные включенных в анализ статей по размеру выборки исследуемых групп, характеристик воздействия ВР. Также проведена оценка результатов, полученных в результате проведенных исследований. К сожалению, авторами использовались различные

методы оценки результатов эффективности применения ВР, поэтому объединить данные в метаанализ не представлялось возможным.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Реабилитационные мероприятия являются одним из наиболее популярных методов лечебного воздействия, направленных на снижение инвалидности и социальных ограничений, возникающих в результате РС. Востребованность двигательной реабилитации особенно высока у пациентов с относительно сохранной моторной функцией конечностей. Длительность таких воздействий может быть значительной, а сами процедуры могут проводиться дистанционно. Пациенты с РС могут начать процесс реабилитации с помощью реабилитационных упражнений в условиях ВР, используя игры с простым и интуитивно понятным интерфейсом. При этом в процессе занятий проводится обучение правильному выполнению движений для достижения поставленных реабилитационных целей.

Технология ВР может обеспечить создание интерактивной среды не только для процесса реабилитации, но и для оценки исходного функционального состояния двигательной функции, а в последующем в качестве динамического контроля процесса реабилитации. На данный момент использование ВР продолжает активно изучаться при других патологиях нервной системы. Например, имеются отдельные публикации об эффективности реабилитации в ВР при детском церебральном параличе, инсульте, болезни Паркинсона, синдроме Дауна, расстройствах аутистического спектра. Также проводятся исследования, сравнивающие отдельные аппаратные средства по эффективности оказываемого ими реабилитационного воздействия. Наибольшее распространение в качестве аппаратных средств получили коммерческие системы ВР. Среди таких систем наибольшей популярностью обладают системы Xbox 360 и Kinect.

Согласно данным проведенных исследований, отмечалась положительная динамика двигательной функции верхних конечностей [6], равновесия [7] и ходьбы [8]. Результаты проведенных исследований также показали, что реабилитация в ВР оказывала положительное воздействие на сенсорную систему, улучшая постуральный контроль и параметры. По результатам данных исследований авторы делают заключение, что занятия в ВР могут служить успешной альтернативой традиционным реабилитационным занятиям, направленным на восстановление двигательной функции, а также могут использоваться как способ повышения мотивации пациентов к занятиям.

Использование только лишь демонстрации виртуального аватара, движение которого контролируется регистрируемыми биометрическими данными, например, с помощью электромиографии или оптической телеметрии, не реализует в себе всего потенциала, который может быть получен при применении ВР. Так, использование других сенсорных каналов для обеспечения биологической обратной связи с виртуальным аватаром и сенсорного подтверждения

выполняемых движений может увеличивать не только степень иммерсии ВР, но и выступать в качестве способов увеличения эффективности реабилитации. Одним из перспективных методов является использование функциональной электрической стимуляции и роботизированных ортезов верхних и нижних конечностей. Данное сочетание воздействий демонстрировало положительное воздействие на восстановление преимущественно проксимальных отделов конечностей при полном отсутствии побочных эффектов. При изолированном использовании данных методов положительный эффект также превышал результаты, получаемые при использовании традиционных методов, но был менее выражен.

Дальнейшее развитие данных технологий позволит увеличить интенсивность реабилитации при минимальном участии реабилитолога.

Использование систем ВР в сравнении с стабилометрическими реабилитационными платформами (например, Biodex Balance System) демонстрирует схожие положительные показатели при восстановлении постурального контроля и снижения риска падений.

При занятиях в ВР для тренировки равновесия не требовалось постоянного контроля равновесия, что необходимо было проводить при занятиях на стабилометрических платформах. Это приводило к снижению ресурсозатратности реабилитационного процесса и существенному повышению его безопасности.

При использовании технологии дополненной реальности, когда объекты ВР накладываются на изображение реального мира, отмечено положительное влияние на пациентов с РС в виде восстановления функции контроля ходьбы. Также параллельно отмечается улучшение по таким параметрам, как базовая скорость ходьбы и длина шага. Данная динамика была статистически достоверной по описываемым параметрам относительно контрольной группы, не получавшей данный вид реабилитации. Особенно интересно, что данные изменения не исчезают со временем, а сохраняются в качестве достигнутого результата в последующем [8]. Данные показатели возможно экстраполировать в качестве метода реабилитации экстрапирамидной патологии, при которой нарушение походки наблюдается вследствие олигобрадикинезии.

Отдельное исследование по применению телереабилитации на основе системы ВР продемонстрировало улучшение обработки и интеграции сенсорной информации у пациентов с РС, что позволило значительно улучшить контроль баланса и функцию постурального контроля [2, 9]. Можно предполагать, что данные занятия позволяют активизировать методы постурального контроля и реагирования при нарушении равновесия. Таким образом, данная методика может служить альтернативой традиционной реабилитации, направленной на восстановление постурального контроля. Особенно актуальны занятия в ВР в рамках телемедицины при низкой мобильности пациента, удаленности его проживания от реабилитационного центра.

Несмотря на столь обнадеживающие положительные предварительные результаты, необходимы дальнейшие исследования для формирования достаточной доказательной базы о способности данных систем оказывать воздействие на контроль функции равновесия и другие симптомы РС. Также следует дополнительно провести оценку экономической эффективности и оценить влияние их на качество жизни данных пациентов [2].

В качестве реабилитации двигательной функции верхней конечности, в том числе ее координации, могут быть использованы настраиваемые (регулируемые по чувствительности) устройства — ортезы верхней конечности или джойстики для манипуляции объектами ВР. Использование персональных алгоритмов чувствительности и жесткости данных устройств позволяет достичь увеличения сенсорных ощущений при выполнении занятий и, что самое важное, уменьшить утомляемость при их выполнении в случае выраженного пареза или атаксии. При занятиях, направленных на восстановление двигательной функции верхней конечности, отмечалось положительное воздействие на конечность, не участвующую в реабилитационном процессе. Как правило, такая динамика наблюдалась у пациентов с умеренным и выраженным парезом верхней конечности [10]. Сочетание различных способов реабилитации усиливало положительный реабилитационный эффект. Например, при сочетании занятий трудотерапией с занятиями в ВР у пациентов отмечалась положительная динамика относительно исходного двигательного дефицита. Следует отметить, что в данном исследовании использовалась игровая приставка ВР, занятия на которой проводились в течение 20 дней по 30 минут [11].

В качестве еще одной особенности, наблюдающейся у пациентов с РС относительно здоровой популяции, следует отметить нарушение двигательного обучения. Это вызвано несколькими причинами, но ведущими являются патологические изменения, связанные с нарушением биологической обратной связи из-за сенсорных нарушений, а также быстро возникающей утомляемости, не позволяющей достичь необходимого количества повторений для закрепления моторного навыка [12].

Наиболее значимым преимуществом ВР является то, что ВР имеет высокую универсальность для воссоздания

самых разнообразных двигательных упражнений. Также при их использовании возможно устанавливать характеристики реабилитационных упражнений, отслеживать производительность. Возможность получения биометрических данных пациента в процессе реабилитации позволяет создавать мультисенсорную биологически обратную связь и динамически изменять интенсивность реабилитационного процесса [13].

Проведенные исследования подтверждают положительные результаты использования технологии ВР в качестве адъювантного метода реабилитации двигательных, сенсорных и координаторных нарушений при РС. ВР может служить современной дополнительной альтернативой традиционным методам реабилитации при их недоступности или ограниченности применения.

Некоторые авторы указывают на незначительный объем исследуемых выборок пациентов, отсутствие контрольных групп в большинстве исследований, в связи с чем результаты должны интерпретироваться более тщательно. Отдельного изучения требуют оценка утомляемости во время выполнения реабилитационных процедур, а также применение занятий в ВР в рамках телемедицины (в том числе ее экономическое преимущество перед занятиями в реабилитационном центре) и их клиническая эффективность.

■ ВЫВОДЫ

Виртуальная реальность представляет собой мотивационно обоснованную, эффективную альтернативу традиционной двигательной реабилитации для пациентов с РС. Результаты показали, что занятия в ВР могут быть эффективным методом реабилитации РС при самом разнообразном неврологическом дефиците: двигательном, когнитивном, сенсорном, координаторном. Необходимо проведение дальнейших исследований для изучения других эффектов занятий в ВР и укрепления доказательной базы уже полученных клинических эффектов на симптомы заболевания. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Poverennova IE, Greshnova IV, Zharinova NO, et al. Influence of PITRS on quality of life of patients with multiple sclerosis. *Science & Innovations in Medicine*. 2018;3(11):53–56. (In Russ.) [Повереннова И.Е., Грешнова И.В., Жаринова Н.О. и др. Влияние ПИТРС на качество жизни пациентов с рассеянным склерозом. *Наука и инновации в медицине*. 2018;3(11):53–56].
2. Ortiz-Gutierrez R, Cano-de-la-Cuerda R, Galan-del-Rio F, et al. A telerehabilitation program improves postural control in multiple sclerosis patients: a Spanish preliminary study. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(11):5697–5710. doi: 10.3390/ijerph10115697
3. Laver K, George S, Ratcliffe J, Crotty M. Virtual reality stroke rehabilitation — hype or hope? *Aust Occup Ther J*. 2011;58(3):215–219. doi: 10.1111/j.1440-1630.2010.00897.x
4. Lehrer N, Attygalle S, Wolf SL, Rikakis T. Exploring the bases for a mixed reality stroke rehabilitation system, (part I): a unified

approach for representing action, quantitative evaluation, and interactive feedback. *J Neuroeng Rehabil*. 2011;8:51. doi: 10.1186/1743-0003-8-51

5. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med*. 2015 Jun 2;162(11):777–84. doi: 10.7326/M14-385
6. Sampson P, Freeman C, Coote S, et al. Using functional electrical stimulation mediated by iterative learning control and robotics to improve arm movement for people with multiple sclerosis. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2016;24(2):235–248. doi: 10.1109/tnsre.2015.2413906
7. Eftekharsadat B, Babaei-Ghazani A, Mohammadzadeh M, et al. Effect of virtual reality-based balance training in multiple sclerosis. *Neurol Res*. 2015;37(6):539–544. doi: 10.1179/1743132815y.0000000013

8. Baram Y, Miller A. Virtual reality cues for improvement of gait in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;66(2):178–181. doi: 10.1212/01.wnl.0000194255.82542.6b
9. Pyatin VF, Kolsanov AV, Sergeeva MS, et al. Changes in patterns of sensorimotor EEG rhythms during motor imagery. *Nauka i innovacii v medicine*. 2016;1(1):46–51. (In Russ.) [Пятин В.Ф., Колсанов А.В., Сергеева М.С. и др. Изменения паттернов сенсомоторных ритмов ЭЭГ при двигательном воображении. *Science & Innovations in Medicine*. 2016;1(1):46–51].
10. Jonsdottir J, Perini G, Ascolese A, et al. Unilateral arm rehabilitation for persons with multiple sclerosis using serious games in a virtual reality approach: Bilateral treatment effect? *Mult Scler Relat Disord*. 2019. Jul;35:76–82. doi: 10.1016/j.msard.2019.07.010
11. Waliño-Paniagua CN, Gómez-Calero C, Jiménez-Trujillo MI, et al. Effects of a game-based virtual reality video capture training program plus occupational therapy on manual dexterity in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *J Healthc Eng*. 2019. Apr 22;2019:1–7. doi: 10.1155/2019/9780587
12. Leocani L, Comi E, Annovazzi P, et al. Impaired short-term motor learning in multiple sclerosis: evidence from virtual reality. *Neurorehabilitation Neural Repair*. 2007;21(3):273–278. doi: 10.1177/1545968306294913
13. Lozano-Quilis JA, Gil-Gomez H, Gil-Gomez JA, et al. Virtual rehabilitation for multiple sclerosis using a kinect-based system: randomized controlled trial. *JMIR Serious Games*. 2014;2(2):12. doi: 10.2196/games.2933

УДК 612.825

DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-30-35

Нейрофизиология моторного воображения в практике нейрореабилитации и технологии ИМК

Е.С. Коровина, М.С. Сергеева, А.В. Захаров, В.Ф. Пятин

Аннотация

Последние несколько десятилетий моторное воображение привлекает внимание исследователей как прототип «воплощенного познания», а также в качестве основы для нейрореабилитации и взаимодействия мозг — компьютер. В настоящем обзоре раскрываются понятие моторного воображения, факторы, характеризующие и влияющие на этот процесс, его нейронные корреляты и возможности для применения в нейрореабилитации и технологии интерфейс «мозг — компьютер». Объясняются некоторые расхождения и изменчивость результатов предыдущих исследований, что поможет оптимизировать дизайн исследований в соответствии с целью каждого исследования в будущем.

Ключевые слова: моторное воображение, интерфейс «мозг — компьютер», нейрореабилитация.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Коровина Е.С., Сергеева М.С., Захаров А.В., Пятин В.Ф. Нейрофизиология моторного воображения в практике нейрореабилитации и технологии ИМК. Наука и инновации в медицине. 2019;4(3):30-35.

doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-30-35

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Сведения об авторах

Коровина Е.С. — ассистент кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф. ORCID: 0000-0002-7448-3696

Сергеева М.С. — к.б.н., доцент, доцент кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф. ORCID: 0000-0002-0926-8551

Захаров А.В. — к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии. ORCID: 0000-0003-1709-6195

Пятин В.Ф. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф. ORCID: 0000-0001-8777-3097; Scopus Author ID: 0000-0001-8777-3097

Автор для переписки

Коровина Екатерина Сергеевна

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: korovina_ekateri@mail.ru

Тел.: + 7 (846) 260 33 64.

ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция; ИМК — интерфейс «мозг — машина», ИМК — интерфейс «мозг — компьютер»;

ЭЭГ — электроэнцефалография; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография;

МЭГ — магнитоэнцефалография.

Рукопись получена: 07.09.2019

Рецензия получена: 30.09.2019

Решение о публикации принято: 02.10.2019

Neurophysiology of motor imagery in neurorehabilitation and BCI technologies

Ekaterina S. Korovina, Mariya S. Segreeva, Aleksandr V. Zakharov, Vasily F. Pyatin

Abstract

Over the last few decades, motor imagery was in the focus of the researchers' attention as a prototypical example of "embodied cognition", and as a basis for neuro-rehabilitation and brain-computer interfaces. This review reveals the concept of motor imagery, the factors characterizing and influencing this process, its neural correlates, and the possibilities for using in neurorehabilitation and brain-computer interfaces. The article explains some discrepancies and variability in findings from previous studies, that will help to optimize a study design in accordance with the purpose of each study in the future.

Keywords: motor imagery, brain-computer interface, neuro-rehabilitation.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Korovina ES, Segreeva MS, Zakharov AV, Pyatin VF. Neurophysiology of motor imagery in neurorehabilitation and BCI technologies. Science & Innovations in Medicine. 2019;4(3):30-35.

doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-30-35

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Information about authors

Ekaterina S. Korovina — assistant of the Department of physiology with the course of life safety and disaster medicine. ORCID: 0000-0002-7448-3696

Mariya S. Segreeva — PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of physiology with the course of life safety and disaster medicine. ORCID: 0000-0002-0926-8551

Aleksandr V. Zakharov — PhD, Associate Professor of the Department of neurology and neurosurgery. ORCID: 0000-0003-1709-6195

Vasily F. Pyatin — PhD, Professor, Head of the Department of physiology with the course of life safety and disaster medicine. ORCID: 0000-0001-8777-3097; Scopus Author ID: 0000-0001-8777-3097

Corresponding Author

Ekaterina S. Korovina

Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: korovina_ekateri@mail.ru

Phone: + 7 (846) 260 33 64.

Received: 07.09.2019

Revision Received: 30.09.2019

Accepted: 02.10.2019

■ ВВЕДЕНИЕ

Моторные образы, или моторное воображение, стали популярной темой исследований, в том числе психологии, когнитивной нейробиологии, нейрофизиологии, нейровизуализации и клинической неврологии. Одна из причин такого распространенного интереса проистекает из уникальности моторных образов как когнитивной способности, привязанной к телу, или «воплощенном» в познании. Архетипическим примером являются двигательные изображения, неявно используемые для визуального распознавания формы. Более того, моторные образы, хотя и являются познавательной сущностью, по-видимому, включают механизмы контроля и нейрокорреляты фактического движения, предоставляя уникальную возможность для изучения нейронного контроля локомоции. Во многих исследованиях есть доказательства этого утверждения. Так, данные транскраниальной магнитной стимуляции (TMS) показывают, что моторные образы усиливают кортикоспинальную возбудимость [1–3]. Моторные образы также привлекают внимание ученых как техника спортивной тренировки и нейрореабилитации. Относительно недавно моторные образы стали важной основой в интерфейсе «мозг — машина» / «мозг — компьютер» (ИММ / ИМК) для людей с ограниченными физическими возможностями. Моторные образы — это когнитивная способность, обычно определяемая как «умственное моделирование», или «умственная репетиция», движений без реальных движений [4]. Следует отметить, что моторные воображения не представляют собой однородной способности. Дело в том, что моторный контроль и моторные образы связаны с планированием движения и подготовкой к выполнению движения, что может быть связано с «подавлением» моторного исполнения. Нейронные механизмы этих процессов различаются в зависимости от того, какая стадия моторного контроля задействована в конкретной задаче двигательной визуализации или в индивидуальной стратегии практического использования моторного воображения. Моторные образы могут расходиться в зависимости от задач или стратегии, связанной с виртуальным восприятием зрительных, слуховых, соматосенсорных (кинестетических) и вестибулярных ощущений. Кроме того, говоря о нейрофизиологии моторного воображения, необходимо понимать, в какой степени моторные образы намеренно генерируются и становятся осознанными. Следовательно, имеется различие между сознательными (явными) моторными образами и бессознательными (неявными) моторными образами. Эти факторы не в полной мере стали объектом исследований и обсуждений результатов исследований моторного воображения. Однако они могут существенно влиять на результаты нейропсихологических, физиологических и визуальных исследований.

■ ФАКТОРЫ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ МОТОРНЫЕ ОБРАЗЫ

В рамках настоящего обзора по нейрофизиологии моторного воображения целесообразно остановиться на анализе таких ключевых нейрофизиологических

механизмов этой ментальной способности, как моторный контроль, эксплицитность, сенсорная модальность и корковое представительство.

Нейрофизиология моторного контроля. Способность человека создавать ментальные двигательные образы, по-видимому, основана на механизмах нейронного контроля движений. В исследованиях моторного воображения и в исследованиях реальных движений важным фактором является знание о задействованном моторном эффекторе и параметрах, например, амплитуды движения, которые необходимо представить. Эффекторы, которые могут быть задействованы в моторном воображении, хорошо известны в нейрофизиологии, а влияние планируемого действия эффектора на распределение мозговой активности также хорошо исследовано в нейрофизиологии. Так, известны исследования влияния уровней силы во время моторного воображения на деятельность мозга [5, 6] и кортико-спинальную возбудимость [2, 5]. Однако до настоящего времени нет однозначных данных и понимания того, каким образом различные этапы моторного контроля могут быть вовлечены в различные моторные образы. Известно, что нейрофизиологические этапы включают планирование движения, его подготовку и выполнение. В частности, на этапе планирования может быть указана цель, но пока не сообщается, в какой руке планируется моторное воображение. Следовательно, на этапе планирования может существовать несколько возможных планов действий, в то время как моторная команда может быть однозначно отправлена на мышцы на этапе подготовки. Моторное воображение должно иметь аналоги этих этапов, если оно определяется как моделирование процессов управления движением. Стадия планирования, или подготовки моторного контроля, не сопровождается мышечной активностью, а следовательно, в моторном образе реализуется процесс моторного торможения [7]. В связи с этим моторные образы особенно трудно использовать в нейрореабилитации с ИМК у пациентов с ампутированными конечностями или у парализованных людей из-за сложности с проведением грани между воображением движения и его выполнением.

Эксплицитность моторного воображения. Исследования в этой области связаны с кинестетическими образами от первого лица на стадии планирования (подготовки) моторного контроля с предварительно проиллюстрированными визуальными подсказками. Было обнаружено существенное совпадение между мозговой активностью, вызванной инструкцией, и явной мозговой активностью, связанной с моторными изображениями, в премоторно-теменных кортикальных областях. Это указывает на общий нейронный механизм между неявными моторными воображениями и явными, или осознаваемыми, моторными воображениями на стадии планирования моторного контроля [8]. Аналогичные результаты были получены при сравнении неявных воображений вращения руки и явного воображения вращения руки с использованием частотного анализа сигналов электроэнцефалографии (ЭЭГ) [9].

Роль сенсорной модальности. Традиционно виртуальные сенсорные ощущения во время моторного воображения подразделяются на два типа: кинестетический и визуальный. Исследование восприятия сенсорной стимуляции, тесно связанной с движением, часто вызывает активацию моторных воображений. Известный пример — наблюдения за движениями. Обнаружение систем зеркальных нейронов, которые активируются во время наблюдений, указывает на то, что анализ визуальной информации о движении совпадает с анализом выполнения того же самого движения [10]. Имеются данные о том, что системы зеркальных нейронов играют важную роль в моторных образах с подавлением реального движения [11, 12]. Важное значение в нейрофизиологии моторного воображения имеют условные сигналы [8], слуховые стимулы, такие как звук шагов [13] или музыка [14], а также сенсорные стимулы, вызывающие двигательные иллюзии [15, 16] и комбинация соматосенсорных и зрительных стимулов, которые могут вызывать вестибулярные ощущения [17]. Стратегии визуализации существенно модулируют паттерн мозговой активности и кортикомоторной возбудимости во время задач моторной визуализации [3, 18]. Таким образом, моторному воображению могут способствовать все типы сенсорных сигналов, которые могут быть связаны с движением. При этом ключевое значение в моторном воображении может иметь конкретный сенсорный тип сигнала в зависимости от основной цели нейрореабилитации.

Субъективный образ моторного воображения. Моторные изображения были классифицированы либо от первого лица, либо от третьего лица. Это различие использовалось в моторном воображении визуального типа [19]. Теоретически эта концепция может быть расширена до других модальностей. Более того, хотя традиционные исследования моторных изображений, как правило, фокусируются на перспективах от первого лица, исследования перспективных моторных изображений от третьего лица могут естественным образом распространяться в контексте социальной нейронауки.

■ НЕЙРОННЫЕ КОРРЕЛЯТЫ МОТОРНЫХ ОБРАЗОВ

В 1990-е годы начали исследовать нейронные корреляты моторных изображений, используя позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ), функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ) и магнитоэнцефалографию (МЭГ). Эти методы нейровизуализации позволили продемонстрировать, что тесты с двигательной визуализацией активируют многие кортикальные и подкорковые области, которые в значительной степени перекрываются с таковыми при выполнении движения [8, 20, 21]. Доминирует мнение, что моторные образы рекрутируют корковые и подкорковые области, соответствующие выполнению движений. Однако в литературе существуют противоречия по этому вопросу.

Первичная моторная кора. Известное противоречие включает в себя величину и точное местоположение связанной с моторным воображением активации в

первичной моторной коре (M1). Так, одни исследователи, используя воображения движения пальцев, обнаружили значительную активность в M1 [22], а другие не выявили активации [8, 23]. Есть мнение, что стадия моторного контроля, вовлеченная в конкретную задачу формирования двигательного воображения, влияет на степень активности M1. Кроме этого, сенсорные модальности, сопровождаемые моторными образами, модулируют паттерн мозговой активности. В частности, во время моторных образов кинестетического и визуального типа визуальный тип активировал преимущественно зрительные области и верхнюю теменную долю, тогда как кинестетический тип активировал связанные с движением структуры и нижнюю теменную долю [18]. Кинестетические образы, но не визуальные образы модулируют кортикомоторную возбудимость при выполнении двигательных задач [24]. Моторное воображение от первого лица активирует сенсомоторные области более заметно, чем моторное воображение от третьего лица [19]. Наконец, несоответствие методик исследования коркового представительства моторного воображения имеет существенные различия в определении M1.

Премоторные и дополнительные моторные зоны. Нейрофизиология моторного воображения взаимосвязана с соматотопической организацией коры головного мозга человека [20, 25]. Так, моторное воображение вращений ног активировало дорсальные моторные и соматосенсорные области [21, 26], а при воображении вращений рук эти области не активировались [27]. Параллельность в соматотопической организации коры и ее активности проявляется также во время наблюдения и выполнения действий, главным образом, в премоторной и теменной областях [28]. Следовательно, соматотопически организованная активность во время моторного воображения включает премоторные и дополнительные моторные области, которые являются наиболее последовательно выявленными областями в качестве субстратов моторных образов [8, 21]. Недавние исследования с нейровизуализацией подтвердили фундаментальную роль этих моторных кортикальных зон в моторном воображении. При этом премоторная кора является ключевой областью коры головного мозга в генерации моторного воображения [29]. Этот вывод обосновывается тем, что часть премоторной коры соединяет между собой когнитивные и двигательные компартменты мозга [30]. Сравнение нейрофизиологии двигательных образов по выполнению задач захвата и вращения руки показали, что M1 и дополнительные двигательные зоны имеют лучшую прогностическую ценность во время движения и формирования изображений [31]. Исследование эффективности ИМК коррелировали с объемами активации серого вещества в премоторной и дополнительной моторной областях [32].

Задняя теменная кора. Исследования убедительно доказывают значимость задней теменной коры для инициации моторных образов. Различные двигательные задачи продемонстрировали активность в задней теменной коре [8, 20, 21, 23]. Эти области коры головного мозга участвуют в планировании движения [33,

34]. Пациенты с повреждением задней теменной коры имеют нарушения с воображаемыми движениями [35]. Другие сенсорные области также связаны с умственными двигательными образами. В частности, вибрационная стимуляция сухожилий мышц вызывает активацию первичной соматосенсорной области, а также M1 [15, 16]. Прослушивание звуков шагов индуцирует активность в задней верхней височной борозде [13]. Эта деятельность коры больших полушарий головного мозга осуществляет визуальный анализ движения на основе слуховой информации, так как задняя верхняя височная борозда играет существенную роль в визуальном анализе движения. Следовательно, типы виртуальных сенсорных модальностей, связанных с двигательными воображениями, могут существенно изменить активность указанных сенсорных областей коры.

Префронтальные области. Фронтальные когнитивные области могут иметь отношение к подавлению реального движения во время моторного воображения. В частности, известно, что вентральная префронтальная кора и передняя поясная извилина участвуют в подавлении движения на подготовительной стадии движения [36]. Роль премоторной коры также указывается в тормозном контроле движения, или «импульсном контроле» [36, 37]. Можно сделать заключение, что префронтальная кора, передняя поясная извилина и премоторная кора являются наиболее часто активизируемыми областями коры во время моторного воображения.

Подкорковые области. Моторные образы последовательно рекрутируют подкорковые двигательные зоны, такие как базальные ганглии и мозжечок. Хотя роль этих подкорковых областей для моторных изображений остается неясной, вполне вероятно, что вклад этих областей в моторные изображения будет осуществляться через нейронные сети, связанные с кортикальными моторными областями. Например, двигательные образы замедляются у пациентов с болезнью Паркинсона [38], поскольку базальные ганглии модулируют такой параметр моторного образа, как скорость. Мозжечок может участвовать в моделировании двигательного образа, поскольку обрабатывает эфферентную копию от моторной коры [39].

■ ПРИМЕНЕНИЕ МОТОРНОГО ВООБРАЖЕНИЯ В НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ И ИНТЕРФЕЙСАХ «МОЗГ – КОМПЬЮТЕР»

Моторное воображение относят к многообещающему методу нейрореабилитации [40], поскольку имеют общие нейронные механизмы между двигательным воображением и выполнением реального движения. Перспективность метода заключается в том, что можно тренировать моторные репрезентации в мозге через умственную практику движений [41, 42]. Объединение двигательных образов с традиционной физиотерапией приводит к дополнительным реабилитационным эффектам [43, 44]. Нейрореабилитационная эффективность метода моторного воображения, вероятно, зависит от того, как моторные изображения внедряются в реабилитацию. Разработки в области нейроинженерии

сделали возможным онлайн-мониторинг эффективности метода моторного воображения на основе нейророботной связи в устройствах ИМК. Известно, что сенсомоторные ритмы увеличиваются в состоянии покоя и уменьшаются во время выполнения движений и моторных воображений (десинхронизация, связанная с событием или ERD). В большинстве ИМК субъектам предлагается использовать моторные изображения для индукции десинхронизации [32, 45], чтобы ИМК могли определять двигательные намерения человека. Следовательно, уровень десинхронизации сенсомоторных ритмов ЭЭГ обычно используется в качестве показателя того, как субъект участвует в задаче двигательного воображения. Вместе с тем моторное воображение стоп вызывает индуцированную синхронизацию (ERS) в бета-диапазоне у пациентов с ампутированными нижними конечностями. Известно также различие степени нейромодулирующих эффектов при транскраниальной стимуляции постоянным током между пациентами с ампутированными конечностями и здоровыми людьми [46]. Таким образом, если моторное воображение вызывает десинхронизацию или синхронизацию сенсомоторных ритмов на записях ЭЭГ, они могут отличаться в зависимости от эффектора использования и его физического состояния. В любом случае ИМК предлагают визуализацию уровня ERD / ERS, отражающего производительность, так что субъект может модулировать свою мозговую активность в режиме онлайн (то есть нейророботная связь). Нейрореабилитация на основе ИМК или нейроуправления является новым многообещающим направлением исследований [47–49].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейрореабилитация на основе моторного воображения, включая ИМК, становится основным направлением исследований ментальных процессов мозга человека. Знания нейрофизиологии моторного воображения актуальны для проектирования этапов управления движением и виртуальными сенсорными модальностями двигательного образа. Сенсорная модальность выбора кинестетически-доминантной картины от первого лица работает при реорганизации моторно-соматосенсорных сетей лучше, чем другие типы модальностей. Тем не менее выбор стадии управления, например, экзоскелетом, не совсем прост, учитывая, что двигательные образы могут включать механизмы подавления / торможения движения. Для повышения силы мышц у пациентов во время нейрореабилитации важно выполнение моторного действия. При этом моторные образы как таковые наиболее эффективно работают в сочетании с определенной степенью дополнительной умственной практики. Тренировки на основе моторных воображений также могут быть полезны у пациентов с повышенной мышечной активностью из-за спастичности мышц. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Liang N, Ni Z, Takahashi M, Murakami T, et al. Effects of motor imagery are dependent on motor strategies. *Neuroreport*. 2007;6;18(12):1241–5. doi: 10.1097/WNR.0b013e3282202707 PMID: 17632275
2. Mizuguchi N, Umehara I, Nakata H, Kanosue K. Modulation of corticospinal excitability dependent upon imagined force level. *Exp Brain Res*. 2013;230(2):243–9. doi: 10.1007/s00221-013-3649-3 PMID: 23877227
3. Stinear CM, Byblow WD. Motor imagery of phasic thumb abduction temporally and spatially modulates corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(5):909–14. doi: 10.1016/s1388-2457(02)00373-5 PMID: 12738438
4. Grush R. The emulation theory of representation: motor control, imagery, and perception. *Behav Brain Sci*. 2004;27(3):377–96; discussion 396–442. PMID: 15736871
5. Bonnard M, Gallea C, De Graaf JB, Pailhous J. Corticospinal control of the thumb-index grip depends on precision of force control: a transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imagery study in humans. *Eur J Neurosci*. 2007;25(3):872–80. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05320.x PMID: 17328782
6. Mizuguchi N, Nakata H, Kanosue K. Effector-independent brain activity during motor imagery of the upper and lower limbs: an fMRI study. *Neurosci Lett*. 2014;3;581:69–74. doi: 10.1016/j.neulet.2014.08.025 PMID: 25150928
7. Guillot A, Di Rienzo F, Macintyre T, et al. Imagining is not doing but involves specific motor commands: a review of experimental data related to motor inhibition. *Front Hum Neurosci*. 2012;6:247.
8. Hanakawa T, Dimyan MA, Hallett M. 2008. Motor planning, imagery, and execution in the distributed motor network: a time-course study with functional MRI. *Cereb Cortex*. 2008;18(12):2775–88. doi: 10.1093/cercor/bhn036 PMID: 18359777
9. Osuagwu BA, Vuckovic A. Similarities between explicit and implicit motor imagery in mental rotation of hands: an EEG study. *Neuropsychologia*. 2014;65:197–210. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.10.029 PMID: 25446966
10. Rizzolatti G, Sinigaglia C. The functional role of the parieto-frontal mirror circuit: interpretations and misinterpretations. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11(4):264–74. doi: 10.1038/nrn2805 PMID: 20216547
11. Kraskov A, Dancause N, Quallio MM, et al. Corticospinal neurons in macaque ventral premotor cortex with mirror properties: a potential mechanism for action suppression? *Neuron*. 2009;64(6):922–30. doi: 10.1016/j.neuron.2009.12.010 PMID: 20064397
12. Vigneswaran G, Philipp R, Lemon RN, Kraskov A. M1 corticospinal mirror neurons and their role in movement suppression during action observation. *Curr Biol*. 2013;23(3):236–43. doi: 10.1016/j.cub.2012.12.006 PMID: 23290556
13. Bidet-Caulet A, Voisin J, Bertrand O, Fonlupt P. Listening to a walking human activates the temporal biological motion area. *NeuroImage*. 2005;28(1):132–9 doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.06.018 PMID: 16027008
14. Harris R, de Jong BM. Cerebral activations related to audition-driven performance imagery in professional musicians. *PLoS One*. 2014;9(4):e93681. doi: 10.1371/journal.pone.0093681 PMID: 24714661
15. Naito E, Roland PE, Ehrsson HH. I feel my hand moving: a new role of the primary motor cortex in somatic perception of limb movement. *Neuron*. 2002;36(5):979–88. doi: 10.1016/s0896-6273(02)00980-7 PMID: 12467600
16. Naito E, Matsumoto R, Hagura N, et al. Importance of precentral motor regions in human kinesthesia: a single case study. *Neurocase*. 2011;17(2):133–47. doi: 10.1080/13554794.2010.498428 PMID: 20830645
17. Ionta S, Heydrich L, Lenggenhager B, et al. Multisensory mechanisms in temporo-parietal cortex support self-location and first-person perspective. *Neuron*. 2011;70(2):363–74. doi: 10.1016/j.neuron.2011.03.009 PMID: 21521620
18. Guillot A, Collet C, Nguyen VA, et al. Brain activity during visual versus kinesthetic imagery: an fMRI study. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(7):2157–72. doi: 10.1002/hbm.20658 PMID: 18819106
19. Ruby P, Decety J. Effect of subjective perspective taking during simulation of action: a PET investigation of agency. *Nat Neurosci*. 2001;4(5):546–550. doi: 10.1038/87510 PMID: 11319565
20. Ehrsson HH, Geyer S, Naito E. Imagery of voluntary movement of fingers, toes, and tongue activates corresponding body-part-specific motor representations. *J Neurophysiol*. 2003;90(5):3304–3316. doi: 10.1152/jn.01113.2002 PMID: 14615433
21. Iseki K, Hanakawa T, Shinozaki J, et al. Neural mechanisms involved in mental imagery and observation of gait. *NeuroImage*. 2008;41(3):1021–31. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.03.010 PMID: 18450480
22. Lotze M, Montoya P, Erb M. Activation of cortical and cerebellar motor areas during executed and imagined hand movements: an fMRI study. *J Cogn Neurosci*. 1999;11(5):491–501. PMID: 10511638
23. Naito E, Kochiyama T, Kitada R. Internally simulated movement sensations during motor imagery activate cortical motor areas and the cerebellum. *J Neurosci*. 2002a;22(9):3683–3691. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2002-02.2002 PMID: 11978844
24. Stinear CM, Byblow WD, Steyvers M, et al. Kinesthetic, but not visual, motor imagery modulates corticomotor excitability. *Exp Brain Res*. 2006;168:157–164.
25. Hanakawa T, Parikh S, Bruno MK, Hallett M. Finger and face representations in the ipsilateral precentral motor areas in humans. *J Neurophysiol*. 2005;93(5):2950–2958. doi: 10.1152/jn.00784.2004 PMID: 15625099
26. Malouin F, Richards CL, Jackson PL. Brain activations during motor imagery of locomotor-related tasks: a PET study. *Hum Brain Mapp*. 2003;19(1):47–62. doi: 10.1002/hbm.10103 PMID: 12731103
27. Hanakawa T, Hosoda C, Shindo S, Honda M. Mental rotation of hands and feet involves somatotopically organized brain regions. *Neurosci Res*. 2007;58:60.
28. Buccino G, Binkofski F, Fink GR, et al. Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *Eur J Neurosci*. 2001;13(2):400–404. PMID: 11168545
29. Xu L, Zhang H, Hui M, Long Z, et al. Motor execution and motor imagery: a comparison of functional connectivity patterns based on graph theory. *Neuroscience*. 2014;261:184–94. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.12.005. PMID: 24333970
30. Hanakawa T. Rostral premotor cortex as a gateway between motor and cognitive networks. *Neurosci Res*. 2011;70(2):144–54. doi: 10.1016/j.neures.2011.02.010 PMID: 21382425
31. Park CH, Chang WH, Lee M, et al. Which motor cortical region best predicts imagined movement? *NeuroImage*. 2015;113:101–10. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.03.033 PMID: 25800212
32. Kasahara K, DaSalla CS, Honda M, Hanakawa T. Neuroanatomical correlates of brain–computer interface performance. *NeuroImage*. 2015;110:95–100. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.01.055 PMID: 25659465
33. Aflalo T, Kellis S, Klaes C, et al. Neurophysiology. Decoding motor imagery from the posterior parietal cortex of a tetraplegic human. *Science*. 2015;348(6237):906–10. doi: 10.1126/science.aaa5417 PMID: 25999506
34. Cui H, Andersen RA. Different representations of potential and selected motor plans by distinct parietal areas. *J Neurosci*. 2011;31(49):18130–6. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6247-10.2011 PMID: 22159124
35. Schwoebel J, Boronat CB, Branch Coslett H. The man who executed "imagined" movements: evidence for dissociable components of the body schema. *Brain Cognit*. 2002;50(1):1–16. PMID: 12372347
36. Duque J, Labruna L, Verset S, et al. Dissociating the role of prefrontal and premotor cortices in controlling inhibitory mechanisms during motor preparation. *J Neurosci*. 2012;32(3):806–16. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4299-12.2012 PMID: 22262879
37. Kroeger J, Baumer T, Jonas M, et al. Charting the excitability of premotor to motor connections while withholding or initiating a selected movement. *Eur J Neurosci*. 2010;32:1771–1779.
38. Dominey P, Decety J, Broussolle E, et al. Motor imagery of a lateralized sequential task is asymmetrically slowed in hemi-Parkinson's patients. *Neuropsychologia*. 1995;33(6):727–741. doi: 10.1016/0028-3932(95)00008-q PMID: 7675164

39. Grush R. The emulation theory of representation: motor control, imagery, and perception. *Behav Brain Sci.* 2004;27(3):377–396 (discussion 396–442). PMID: 15736871
40. Sharma N, Pomeroy VM, Baron JC. Motor imagery: a backdoor to the motor system after stroke? *Stroke: J Cereb Circ.* 2006;37(7):1941–1952. doi: 10.1161/01.STR.0000226902.43357.fc PMID: 16741183
41. Butler AJ, Page SJ. Mental practice with motor imagery: evidence for motor recovery and cortical reorganization after stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87:S2–S11. doi: 10.1016/j.apmr.2006.08.326 PMID: 17140874
42. Page SJ, Szaflarski JP, Eliassen JC, Pan H, Cramer SC. Cortical plasticity following motor skill learning during mental practice in stroke. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2009;23(4):382–8. doi: 10.1177/1545968308326427 PMID: 19155350
43. Page SJ, Levine P, Leonard A. Mental practice in chronic stroke: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Stroke.* 2007;38(4):1293–7. doi: 10.1161/01.STR.0000260205.67348.2b PMID: 17332444
44. Liu KP, Chan CC, Wong RS, et al. A randomized controlled trial of mental imagery augment generalization of learning in acute poststroke patients. *Stroke.* 2009;40(6):2222–5. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.540997 PMID: 19390069
45. Wolpaw JR, McFarland DJ. Control of a two-dimensional movement signal by a noninvasive brain–computer interface in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:17849–17854.
46. Takeuchi N, Mori T, Nishijima K, et al. Inhibitory transcranial direct current stimulation enhances weak beta event-related synchronization after foot motor imagery in patients with lower limb amputation. *J Clin Neurophysiol.* 2015;32(1):44–50. doi: 10.1097/WNP.000000000000123 PMID: 25159737
47. Pichiorri F, Morone G, Petti M, et al. Brain–computer interface boosts motor imagery practice during stroke recovery. *Ann Neurol.* 2015;77(5):851–65. doi: 10.1002/ana.24390 PMID: 25712802
48. Ramos-Murguialday A, Broetz D, Rea M. Brain–machine interface in chronic stroke rehabilitation: a controlled study. *Ann Neurol.* 2013;74:100–108.
49. Shindo K, Kawashima K, Ushiba J. Effects of neurofeedback training with an electroencephalogram-based brain–computer interface for hand paralysis in patients with chronic stroke: a preliminary case series study. *J Rehabil Med.* 2011;43(10):951–7. doi: 10.2340/16501977-0859 PMID: 21947184

УДК 612.821+57.04

DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-36-40

Особенности сложной сенсомоторной реакции на релевантные стимулы персонализированной виртуальной реальности у молодых людей

М.С. Сергеева, Е.С. Коровина, Н.П. Романчук, А.С. Алексеева, А.В. Захаров, В.Ф. Пятин

Аннотация

Цель — исследование латентности сложной сенсомоторной реакции на визуальные релевантные стимулы виртуальной реальности персонализированного и индифферентного содержания.

Материал и методы. В исследовании участвовало 10 здоровых юношей-правшей 18–19 лет. Отбор испытуемых в группы был предопределен двумя сценариями виртуальной реальности, контент которых отражал (персонализированная виртуальная реальность) либо не отражал их личный опыт (индифферентная виртуальная реальность). Регистрация латентности ССМР на релевантные визуальные стимулы производилась с помощью геймпада и системы записи ЭЭГ (BP-010302 BrainAmp Standart 128) в парадигме oddball. Сценарии ВР демонстрировались с помощью очков Oculus Rift CV1. Регистрация ССМР в персонализированной и индифферентной ВР производилась в трех сессиях с интервалом времени 24 часа. Каждая сессия продолжалась 7–8 минут и включала регистрацию 30–40 ССМР. Для субъективной оценки иммерсивности ВР использовался тест Igroup Presence Questionnaire (IPQ). Данные статистически обрабатывались с помощью IBM SPSS Statistics 22.

Результаты. Только в ВР персонализированного содержания получена статистически значимая корреляционная связь между латентностью ССМР и показателями пространственного присутствия (0,694522) и общего эффекта иммерсивности ВР (–0,592243). Установлено, что латентность ССМР на релевантные визуальные стимулы в ВР обусловлена ее семантическим содержанием: латентность ССМР на релевантные стимулы персонализированной ВР статистически значимо меньше, чем на таковые в ВР индифферентного содержания.

Заключение. Делается заключение об адекватности методологии исследования механизмов произвольного внимания человека с включением в контент ВР сцен персонализированного содержания, предполагается, что подобная методология является перспективной при нейрореабилитации пациентов с возрастным нарушением когнитивных функций.

Ключевые слова: сложная сенсомоторная реакция, виртуальная реальность, релевантные визуальные стимулы, парадигма oddball, внимание.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Сергеева М.С., Коровина Е.С., Романчук Н.П., Алексеева А.С., Захаров А.В., Пятин В.Ф. Особенности сложной сенсомоторной реакции на релевантные стимулы персонализированной виртуальной реальности у молодых людей. Наука и инновации в медицине. 2019;4(3):36–40. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-36-40

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Сведения об авторах

Сергеева М.С. — к.б.н., доцент, доцент кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф. ORCID: 0000-0002-0926-8551

Коровина Е.С. — ассистент кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф. ORCID: 0000-0002-7448-3696

Романчук Н.П. — ассистент кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф. ORCID: 0000-0003-3522-6803

Алексеева А.С. — к.м.н., доцент кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф. ORCID: 0000-0002-1853-097X

Захаров А.В. — к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии. ORCID: 0000-0003-1709-6195

Пятин В.Ф. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф. ORCID: 0000-0001-8777-3097

Scopus Author ID: 0000-0001-8777-3097

Автор для переписки

Сергеева Мария Станиславовна

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: marsergr@yandex.ru

Тел.: +7 (846) 260 33 64.

ССМР — сложная сенсомоторная реакция; ВР — виртуальная реальность; ВРп — виртуальная реальность персонализированная; ВРи — виртуальная реальность индифферентная; ЭЭГ — электроэнцефалограмма; ЭМГ — электромиография.

Рукопись получена: 02.09.2019

Рецензия получена: 21.09.2019

Решение о публикации принято: 22.09.2019

Specifity of complex sensory-motor reaction to relevant stimuli in personalized virtual reality in young people

Mariya S. Segreeva, Ekaterina S. Korovina, Natalya P. Romanchuk, Aleksandra S. Alekseeva, Aleksandr V. Zakharov, Vasilii F. Pyatin

Abstract

Objectives — to evaluate the latent period of complex sensory-motor reaction (CSMR) to relevant visual stimuli in virtual reality (VR) with personalized and indifferent content.

Material and methods. The study included 10 healthy right-handed males aged 18–19. The selection of subjects in groups was based on two VR scenarios, the content of which reflected (personalized VR) or did

Citation

Segreeva MS, Korovina ES, Romanchuk NP, Alekseeva AS, Zakharov AV, Pyatin VF. Specifity of complex sensory-motor reaction to relevant stimuli in personalized virtual reality in young people. Science & Innovations in Medicine. 2019;4(3):36–40. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-36-40

Samara State Medical University (Samara, Russia)

not reflect their personal experience (indifferent VR). The latent period of CSMR to relevant visual stimuli was registered using a gamepad and an EEG recording system (BP-010302 BrainAmp Standart 128) in the oddball paradigm. VR scenarios were demonstrated using Oculus Rift CV1 headset. Registration of CSMR in personalized and indifferent VRs was done in three sessions with the interval of 24 hours. Each session lasted 7–8 minutes and included 30–40 CSMR registrations. Igroup Presence Questionnaire (IPQ) was used for subjective evaluation of VR immersiveness. The collected data was processed with IBM SPSS Statistics 22 software.

Results. Statistically significant correlations were registered only in VR with personalized content, between the latent time of CSMR and indexes of spatial presence (0.694522) and a general effect of VR immersiveness (–0.592243). It was noted that latent period of CSMR to relevant visual stimuli in VR is determined by the semantic content: the time of CSMR to relevant stimuli in personalized VR was significantly less, than to those in indifferent VR.

Conclusion. We support the adequacy of the methodology of studying the mechanisms of human voluntary attention with inclusion of personalized scenes in VR content. It is suggested that such methodology is promising for neurorehabilitation of patients with age-related cognitive impairment

Keywords: complex sensory motor reaction, virtual reality, relevant visual stimuli, oddball paradigm, attention.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Information about authors

Mariya S. Segreeva – PhD, Associate Professor, Department of physiology with the course of life safety and disaster medicine. ORCID: 0000-0002-0926-8551

Ekaterina S. Korovina – teaching assistant, Department of physiology with the course of life safety and disaster medicine. ORCID: 0000-0002-7448-3696

Natalya P. Romanchuk – teaching assistant, Department of physiology with the course of life safety and disaster medicine. ORCID: 0000-0003-3522-6803

Aleksandra S. Alekseeva – PhD, Associate Professor, Department of physiology with the course of life safety and disaster medicine. ORCID: 0000-0002-1853-097X

Aleksandr V. Zakharov – PhD, Associate Professor, Department of neurology and neurosurgery. ORCID: 0000-0003-1709-6195

Vasily F. Pyatin – PhD, Professor, Head of the Department of physiology with the course of life safety and disaster medicine. ORCID: 0000-0001-8777-3097

Scopus Author ID: 0000-0001-8777-3097

Corresponding Author

Mariya S. Segreeva

Address: Samara State Medical University,
89 Chapayevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: marsgr@yandex.ru

Phone: +7 (846) 260 33 64.

Received: 02.09.2019

Revision Received: 21.09.2019

Accepted: 22.09.2019

ВВЕДЕНИЕ

Для эффективного использования виртуальной реальности (ВР) в нейрореабилитации актуальными являются исследования когнитивных процессов мозга человека в условиях ВР, в частности внимания. При этом увеличение информативной значимости визуальных стимулов, особенно в персонализированной виртуальной среде, повышает эффективность внимания, так как ее сценарий находится в контексте настоящих и прошлых интересов человека [1].

В настоящей работе в качестве объективного метода оценки параметров внимания в условиях персонализированной и индифферентной ВР исследовалась латентность сложной сенсомоторной реакции (ССМР). Время этой реакции (реакции выбора или Go/No-go реакции) зависит от свойств стимула, то есть от его сенсорной модальности, межстимульного интервала, интенсивности, длительности и значимости сигнала, его пространственных характеристик, а также от психофизиологического состояния человека и используемой экспериментальной парадигмы [2, 3]. Ключевой методологией нейрофизиологических исследований внимания является парадигма oddball, заключающаяся в предъявлении участнику эксперимента в случайной последовательности серии стимулов двух типов, среди которых один тип сигнала встречается реже, и он релевантный. Соотношение частоты предъявления релевантного и нерелевантного стимулов составляет примерно 20% и 80% соответственно [4].

Исследования латентности ССМР в ВР в зависимости от личностных интересов человека и содержания виртуальной среды выявили, например, меньшую продолжительность латентного периода ССМР на стимулы персонализированной виртуальной среды профессиональных спортсменов по сравнению с новичками-любителями, динамику изменения

латентности ССМР при многократной регистрации сложных визуально-моторных реакций в условиях ВР [5, 6]. Однако в литературе отсутствует сравнительная характеристика динамики времени ССМР при использовании экспериментальной парадигмы oddball в условиях ВР как персонализированного, так и индифферентного содержания, что и определило цель настоящего исследования.

ЦЕЛЬ

Исследование латентности сложной сенсомоторной реакции на визуальные релевантные стимулы виртуальной реальности персонализированного и индифферентного содержания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовало 10 здоровых юношей-правшей 18–19 лет, подписавших информированное согласие. По показателям персонализированных предпочтений, выявленных методом тестирования, были сформированы две группы испытуемых. Отбор испытуемых в группы был предопределен двумя сценариями ВР, контент которых отражал либо не отражал их личный опыт. Группа I – испытуемые (N=5), имевшие опыт и интерес к поплавковой рыбалке. Группа II – испытуемые (N=5), не имевшие подобного опыта.

Регистрация латентности ССМР на релевантные визуальные стимулы производилась с помощью геймпада и системы записи ЭЭГ (BP-010302 BrainAmp Standart 128) в парадигме oddball. Интервал между визуальными сигналами в виртуальном сценарии был рандомизирован (2,0–2,5 с). Сценарии ВР демонстрировались с помощью очков Oculus Rift CV1.

Сценарий ВР персонализированного содержания (ВРп) представлял собой лесное озеро. В качестве визуального релевантного стимула выступало полное погружение

поплавка под воду, нерелевантного — ритмические колебания поплавка на поверхности воды.

В качестве сценария ВР индифферентного содержания (ВРи) была выбрана виртуальная картина сканирования багажа в аэропорту. Подобный опыт профессиональной деятельности имели не все участники экспериментального исследования. В ВРи релевантным визуальным стимулом для испытуемых, согласно полученной инструкции, был определен момент появления из скана предмета малого размера, а нерелевантный — появление из сканирующей системы предмета большего размера.

Регистрация ССМР в персонализированной и индифферентной ВР производилась в трех сессиях с интервалом времени 24 часа. Каждая сессия в исследовании продолжалась 7–8 минут и включала регистрацию 30–40 ССМР на релевантные визуальные стимулы.

В работе для исследования субъективной оценки иммерсивности ВР использовался тест Igroup Presence Questionnaire (IPQ).

Полученные данные статистически обрабатывались с помощью IBM SPSS Statistics 22. Производился однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Достоверность измерений оценивалась непараметрическими методами (t-тест Вилкоксона для зависимых выборок и критерий Манна — Уитни для независимых выборок). Изменения величин считались статистически значимыми при $p < 0,05$. В качестве корреляционного анализа использовался коэффициент Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате корреляционного анализа четырехфакторной модели присутствия (тест IPQ) обнаружена статистически значимая корреляционная связь между латентностью ССМР и иммерсивностью ВР только у испытуемых первой группы в условиях ВР персонализированного содержания. Выявлена положительная корреляционная связь между латентностью ССМР и показателем пространственного присутствия (SP) и отрицательная — между латентностью ССМР и общим эффектом иммерсивности ВРп (таблица 1).

Группы испытуемых	IPQ			
	Результаты теста IPQ			
	G1	SP	INV	REAL
ВР персонализированного содержания				
I	-0,592243	0,694522	0,372785	0,453372
II	0,396362	-0,297801	-0,189493	-0,253378
ВР индифферентного содержания				
I	0,036367	-0,499333	0,434356	-0,040158
II	-0,389719	0,032904	0,280968	0,0900365

Факторы присутствия (по тесту IPQ): G1 — общий эффект иммерсивности; SP (Spatial presence: the sense of being there in the VR) — показатель пространственного присутствия; INV (Involvement: attention to the real and the virtual environment) — вовлеченность: внимание к реальной и виртуальной среде; REAL (Realness: reality judgment of the VR) — реалистичность ВР.

Таблица 1. Значения коэффициента Пирсона между латентностью ССМР и тестом

Table 1. Pearson correlation coefficient values between latent period of CSMR and IPQ test

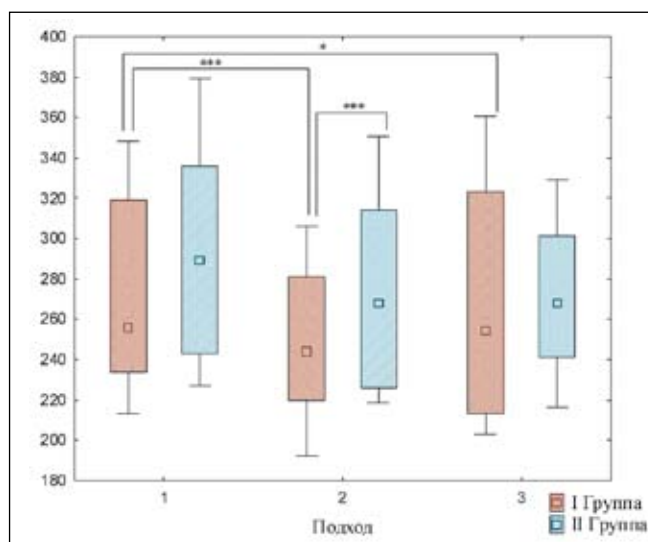
Представленные данные позволяют предположить большую вовлеченность испытуемых первой группы в ВР с персонализированным контентом по сравнению с ВР индифферентного содержания.

Исследование внутригрупповых различий латентности ССМР в условиях ВР в зависимости от порядкового номера сессии. У испытуемых первой группы в ВР персонализированного содержания отмечались статистически значимые различия латентности ССМР между первой и второй ($p = 0,00643$), первой и третьей ($p = 0,012593$) сессиями. Отсутствовали статистически значимые различия латентности ССМР между второй и третьей сессиями ($p = 0,872866$) (рисунок 1). Аналогичная тенденция изменения латентности ССМР испытуемых первой группы отмечалась и в условиях ВР индифферентного содержания (рисунок 2). Возможно, наличие фактора новизны в первой сессии стало причиной отмеченной закономерности.

У испытуемых второй группы статистически значимые различия времени реакции в зависимости от порядкового номера сессии отмечались только в ВРи — между первой и второй сессиями ($p = 0,004606$).

Исследование межгрупповых различий латентности ССМР в условиях ВР в зависимости от порядкового номера сессии и типа ВР. Латентность ССМР испытуемых первой и второй групп статистически значимо различалась в ВРп только во второй сессии ($p = 0,0007954$), а в ВРи — в первой ($p = 0,00002141$) и во второй ($p = 0,000448$) сессиях (рисунки 2, 3).

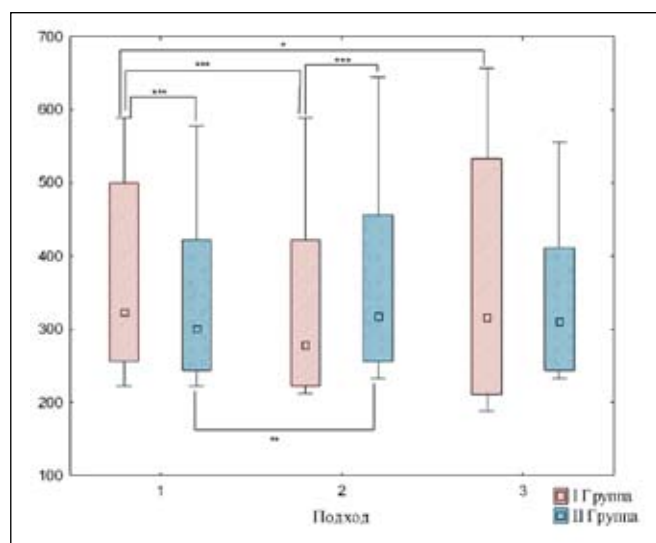
Сравнительный анализ латентности ССМР на визуальные релевантные стимулы испытуемых обеих экспериментальных групп показал, что значения медианы в ВР персонализированного содержания у испытуемых первой группы в целом (по завершении всех трех сессий) и в каждой сессии отдельно были меньше, чем у испытуемых второй группы. В ВР индифферентного содержания такой тенденции не выявлено.



Статистическая значимость изменений: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Рисунок 1. Диаграммы размахов латентности ССМР испытуемых обеих групп в разных сессиях (подходах) в условиях ВР персонализированного содержания.

Figure 1. The range of latent time of CSMR in both groups during the sessions of personalized VR.



Статистическая значимость изменений: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Рисунок 1. Диаграммы размахов латентности ССМР испытуемых обеих групп в разных сессиях (подходах) в условиях ВР индифферентного содержания.

Figure 2. The range of latent time of CSMR in both groups during the sessions of indifferent VR.

По завершении всех трех сессий обнаружены межгрупповые статистически значимые различия латентности ССМР обеих групп испытуемых как в ВРп ($p = 0,00005494$), так и в ВРи ($p = 0,00227575$).

Сравнительный анализ латентности ССМР в ВР разной семантической организации. По завершении всех трех сессий в исследуемых ВР у испытуемых обеих групп получены статистически значимые различия между латентностью ССМР на релевантные визуальные стимулы ВР персонализированного и индифферентного содержания ($p < 0,001$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе показатели сенсомоторной реакции обсуждаются как характеристики сенсомоторной интеграции, под которой подразумевается согласование и объединение моторных и сенсорных процессов, осуществляющееся на разных уровнях мозга [2, 7]. По данным нейрофизиологических исследований, в реализации ССМР участвуют нейронные сети, включающие структуры сенсорных, нижнетеменных и фронтальных ассоциативных зон коры больших полушарий, структуры лимбической системы, заднего отдела гипоталамуса и ретикулярной формации ствола. Функции перечисленных структур ЦНС обеспечивают обработку и интеграцию сенсорной информации, осознание релевантности сигнала, принятие решения, поддержание уровня бодрствования и эмоционально-мотивационного компонента поведения, механизмы произвольного внимания и рабочей памяти, программирование и контроль результата действия [2, 7].

Уменьшение латентности ССМР от первой ко второй сессии у испытуемых первой группы как в условиях персонализированной, так и индифферентной ВР может быть маркером функциональной перестройки, нейропластичности коры больших полушарий, что подтверждается рядом нейрофизиологических исследований.

Отмечалось уменьшение времени реакции и амплитуды зрительных вызванных потенциалов ЭЭГ и увеличение показателя иммерсивности ВР после трехдневной тренировки в меткости при виртуальной стрельбе по смоделированной динамической цели [6]. Заключение о нейропластических изменениях в заднетеменной области коры больших полушарий, обуславливающих ускорение обработки сенсомоторной информации и значительное сокращение времени реакции, получено и в результате магнитоэнцефалографических исследований с ЭМГ-контролем после 3 дней регистрации сложной визуально-моторных реакций [5]. Во время задачи Go/NoGo испытуемый разгибал указательный палец правой руки при предъявлении красного круга и не реагировал на зеленый круг или красный квадрат. Отмечалось значительное снижение латентности пиковой активности в заднетеменной области (от $175,8 \pm 26,7$ до $160,1 \pm 27,6$ мс) и времени от пиковой активности заднетеменной зоны до регистрации ЭМГ.

В нашем исследовании, несмотря на уменьшение времени ССМР у испытуемых первой группы на релевантные визуальные сигналы ВР различной семантической организации, только в условиях персонализированной ВР обнаружена статистически значимая корреляционная связь между латентностью ССМР испытуемых первой группы и иммерсивностью ВР (тест IPQ) (таблица 1).

В ВР индифферентного содержания продолжительность латентности ССМР на всех этапах исследования оставалась больше по сравнению со временем ССМР в ВРп. Это может быть показателем снижения эффективности когнитивных процессов и научения в целом в условиях ВРи по причине недостаточного качества моделирования ВР или неоптимального уровня предъявляемой когнитивной нагрузки или отсутствия той релевантности стимулов, которая отмечалась в персонализированной для испытуемых первой группы ВР.

Средние значения и значения медианы латентности ССМР в ВР персонализированного содержания у испытуемых первой группы в целом и на каждом этапе (сессии) исследования были меньше, чем у испытуемых второй группы. Это может быть объективным маркером ускорения процесса научения и большей погруженности испытуемых первой группы в ВР, которая для них выступила в качестве персонализированной. В нашей работе сценарий персонализированной виртуальной среды был в контексте интересов испытуемых первой группы: использовались релевантные для памяти, личного опыта стимулы, что вызывало уменьшение времени ССМР при использовании экспериментальной парадигмы oddball и, соответственно, увеличение эффективности произвольного внимания. Это подтверждается и обнаруженной нами статистически значимой корреляционной связью между латентностью ССМР и иммерсивностью ВР (тест IPQ), а также согласуется с выводами других исследований. Авторами [8] обнаружена значительная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,485$, $p < 0,001$) между временем выполнения задания в ВР и субъективной оценкой погружения пользователя в ВР имитации замены колеса

на гоночной машине с использованием пневматического инструмента — ударного гайковерта.

Полученные нами данные согласуются и с эмпирическими исследованиями количественных преимуществ высокоточных технологий ВР, в которых предполагается вариант увеличения эффективности ВР за счет усиления одного или нескольких индивидуальных компонентов в ВР вместо увеличения общей настройки ВР [9].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании была изучена сравнительная характеристика динамики латентности ССМР при использовании экспериментальной парадигмы oddball в условиях ВР персонализированного и индифферентного содержания. Установлено, что латентность

ССМР на релевантные визуальные стимулы в ВР обусловлено ее семантическим содержанием, когда время ССМР на релевантные стимулы персонализированной ВР статистически значимо меньше, чем на таковые в ВР индифферентного содержания.

Можно сделать вывод об адекватности методологии исследования механизмов произвольного внимания человека с включением в контент ВР сцен персонализированного содержания.

Предполагается, что подобная методология является перспективной при нейрореабилитации пациентов с возрастным нарушением когнитивных функций. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pizzoli SFM, Mazzocco K, Triberti S, et al. User-centered virtual reality for promoting relaxation: an innovative approach. *Front Psychol.* 2019;12;10:479. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00479 PMID: 30914996
2. Shutova SV, Muravyova IV. Sensory motor reactions as a characteristic of the functional state of CNS. *Her Tambov Un. Sub Iss: Nat Tech Scien.* 2013;5(3):2831–40.
3. Haynes BI, Kliegel M, Zimprich D, Bunce D. Intraindividual reaction time variability predicts prospective memory failures in older adults. *Aging Neuropsych Cogn.* 2016;22:1–14.
4. Lepock JR, Mizrahi R, Korostil M, et al. Event-related potentials in the clinical high-risk (CHR) state for psychosis: a systematic review. *Clin EEG Neurosci.* 2018;49(4):215–225. doi: 10.1177/1550059418755212 PMID: 29382210
5. Sugawara K, Onishi H, Yamashiro K, et al. Repeated practice of a Go/NoGo visuomotor task induces neuroplastic change in the human posterior parietal cortex: an MEG study. *Exp Brain Res.* 2013;226(4):495–502. doi: 10.1007/s00221-013-3461-0. PMID: 23455731
6. Clements JM, Kopper R, Zielinski DJ, et al. Neurophysiology of visual-motor learning during a simulated marksmanship task in immersive virtual reality. *IEEE Conference on Virtual Reality and 3D User Interfaces (VR).* Tuebingen/Reutlingen, Germany March 18, 2018 to March 22, 2018 ISBN: 978-1-5386-3366-36:451–458. doi: 10.1109/VR.2018.8446068
7. Aydarkin EK, Pavlovskaya MA, Starostin AN. Functional state impact on the efficiency of sensorimotor integration. *Valeology.* 2011;4:75–102.
8. Cooper N, Milella F, Pinto C, et al. The effects of substitute multisensory feedback on task performance and the sense of presence in a virtual reality environment. *PLoS One.* 2018;13(2):e0191846. doi: 10.1371/journal.pone.0191846 PMID: 29390023
9. Laha B, Sensharma K, Schiffbauer JD, Bowman DA. Effects of immersion on visual analysis of volume data. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics.* 2012;18(4):597–606. doi: 10.1109/tvcg.2012.42 PMID: 22402687

УДК 614.253.1

DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-41-45

Самооценка врачами уровня своих знаний

Н.Г. Петрова, В.В. Горинштейн

Аннотация

Цель — оценка уровня квалификации врачей на основании их социологического опроса.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе крупной городской поликлиники. Было опрошено 105 врачей разных специальностей. Средний возраст респондентов составил $44,7 \pm 1,9$ года; средний стаж работы — $16,4 \pm 1,8$ года. Была разработана специальная анкета, включавшая 35 вопросов. Самооценка различных умений и навыков (включая специальные клинические знания, вопросы профилактики, санитарно-эпидемиологического режима, психологии, организации и экономики здравоохранения, правового регулирования медицинской деятельности) проводилась по пятибалльной системе. При статистической обработке материалов использовалась операционная система Windows 10 с офисным пакетом Microsoft Office 2016, в который включены следующие программы: Microsoft Word, Microsoft Excel.

Результаты. Установлено, что средний балл самооценки по различным оценивавшимся аспектам колебался от 3,1 до 4,4. Хуже всего врачи знали вопросы организации здравоохранения, нормативно-правового регулирования и экономики здравоохранения. Среди врачей разных специальностей максимальные оценки имели место среди врачей скорой помощи, минимальные — среди терапевтов (врачей общей практики).

Выводы. Выявленный дефицит подготовленности врачей по разным аспектам их профессиональной деятельности (особенно в вопросах организации здравоохранения) является фактором, который может препятствовать реализации одного из основных принципов внедрения системы тотального управления

качеством — принципа вовлеченности персонала. Это требует не только пересмотра образовательных программ на уровне медицинских вузов, но и внесения соответствующих коррективов в программы последипломной подготовки врачей, а также в задания (тесты, станции), которые должны выполняться врачами разных специальностей в процессе их аккредитации.

Ключевые слова: медицинские кадры, квалификация врачей, социологические опросы.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Петрова Н.Г., Горинштейн В.В. Самооценка врачами уровня своих знаний. *Наука и инновации в медицине*. 2019;4(3):41-45. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-41-45

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Сведения об авторах

Петрова Н.Г. — д.м.н. профессор, зав. кафедрой сестринского дела. ORCID: 0000-0002-9217-2109

Горинштейн В.В. — магистр кафедры сестринского дела. ORCID: 0000-0001-5265-9374

Автор для переписки

Петрова Наталия Гурьевна

Адрес: ул. Л.Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, Россия, 197022.

E-mail: nursingdep@mail.ru

Тел.: +7 (812) 338 63 76.

Рукопись получена: 03.09.2019

Рецензия получена: 21.09.2019

Решение о публикации принято: 23.09.2019

Evaluation of doctors' level of proficiency, based on self-assessment

Nataliya G. Petrova, Valentina V. Gorinshtein

Abstract

Objectives — to assess the level of doctors' qualification by means of sociological survey.

Material and methods. The study was conducted in a large city out-patient hospital, where 105 doctors of different specialties were interviewed. The respondents' average age was 44.7 ± 1.9 years; average period of work — 16.4 ± 1.8 years. A special questionnaire comprised of 35 questions. The respondents were asked to assess, using a five-point scale, their skills and knowledge of various topics, including special clinical knowledge, prevention, sanitary-epidemiological regimen, psychology, healthcare organization and economics, legal regulation of medical activity. The statistical processing of collected data was performed with the Microsoft Office 2016 programs: Microsoft Word, Microsoft Excel.

Results. The average self-assessment score for various aspects ranged from 3.1 to 4.4. The lowest score was registered in the knowledge of public health organization, regulations and healthcare economics. Among the respondents, the maximum self-assessment scores were given by emergency doctors, and the lowest — by therapists (general practitioners).

Conclusion. The revealed deficit of knowledge in some aspects (especially in matters of healthcare organization) is a factor that may impede the implementation of one of the basic principles of total quality management — the principle of staff involvement. This requires not only

a review of educational programs in medical universities, but also the appropriate adjustment of the programs of postgraduate training, as well as tasks (tests, OSCE stations) performed by doctors of different specialties in the process of their accreditation.

Keywords: medical personnel, qualification of doctors, sociological survey

Conflict of Interest: nothing to disclose.

Citation

Petrova NG, Gorinshtein VV. **Evaluation of doctors' level of proficiency, based on self-assessment.** *Science & Innovations in Medicine*. 2019;4(3):41-45.

doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-41-45

Pavlov First St.Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia)

Information about authors

Nataliya G. Petrova — PhD Professor, Head of the Department of nursing.

ORCID: 0000-0002-9217-2109

Valentina V. Gorinshtein — Master, Department of nursing.

ORCID: 0000-0001-5265-9374

Corresponding Author

Nataliya G. Petrova

Address: 6–8 Tolstoy st., St. Petersburg, Russia, 197022.

E-mail: nursingdep@mail.ru

Phone: +7 (812) 338 63 76.

Received: 03.09.2019

Revision Received: 21.09.2019

Accepted: 23.09.2019

■ ВВЕДЕНИЕ

Одной из приоритетных задач здравоохранения является повышение доступности и качества медицинской помощи (в первую очередь первичной медико-санитарной) [1, 2]. Ее решение невозможно без ликвидации существующего кадрового дефицита в медицинских организациях [3], обеспечения их не только достаточным количеством кадров, при этом кадры должны быть высококвалифицированными, способными решать сложные современные задачи, стоящие перед отраслью [4]. Медицинские кадры являются главной, наиболее ценной частью ресурсов здравоохранения. Это определяет кадровую политику как один из приоритетов деятельности руководителей медицинских организаций [5]. Постоянный анализ состава и структуры медицинских кадров, тенденций в изменении их численности, оценка уровня квалификации являются основной информационной базой для принятия целого ряда управленческих задач в области кадрового менеджмента [6]. Он предусматривает не только достижение запланированной численности кадров, но и системную работу по повышению уровня их квалификации, включая ее оценку, а также изучение и формирование системы мотивационных установок и условий для полной реализации потенциала всех сотрудников [7]. К сожалению, ни научный анализ данной проблематики, ни практическая реализация многих направлений кадрового менеджмента пока не являются достаточными в системе здравоохранения.

■ ЦЕЛЬ

Оценка уровня квалификации врачей на основании социологического опроса.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе крупной городской поликлиники Санкт-Петербурга было проведено анкетирование 105 врачей. Респонденты, участвовавшие в опросе, имели следующие специальности: участковый терапевт, врач общей практики, участковый педиатр, врач скорой помощи, врачи-специалисты (хирурги, неврологи, офтальмологи). Распределение специалистов по стажу работы представлено в **таблице 1**. Из таблицы видно, что более половины (58,0%) специалистов имели стаж больше десяти лет; четверть (26,0%) – 5–10 лет и лишь 16,0% – менее 5 лет. Наибольшим был стаж работы у врачей-терапевтов (врачей общей практики):

Специальность	Стаж работы по специальности, лет			Итого
	Менее 5	5–10	Больше 10	
Врач-терапевт, ВОП	8,5	1,5	90,0	100,0
Врач-педиатр	20,0	40,0	40,0	100,0
Врач-специалист	23,1	34,6	42,3	100,0
Врач СМП	-	22,2	77,8	100,0
В целом	16,0	26,0	58,0	100,0

Таблица 1. Распределение респондентов по специальности и стажу работы, %

Table 1. Distribution of respondents according to speciality and period of work, %

в 90,0% случаев он превышал 10 лет. Средний возраст респондентов составил $44,7 \pm 1,9$ года: у врачей-терапевтов – $52,5 \pm 1,7$ года, у педиатров – $42,0 \pm 2,5$ года, у врачей-специалистов – $42,2 \pm 1,6$ года, у врачей скорой помощи – $46,0 \pm 2,6$ года. В структуре опрошенных преобладали (составляя 70,2%) женщины. Стаж работы респондентов по специальности в среднем составил $16,4 \pm 1,8$ года: врачей-терапевтов – $24,1 \pm 1,4$ года, педиатров – $16,2 \pm 2,5$ года, врачей-специалистов – $11,8 \pm 0,9$ года, врачей скорой помощи – $19,2 \pm 2,5$ года.

Таким образом, в выборку попали опытные врачи, имеющие большой стаж работы, позволяющий предположить наличие у них достаточных знаний для выполнения своих профессиональных обязанностей, и мотивированные к работе в условиях поликлиники.

Для проведения исследования была разработана специальная анкета, включавшая 35 вопросов. Самооценка различных умений и навыков врачей проводилась по пятибалльной системе.

При статистической обработке материалов использовалась операционная система Windows 10 с офисным пакетом Microsoft Office 2016, в который включены следующие программы: Microsoft Word, Microsoft Excel.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень знаний по своей специальности более половины (54,0%) опрошенных считали отличным; 40,0% хорошим; только 4,0% удовлетворительным (2,0% респондентов затруднились в своей самооценке). Наиболее высоко оценили свои знания врачи скорой помощи (доля отличных оценок составила 66,7%) и педиатры (60,0%), ниже всего – терапевты (40,0%).

Затруднения вызвал данный вопрос только у врачей-специалистов (**таблица 2**). Среднее значение самооценки знаний по специальности составило $4,4 \pm 0,4$ балла. Среди врачей скорой помощи данная оценка была максимальной и составила $4,7 \pm 0,2$ балла, чуть ниже ($4,6 \pm 0,7$ балла) она была среди педиатров, наименьшее значение наблюдалось среди врачей-терапевтов и врачей общей практики ($4,3 \pm 0,4$ балла). Высокий показатель самооценки знаний по своей специальности среди врачей скорой помощи обусловлен спецификой работы данных специалистов, которые в

Оценка, балл	Специальность				В целом
	Врач-терапевт, ВОП	Врач-педиатр	Врач-специалист	Врач СМП	
Затрудняюсь ответить	-	-	3,8	-	2,0
3	10,0		3,8		4,0
4	50,0	40,0	38,5	33,3	40,0
5	40,0	60,0	53,8	66,7	54,0
Итого	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 2. Распределение мнений респондентов об уровне знаний по своей специальности, %

Table 2. Distribution of respondents according to their self-assessment of knowledge of the speciality, %

Оценка, балл	Специальность				В целом
	Врач-терапевт, ВОП	Врач-педиатр	Врач-специалист	Врач СМП	
1	20,0	-	3,8	-	6,0
2	-	-	15,4	11,1	10,0
3	40,0	60,0	19,2	33,3	30,0
4	40,0	-	53,8	22,2	40,0
5	-	40,0	7,7	33,3	14,0
Итого	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 3. Распределение мнений респондентов об уровне своих знаний в области правовых аспектов здравоохранения, %

Table 3. Distribution of respondents according to their self-assessment of knowledge of regulations in healthcare, %

своей практике сталкиваются с различными клиническими случаями, необходимостью принимать экстренные решения подчас в экстремальной ситуации, что требует наличия знаний по различным направлениям. Низкий показатель самооценки знаний у врачей терапевтического профиля может быть обусловлен определенной шаблонностью их работы.

Современное здравоохранение характеризуется комплексными изменениями, в том числе в области нормативно-правового регулирования. Кроме того, пациенты, недовольные оказанной медицинской помощью, все чаще обращаются в судебные инстанции. Все это требует постоянного совершенствования уровня знаний врачей в области организации здравоохранения, включая юридические аспекты. К сожалению, проведенный анализ показал, что самооценка подготовленности по правовым вопросам здравоохранения была невысокой (таблица 3). Только 14,0% респондентов оценили свои знания на отлично; 22,2% считали их хорошими; треть (30,0%) – удовлетворительными, а 16,0% – неудовлетворительными. Ниже были оценки среди терапевтов и специалистов, выше – среди педиатров и врачей скорой помощи. Средняя оценка составила $3,2 \pm 0,4$ балла. Как и в предыдущем случае, максимальной ($3,8 \pm 0,5$ балла) она была у врачей скорой помощи, которые в силу специфики своей работы (наличие непредвиденных ситуаций, ситуаций, связанных с криминальными обстоятельствами, смертельными исходами и т.д.) в большей степени сталкиваются в практической деятельности с различными аспектами медицинского права; минимальной ($3,0 \pm 0,3$ балла) – у врачей-терапевтов ($3,2 \pm 0,3$ балла); $3,6 \pm 0,2$ балла она составила у педиатров, $3,5 \pm 0,4$ балла – у других специалистов.

Практически такими же были самооценки уровня знаний вопросов организации здравоохранения (таблица 4). Отличными считали эти знания лишь 14,0% опрошенных; хорошими – 36,0%; удовлетворительными – 36,0%; неудовлетворительными – 12,0% (2,0% врачей затруднились в ответе – только врач-педиатры). Средний балл оценки составил $3,2 \pm 0,4$ при колебаниях от $3,0 \pm 0,3$ у терапевтов до $3,7 \pm 0,4$ у врачей скорой помощи.

Особенностью современного этапа развития здравоохранения является и изменение экономических

Оценка, балл	Специальность				В целом
	Врач-терапевт, ВОП	Врач-педиатр	Врач-специалист	Врач СМП	
Затрудняюсь ответить	-	20,0	-	-	2,0
1	10,0	-	7,7	-	6,0
2	10,0	-	3,8	11,1	6,0
3	50,0	20,0	34,6	33,3	36,0
4	30,0	40,0	42,3	22,2	36,0
5	-	20,0	11,5	33,3	14,0
Итого	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 4. Распределение мнений респондентов об уровне их знаний в области организации здравоохранения, %

Table 4. Distribution of respondents according to their self-assessment of knowledge of public health organization, %

основ его функционирования, включая многоканальность финансирования, возможность привлечения дополнительных источников финансирования, необходимость учитывать предпочтения пациентов, касающиеся сервиса, оптимизацию структуры трудовых затрат и т.д. Успешное решение этих задач зависит не только от руководителя медицинской организации, но и от каждого из сотрудников. Поэтому все они должны обладать определенными знаниями в области экономики здравоохранения. К сожалению, пока уровень этих знаний нельзя признать высоким (таблица 5). Лишь 10,0% врачей посчитали свои знания отличными и еще 24,0% хорошими; почти половина (42,0%) оценила их как удовлетворительные и 24,0% – как неудовлетворительные. Отличные оценки отсутствовали среди врачей-терапевтов и практически отсутствовали (их доля составила 3,8%) среди специалистов. Средняя самооценка составила $3,1 \pm 0,4$ балла: $2,8 \pm 0,3$ – у терапевтов, $3,0 \pm 0,4$ – у педиатров и других специалистов, $3,7 \pm 0,5$ – у врачей скорой помощи.

Поскольку важнейшей проблемой современного здравоохранения является дефицит кадров (в первую очередь в амбулаторной сети), особенно среднего медицинского персонала, врачи должны не только иметь представление о сестринской специальности, но и владеть определенными навыками сестринских вмешательств (тем более что в настоящее время соответствующая подготовка ведется в медицинских вузах). Опрошенные врачи оценили свои знания в области ока-

Оценка, балл	Специальность				В целом
	Врач-терапевт, ВОП	Врач-педиатр	Врач-специалист	Врач СМП	
1	10,0	20,0	15,4	11,1	14,0
2	20,0	-	7,7	11,1	10,0
3	50,0	60,0	46,2	11,1	42,0
4	20,0	-	26,9	33,3	24,0
5	-	20,0	3,8	33,3	10,0
Итого	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 5. Распределение мнений респондентов об уровне их знаний в области экономики здравоохранения, %

Table 5. Distribution of respondents according to their self-assessment of knowledge of healthcare economics, %

зания сестринской помощи в среднем на $4,2 \pm 0,4$ балла. Вновь максимальное ($4,7 \pm 0,3$ балла) значение этой оценки наблюдалось среди врачей скорой помощи, которые в условиях недоукомплектованности бригад средним медицинским персоналом часто выполняют его функции. Наименьшее значение ($3,9 \pm 0,5$ балла) отмечено среди врачей-специалистов, где существует выраженная специфика работы, в том числе и сестринского персонала. Сравнительно невысоки также самооценки по данному аспекту среди терапевтов ($4,1 \pm 0,2$ балла) и педиатров ($4,2 \pm 0,3$ балла).

Рост требований пациентов к качеству медицинской помощи и достаточно высокий уровень неудовлетворенности ею среди прочего обусловлен проблемами этико-деонтологического, а в более общем виде — социально-психологического характера. Традиционно пациенты ждут от общения с врачом не только специальных рекомендаций, но и психологической поддержки. Поэтому владение основами психологии является также одним из условий успешной профессиональной деятельности в области медицины. Средний уровень самооценки знаний по психологии среди опрошенных составил $4,1 \pm 0,4$ балла. Выше ($4,4 \pm 0,1$ балла) была эта оценка среди врачей скорой помощи и педиатров; $4,1 \pm 0,3$ балла — среди специалистов и только $3,4 \pm 0,3$ балла — среди врачей-терапевтов, которые (что следует особо подчеркнуть) находятся в максимальном контакте с пациентами.

Ведущим направлением работы медицинских организаций амбулаторно-поликлинического типа является профилактическое. Проведенный анализ показал, что средняя оценка уровня подготовки врачей в области профилактики составила $4,2 \pm 0,4$ балла. В наибольшей степени знают и реализуют это направление работы врачи-педиатры (средний балл самооценки составил $4,8 \pm 0,6$). Ниже ($4,3 \pm 0,3$ балла) оказалась самооценка среди специалистов и врачей скорой помощи. Нельзя не отметить, что наименьшей ($3,2 \pm 0,1$ балла) была самооценка среди терапевтов, которые в максимальной степени должны реализовывать профилактический принцип в повседневной деятельности. В определенной степени к профилактическому направлению можно отнести проведение санитарно-гигиенических мероприятий и реализацию санитарно-эпидемиологического режима. Врачи оценили уровень своих знаний по данному аспекту в среднем на $4,1 \pm 0,4$ балла: врачи скорой помощи — на $4,7 \pm 0,5$ балла, педиатры и специалисты — на $4,4 \pm 0,2$ балла, а терапевты — только на $3,3 \pm 0,1$ балла. Немаловажным аспектом профилактики является защита собственного здоровья, важным направлением которой является соблюдение техники безопасности. Исследование показало, что средний балл самооценки уровня знаний врачей в области техники безопасности и охраны труда составил $4,1 \pm 0,3$. Наибольшее значение ($4,5 \pm 0,5$) наблюдалось среди врачей-специалистов, наименьшее ($3,3 \pm 0,2$) — среди врачей-терапевтов.

В целом 33,6% опрошенных врачей считали свои знания отличными, 34,2% — хорошими, 21,0% — удовлетворительными, а каждый девятый (11,2%) — неудовлетворительными. Последний показатель достигал

17,0% среди терапевтов. Однако неудовлетворительные оценки имелись также среди педиатров (10,0%), специалистов (10,1%), врачей скорой помощи (8,9%).

Успешная деятельность врача невозможна без постоянного повышения уровня знаний, что возможно как в процессе планового усовершенствования, так посредством самоподготовки. Проведенный опрос показал, что 64,0% респондентов постоянно читают литературу по специальности, а треть (36,0%) — изредка. Респондентам было предложено указать, какими источниками они при этом пользуются. Большинство (80,2%) указали интернет-ресурсы. Медицинские книги и журналы указали только 4,0% респондентов (врачи-специалисты). 6,0% отметили посещение конференций и семинаров, а остальные затруднились ответить на данный вопрос.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Квалификация врачей является одним из ключевых факторов в решении задачи повышения качества медицинской помощи. Профессиональная модель обеспечения качества является в настоящее время весьма распространенной. Однако все более актуальной становится проблема внедрения индустриальной модели, предусматривающей реализацию восьми основных принципов управления качеством, в числе которых вовлеченность персонала. Поэтому современный специалист должен обладать не только достаточной квалификацией в своей узкой профессиональной области, но и серьезными знаниями в дисциплинах, позволяющих расширить кругозор в вопросах управления здравоохранением в целом и управления качеством медицинской помощи в частности. Существующая система оценки уровня знаний врачей (главным образом сертификация, а также аттестация и аккредитация) не позволяет в полной мере проанализировать подготовленность специалистов в данных вопросах. Дополнением, а возможно и более надежным критерием такого анализа, может служить самооценка.

Проведенное исследование показало определенную самокритичность специалистов амбулаторно-поликлинического звена в оценке своих знаний как по основной специальности, так и в вопросах «общего» характера, и это требует внимания и руководителей здравоохранения, и образовательных организаций. Особенно настораживает тот факт, что минимальными были самооценки среди врачей-терапевтов и врачей общей практики, которые по сути своей специальности должны быть организаторами лечебно-диагностического процесса и его координаторами, отвечающими в конечном итоге за качество оказанной пациенту помощи и ее результативность.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование позволило установить, что существует проблема повышения квалификации врачей поликлиники. Уровень самооценки по отдельным аспектам профессиональной деятельности колебался от 3,1 до 4,4 балла. При этом минимальными были оценки уровня знаний организационно-правовых вопросов и вопросов экономики здравоохранения. Это требует не

только пересмотра образовательных программ на уровне медицинских вузов, но и внесения соответствующих корректив в программы последипломной подготовки врачей, а также в задания (тесты, станции), которые должны выполняться врачами разных специальностей в процессе их аккредитации.

Только специалисты, в достаточной степени владеющие вопросами организации здравоохранения (в том числе нормативно-правового регулирования) и экономики здравоохранения, могут вполне осознанно участвовать в реализации задач медицинских организаций и системы здравоохранения в целом. В данном случае речь идет о задачах, связанных с повышением

качества медицинского обслуживания, достижением удовлетворенности пациентов, улучшением экономической эффективности деятельности (что в числе прочего будет способствовать и повышению уровня оплаты труда специалистов). Лишь полная информированность и заинтересованность сотрудников будет способствовать реализации одного из основных принципов всеобщего управления качеством — вовлеченности персонала. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Popovich VI, Shikina IB, Turgiev AG, et al. The role of medical personnel in the implementation of the policy in the field of quality of medical care. *Social aspects of public health*. 2011;17(1):15–22. (In Russ.) [Попович В.И., Шикина И.Б., Тургиев А.Г. и др. Роль медицинских кадров при реализации политики в области качества медицинской помощи. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2011;17(1):15–22].
2. Decree of the President of the Russian Federation of June 7, 2019 "On the strategy for the development of healthcare in the Russian Federation for the period until 2025". (In Russ.) [Указ Президента РФ от 7.06.2019 «О стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 г.». <http://kremlin.ru/acts/news/60708>]
3. Atlas EE, Ilyuschenkov BE. Modern methodical approaches to the analysis of the shortcomings in the quality of medical care and the training of medical personnel. *System analysis and management in biomedical systems*. 2014;13(5):650–654. (In Russ.) [Атлас Е.Е., Ильющенков Б.Е. Современные методические подходы к анализу недостатков качества медицинской помощи и подготовки медицинских кадров. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2014;13(5):650–654].
4. Sabanov VI, Dyachenko TS, Kurakov DA. Provision of regional health care with medical personnel and assessment of their qualification level. *Volgograd Scientific and Medical J*. 2015;3(47):9–13. (In Russ.) [Сабанов В.И., Дьяченко Т.С., Кураков Д.А. Обеспеченность регионального здравоохранения медицинскими кадрами и оценка их квалификационного уровня. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2015;3(47):9–13].
5. Stolyar VP. Applied aspects of managing medical personnel and personnel in a large medical institution. *Trends and Management*. 2015;2:147–153. (In Russ.) [Столяр В.П. Прикладные аспекты управления медицинскими кадрами и персоналом в крупном лечебном учреждении. *Тренды и управление*. 2015;2:147–153].
6. Belyaev SA. On the system of measures for providing medical personnel. *Regional Bulletin*. 2017;3(8):10–11. (In Russ.) [Беляев С.А. О системе мероприятий по обеспечению медицинскими кадрами. *Региональный вестник*. 2017;3(8):10–11].
7. Ismail L. Getting personal: reaching out to adult learners through a course management system. *Reference Librarian*. 2011;52(3):244–262.

УДК 614.2:616.71-001.5

DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-46-49

Процессный подход к ведению в городской поликлинике пациентов с переломами проксимального отдела бедра

И.М. Назаркина¹, С.А. Суслин², О.В. Хмелевских¹, М.М. Федосеев¹,
А.Н. Братийчук², С.Н. Измалков²

Аннотация

Цель — изучить результаты применения процессного подхода к ведению пациентов с переломами проксимального отдела бедра на этапе первичной медико-санитарной помощи в течение первого года после травмы.

Материалы и методы. Изучены клинические данные о пациентах, получивших перелом проксимального отдела бедра до и после применения процессного подхода к ведению пациентов на этапе первичной медико-санитарной помощи. Общее число пациентов составило 233. Использованы статистический, аналитический методы исследования, а также метод организационного моделирования.

Результаты. Активное применение процессного подхода в практической деятельности поликлиники позволило статистически значимо увеличить число полностью реабилитированных пациентов, сократить число пациентов с общими и местными осложнениями, а также уменьшить летальность в течение первого года после перелома с 35,2% до 8,5%.

Выводы. Применение пошагового алгоритма, предусматривающего максимальную активизацию больных на основе трехстороннего взаимодействия между хирургом, терапевтом и родственниками больного, способствует сокращению летальности и улучшению результатов лечения и реабилитации.

Ключевые слова: процессный подход, перелом проксимального отдела бедра, городская поликлиника.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Назаркина И.М., Суслин С.А., Хмелевских О.В., Федосеев М.М., Братийчук А.Н., Измалков С.Н. **Процессный подход к ведению в городской поликлинике пациентов с переломами проксимального отдела бедра.** Наука и инновации в медицине. 2019;4(3):46-49.
doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-46-49

¹ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая поликлиника №15» (Самара, Россия)

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Сведения об авторах

Назаркина И.М. — к.м.н., доцент, главный врач.

ORCID: 0000-0002-4395-2365

Суслин С.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения.

ORCID: 0000-0003-2277-216X

Хмелевских О.В. — заведующий хирургическим отделением.

ORCID: 0000-0003-3623-5824

Федосеев М.М. — врач травматолог-ортопед.

ORCID: 0000-0003-1052-6164

Братийчук А.Н. — д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и поликлинической хирургии ИПО.

ORCID: 0000-0003-3953-968X

Измалков С.Н. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и поликлинической хирургии ИПО.

ORCID: 0000-0002-0108-597X

Автор для переписки

Суслин Сергей Александрович

Адрес: ул. Тухачевского, 226, г. Самара, Россия, 443013.

E-mail: sasuslin@mail.ru

Тел.: + 7 (846) 336 05 78.

СГКП — Самарская городская клиническая поликлиника.

Рукопись получена: 02.09.2019

Рецензия получена: 20.09.2019

Решение о публикации принято: 22.09.2019

Process approach to management of patients with proximal femur fracture in city out-patient hospital

Irina M. Nazarkina¹, Sergey A. Suslin², Oleg V. Khmelevskikh¹, Michail M. Fedoseev¹,
Aleksandr N. Bratychuk², Sergey N. Izmailkov²

Abstract

Objectives — to analyze the results of process approach to managing patients with proximal femur fracture during one year after the injury, in primary health care center.

Materials and methods. We compared the clinical data of patients with proximal femur fracture before the implementation of process management in primary health care and after it. The total number of patients was 233. We used statistical, analytical research methods, as well as organizational modeling.

Results. The active use of process approach in the clinic resulted in statistically significant improvement in patients' complete rehabilitation, reduction of the number of local and general complications, and decrease of mortality rate during the first year after the injury from 35.2% to 8.5%.

Conclusion. At the stage of primary health care, a step-by-step algorithm, which activates the patients effectively by involving a surgeon, a therapist and the patient's relatives in the rehabilitation process, contributes to mortality reduction, improvement of treatment and rehabilitation results.

Keywords: process approach, proximal femur fracture, city out-patient hospital

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Nazarkina IM, Suslin SA, Khmelevskikh OV, Fedoseev MM, Bratychuk AN, Izmailkov SN. **Process approach to management of patients with proximal femur fracture in city out-patient hospital.** Science & Innovations in Medicine. 2019;4(3):46-49.

doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-46-49

¹Samara City Clinical Out-patient Hospital №15 (Samara, Russia)

²Samara State Medical University (Samara, Russia)

Information about authors

Irina M. Nazarkina — PhD, Associate Professor, Chief Physician.

ORCID: 0000-0002-4395-2365

Sergey A. Suslin — PhD, Head

of the Public Health and Healthcare Department. ORCID: 0000-0003-2277-216X

Oleg V. Khmelevskikh — Head of Surgery. ORCID: 0000-0003-3623-5824

Michail M. Fedoseev — orthopedic trauma doctor. ORCID: 0000-0003-1052-6164

Aleksandr N. Bratychuk — PhD, Professor, Department of traumatology, orthopedics and outpatient surgery in the Institute of Postgraduate Education.

ORCID: 0000-0003-3953-968X

Sergey N. Izmailkov — PhD, Professor, Head of Department of traumatology, orthopedics and outpatient surgery in the Institute of Postgraduate Education.

ORCID: 0000-0002-0108-597X

Corresponding Author

Sergey A. Suslin

Address: Samara State Medical University,
226 Tukhachevsky st., Samara, Russia, 443013.

E-mail: sasuslin@mail.ru

Phone: + 7 (846) 336 05 78.

Received: 02.09.2019

Revision Received: 20.09.2019

Accepted: 22.09.2019

■ ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день перед системой здравоохранения поставлены важные социальные и демографические задачи по улучшению качества оказания медицинской помощи, увеличению продолжительности жизни населения, совершенствованию профилактики социально значимых заболеваний и повышению качества жизни пациентов старшего поколения. Решение поставленных задач во многом будет определяться при реализации национальных проектов. Основой системы оказания медицинской помощи остается первичная медико-санитарная помощь с соответствующими задачами, связанными с повышением качества оказания медицинской помощи, ее доступности, своевременности за счет рационального использования всех имеющихся ресурсов [1].

В качестве механизма решения данных задач перспективными являются технологии пациентоориентированной модели поликлиники («бережливая поликлиника»), основанной на принципах непрерывного улучшения качества, системного и процессного подходов, развитие лидерства и вовлечение всех сотрудников в достижение поставленных целей. В деятельности Самарской городской клинической поликлиники №15 данные технологии уже доказали свою эффективность в отношении организации оказания медицинской помощи при бронхиальной астме, гипертонической болезни, анемии беременных, проблемам вакцинации и обструктивного синдрома в педиатрической практике [2].

В то же время по результатам проведенного аудита в хирургическом отделении СГКП №15 был выявлен высокий удельный вес (34,6%) летальных исходов среди пациентов с переломом шейки бедра. Вопросы лечения и реабилитации таких больных в условиях этапа первичной медико-санитарной помощи являются малоизученными. Частота переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого и старческого возраста составляет от 45 до 60%. У 90% таких больных это связано с остеопорозом. При консервативном лечении летальность в течение первого года после травмы достигает 80% [3, 4].

Консервативный метод лечения при переломах проксимального отдела бедра предусматривает применение двух основных способов — скелетного вытяжения и «деротационного сапожка». При втором способе возможны активное применение приемов лечебной физкультуры, ранняя активизация и перемещение на ходунках. Недостатками консервативного лечения в целом являются невозможность стабилизации переломов, их частое несращение, большая длительность постельного режима, значительный риск развития общих и местных осложнений, высокая летальность [5, 6].

Оперативное лечение предусматривает применение различных видов остеосинтеза и выполнение однополюсного или тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Такие операции позволяют снизить летальность в 3-4 раза. Однако выраженная коморбидность у лиц пожилого возраста не всегда дает возможность проведения оперативного вмешательства, из-за чего лечение приходится осуществлять консервативным методом [7].

■ ЦЕЛЬ

Изучить результаты применения процессного подхода к ведению пациентов с переломами проксимального отдела бедра на этапе первичной медико-санитарной помощи в течение первого года после травмы.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводили в два этапа. На первом этапе ретроспективно изучили клинические данные о 162 пациентах, получивших в течение 2015–2017 годов перелом проксимального отдела бедра. Их лечение проводилось на основе приказа Минздрава России от 12.11.2012 г. №901н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Травматология и ортопедия».

На втором этапе проспективно изучили клинические данные о 71 пациенте, лечение которых проводили в течение 2018 года. Программа ведения этих больных была детализирована, расширена и дополнена диагностическими и лечебными мероприятиями, выработанными на основе ретроспективного анализа, составившими алгоритм консервативного лечения на этапе первичной медико-санитарной помощи.

Общее число пациентов составило 233. Причинами переломов у всех были падения с высоты собственного роста, в основном в домашних условиях (низкоэнергетические переломы). Использованы статистический, аналитический методы исследования, а также метод организационного моделирования.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования учитывали частоту переломов проксимального отдела бедра, пол, возраст, факт выполнения или невыполнения операции на госпитальном этапе, число полностью и частично реабилитированных больных, число умерших, частоту применения «деротационного сапожка», частоту осложнений. Для оценки соматического статуса больных использовали индекс коморбидности M. Charlson (1987).

Полностью реабилитированными больными считали тех, кто в результате проведенного лечения смог самостоятельно передвигаться, выходя на улицу. Частично реабилитированными считали тех больных, кто смог самостоятельно передвигаться только по квартире.

В основу решения данной проблемы была положена разработка проекта, основанного на процессном подходе интегрированной медицинской помощи в плане организации совместной работы хирургов, врачей общей практики, среднего медицинского персонала и родственников пациентов (рисунок 1).

Для решения данной проблемы была создана междисциплинарная команда. Все изученные больные были прикреплены к Самарской поликлинике №15. Обслуживаемое поликлиникой взрослое население г. Самары в период исследования составляло в среднем 60 000 человек.

Основой алгоритма ведения пациентов стало трехстороннее взаимодействие между хирургом, терапевтом и родственниками больного. Алгоритм включал три пошаговые мероприятия (рисунки 2, 3, 4).

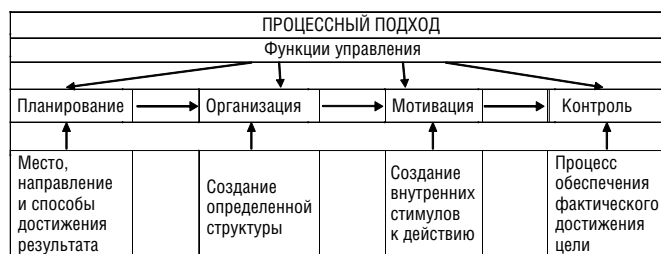


Рисунок 1. Проект интегрированной медицинской помощи пациентам с переломами проксимального отдела бедра.

Figure 1. Project of the integrated medical care for patients with proximal femur fracture.

Первым шагом была диагностика перелома проксимального отдела бедра и сопутствующих заболеваний, взятие пациента на учет. Хирург определял тип перелома (медиальный или латеральный) и метод лечения (оперативный или консервативный). Терапевт определял число и выраженность сопутствующих заболеваний, степень их компенсации (**рисунок 2**).

Шаг 1. Диагностика перелома и сопутствующих заболеваний, взятие пациента на учет (хирург, терапевт)	
1) Определить тип перелома (хирург)	Медиальный Латеральный
2) Определить метод лечения (хирург)	Оперативный Консервативный
3) Определить выраженность сопутствующих заболеваний (терапевт)	Компенсированные Некомпенсированные

Рисунок 2. Первый шаг алгоритма ведения пациента с переломом проксимального отдела бедра.

Figure 2. First step in the management of patients with proximal femur fracture.

Вторым шагом стало определение лечебной тактики. Целью лечебной тактики при оперативном лечении считали сохранение качества жизни. Целью лечебной тактики при консервативном лечении проксимальных переломов было сохранение жизни в течение первого года после травмы. Тактику при консервативном лечении считали наиболее важной для работы врача поликлиники. Она предусматривала компенсацию хронических заболеваний, применение «деротационного сапожка» в сроки не более 3 недель с обязательной ранней активизацией больного: пассивно и активно садиться в постели с первых дней, через 7–10 дней садиться с опущенными ногами, через 14 дней вставать на здоровую ногу и костыли и в зависимости от физических возможностей осуществлять перемещение по квартире без опоры на поврежденную ногу. В этот же период проводили профилактику пролежней, активную дыхательную гимнастику, контроль функции желудочно-кишечного тракта, профилактику венозных тромбоэмболических осложнений (эластичное бинтование нижних конечностей, прием пероральных антикоагулянтов), лечение сопутствующих заболеваний и остеопороза. Все мероприятия проводили в тесном взаимодействии хирурга, участкового терапевта и родственников больного (**рисунок 3**).

Третьим шагом было осуществление и контроль лечебных мероприятий при консервативной тактике. Медсестра проводила медицинский патронаж, хирург и терапевт корректировали назначения. Больной и его родственники выполняли рекомендации и лечебные назначения. Основным координатором при реализации каждого шага являлся врач-хирург (**рисунок 4**).

Шаг 2. Определение лечебной тактики (хирург, терапевт, родственники)	
1) Тактика при оперативном лечении	Цель: сохранить качество жизни
2) Тактика при консервативном лечении	Цель: сохранить жизнь

Рисунок 3. Второй шаг алгоритма ведения пациента с переломом проксимального отдела бедра.

Figure 3. Second step in the management of patients with proximal femur fracture.

Переломы проксимального отдела бедра регистрировали чаще всего у женщин. И в первый, и во второй периоды исследования их удельный вес был практически одинаковым, что составило соответственно 37 человек (68,5%) и 50 человек (70,4%) ($p>0,05$).

Средний возраст больных также был практически одинаковым. В первый период исследования его величина составила $69,5 \pm 3,5$ года, а во второй – $70,4 \pm 2,3$ года ($p>0,05$).

На первом этапе исследования в среднем за год с переломами проксимального отдела бедра регистрировали 54 чел. (90%). На втором этапе это число увеличилось до 71 чел. (118%). Из них на первом этапе в среднем за год оперировали 17 чел. (31,5%). На втором этапе число прооперированных возросло до 31 чел. (43,7%). Соответственно число больных, пролеченных консервативно, на первом этапе было равным в среднем 37 чел. (68,5%), а на втором – количество увеличилось до 40 чел., но в процентном отношении оно уменьшилось до 56,3%.

Число полностью реабилитированных больных на первом этапе исследования (2015–2017 годы) равнялось в среднем за год 22 чел. (40,7%), а на втором увеличилось до 51 чел. (71,8%) ($p<0,05$). Число частично реабилитированных, способных передвигаться по квартире, на первом этапе составило в среднем за год 13 чел. (24,1%), а на втором – 14 чел. (19,7%).

Шаг 3. Осуществление и контроль лечебных мероприятий	
Тактика при оперативном лечении	1) Компенсация хронических заболеваний
	2) Перемещение по дому с минимальной опорой на оперированную ногу
	3) По мере укрепления костной мозоли – увеличение нагрузки на оперированную ногу
	4) Контроль функции желудочно-кишечного тракта
	5) Препараты кальция и дезагреганты
	6) Тромбопрофилактика (эластическое бинтование, антикоагулянты)
Тактика при консервативном лечении (наиболее важна в работе поликлиники)	1) Компенсация хронических заболеваний
	2) Применение деротационного сапожка
	3) Ранняя активизация: – с первых дней садиться в постели; – через 7 дней опускать ногу; – через 14 дней вставать без опоры на ногу
	4) Профилактика пролежней
	5) Активная дыхательная гимнастика
	6) Контроль функции желудочно-кишечного тракта
	7) Тромбопрофилактика (эластическое бинтование, антикоагулянты)
	8) Лечение компенсированных заболеваний, остеопороза
Контроль лечебных мероприятий	Систематическое выполнение лечебных мероприятий (родственники)
	Медицинский патронаж (медицинская сестра)

Рисунок 4. Третий шаг алгоритма ведения пациента с переломом проксимального отдела бедра.

Figure 4. Third step in the management of patients with proximal femur fracture.

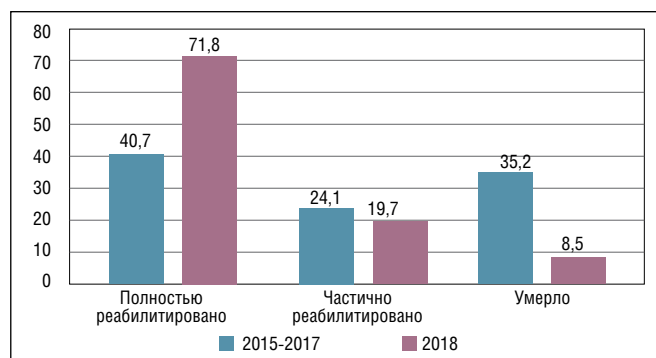


Рисунок 5. Удельный вес исходов ведения пациентов с переломом проксимального отдела бедра до (2015–2017 гг.) и после (2018 г.) внедрения процессного подхода.

Figure 5. Proportion of outcomes in patients with proximal femur fracture before introduction of process approach (2015–2017) and after (2018).

Число умерших на первом этапе исследования составило в среднем 19 чел. (35,2%) за год. На втором этапе при проведении комплексного лечения оно уменьшилось до 6 чел. (8,5%) ($p < 0,05$). Все умершие — это лица, которым применяли консервативный метод лечения. При оперативном методе таких больных не было.

Сравнительный анализ эффективности ведения пациентов с проксимальным переломом шейки бедра проводился в два этапа — до внедрения процессного подхода к ведению пациентов (2015–2017 годы) и после внедрения (2018 год) (рисунок 5).

Число больных, у которых развились осложнения, на первом этапе составило в среднем за год 42 чел. (77,8%), а на втором уменьшилось до 27 чел. (38,0%) ($p < 0,05$).

«Деротационный сапожок» как способ консервативного лечения на первом этапе применялся в среднем у 22 пациентов (59,4%), а на втором этапе число соответствующих пациентов увеличилось до 38 чел. (95,0%) ($p < 0,05$). Индекс коморбидности на первом этапе исследования составил в среднем за год $4,9 \pm 0,7$ балла, а на втором несколько увеличился, но без статистически

значимых различий — $5,1 \pm 0,9$ балла ($p > 0,05$). Таким образом, активное применение в практической деятельности поликлиники пошагового алгоритма, примененного на втором этапе исследования, позволило статистически значимо увеличить число полностью реабилитированных пациентов, сократить число пациентов с общими и местными осложнениями и, что самое главное, уменьшить летальность в течение первого года после перелома с 35,2% до 8,5%.

Активная тактика ведения больных с проксимальными переломами шейки бедренной кости с формированием ложного сустава позволило в ранние сроки встать пациентам на ноги и тем самым избежать осложнений, связанных с длительным постельным режимом (пневмонии, пролежни).

■ ВЫВОДЫ

Трудности лечения больных с переломами проксимального отдела бедра связаны не только с пожилым и старческим возрастом пациентов и их высокой коморбидностью, но и с затруднением анатомически точной диагностики латеральных и медиальных переломов шейки бедренной кости. Сокращению летальности при переломах проксимального отдела бедра в течение первого года после травмы, безусловно, способствует более широкое применение на госпитальном этапе оперативного метода лечения. На этапе первичной медико-санитарной помощи сокращению летальности и улучшению результатов лечения и реабилитации способствует применение пошагового алгоритма, предусматривающего максимальную активизацию больных на основе трехстороннего взаимодействия между хирургом, терапевтом и родственниками больного. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Starodubov VI, Son IM, Skvirskaya GP, et al. Characteristics of the network of medical institutions and security personnel. *Menedzher zdravookhraneniya*. 2016;(3):6–15. (In Russ.) [Стародубов В.И., Сон И.М., Сквирская Г.П. и др. Первичная медико-санитарная помощь. Характеристика сети медицинских организаций и обеспеченность кадрами. *Менеджер здравоохранения*. 2016;(3):6–15].
- Nazarkina IM, Suslin SA, Fedoseeva LS. Information and analytical system as a tool for managing the quality of medical care on an outpatient basis. *Glavvrach*. 2017;(5-6):34–39. (In Russ.) [Назаркина И.М., Суслин С.А., Федосеева Л.С. Информационно-аналитическая система как инструмент управления качеством медицинской помощи на амбулаторном этапе. *Главврач*. 2017;(5-6):34–39].
- Voroncova TN, Bogopol'skaya AS, Chyornyj AZh, Shevchenko SB. The structure of the contingent of patients with fractures of the proximal femur and the calculation of the average annual need for emergency surgical treatment. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2016;(1):7–20. (In Russ.) [Воронцова Т.Н., Богопольская А.С., Чёрный А.Ж., Шевченко С.Б. Структура контингента больных с переломами проксимального отдела бедра и расчет среднегодовой потребности в экстренном хирургическом лечении. *Травматология и ортопедия России*. 2016;(1):7–20]. doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-7-20
- Saakyan S, Zakroeva AG, Galstyan R, et al. Epidemiological study of low-energy fractures in the Republic of Armenia. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2017;23(1):153–162. (In Russ.) [Саакян С., Закроева А.Г., Галстян Р. и др. Эпидемиологическое исследование низкоэнергетических переломов в Республике Армения. *Травматология и ортопедия России*. 2017;23(1):153–162]. doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-1-153-162
- Klyuchevskij VV, Belov MV, Bystrov SV, Serov IA. Organization of the correct treatment of patients with fractures of the proximal femur. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2014;(2):107–111. (In Russ.) [Ключевский В.В., Белов М.В., Быстров С.В., Серов И.А. Организация корректного лечения больных с переломами проксимального отдела бедренной кости. *Травматология и ортопедия России*. 2014;(2):107–111].
- Kochish AYU, Mironenko AN, Lasunskij SA, Stafeyev DV. Possibilities of pharmacological correction of postmenopausal osteoporosis in patients with extraarticular fractures of the proximal femur. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2011;(2):50–56. (In Russ.) [Кочиш А.Ю., МIRONENKO А.Н., Ласунский С.А., Стафеев Д.В. Возможности фармакологической коррекции постменопаузального остеопороза у пациенток с внесуставными переломами проксимального отдела бедренной кости. *Травматология и ортопедия России*. 2011;(2):50–56]. doi: 10.21823/2311-2905-2011-0-2-50-56
- Savincev AM, Petrov VA. Conservative treatment of medial femoral neck fractures. *Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii im. I.I. Mechnikova*. 2009;(1):183–186. (In Russ.) [Савинцев А.М., Петров В.А. Консервативное лечение медиальных переломов шейки бедренной кости. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2009;(1):183–186].

УДК 614.2

DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-50-55

Опыт клинического применения формализованного протокола на амбулаторном приеме пациентов с сахарным диабетом

Н.А. Первышин¹, И.В. Лебедева², Р.А. Галкин³

Аннотация

Цель — повышение качества и эффективности первичной эндокринологической помощи пациентам с сахарным диабетом путем формализации амбулаторного приема и оптимизации затрат профессионального времени врача-эндокринолога на заполнение документации.

Материал и методы. На амбулаторном этапе разработан и внедрен в клиническую практику усовершенствованный формализованный протокол амбулаторного приема врача-эндокринолога пациентов с сахарным диабетом. Для оценки эффективности его применения проведен хронометраж амбулаторного приема, а также выполнен контроль качества оказания амбулаторной медицинской помощи.

Результаты. Клинические испытания формализованного протокола подтвердили, что он удобен для врача в повседневной работе, не требует дополнительных затрат рабочего времени на оформление, при этом существенно повышает качество записи амбулаторного приема, обеспечивает полноту сбора первичных медицинских данных, исключает неточности в формулировке диагноза, программе диспансерного наблюдения и лечения.

Заключение. Формализация амбулаторного приема врача-эндокринолога позволяет заложить основу для разработки автоматизированного рабочего места врача-эндокринолога с перспективой его дальнейшей реализации в виде программного модуля для сбора первичных медицинских данных в региональную интегрированную электронную медицинскую карту.

Ключевые слова: сахарный диабет, амбулаторный прием, врач-эндокринолог, формализованный протокол, диагноз, план диспансерного наблюдения.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Первышин Н.А., Лебедева И.В., Галкин Р.А. Опыт клинического применения формализованного протокола на амбулаторном приеме пациентов с сахарным диабетом. Наука и инновации в медицине. 2019;4(3):50-55. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-50-55

¹ГБУЗ Самарской области «Самарская городская поликлиника №4 Кировского района» (Самара, Россия)

²ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

³ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Сведения об авторах

Первышин Н.А. — врач-эндокринолог. ORCID: 0000-0002-9609-2725

Лебедева И.В. — д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения. ORCID: 0000-0002-0238-367X

Галкин Р.А. — д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней №1. ORCID: 0000-0003-3665-3161 Scopus Author ID: 7004214425

Автор для переписки

Первышин Николай Александрович

Адрес: ул. Свободы, 175, Самара, Россия, 443092.

E-mail: depoonalgin@yandex.ru

Тел.: + 7 (902) 371 09 25.

СД — сахарный диабет; РИЭМК — региональная интегрированная электронная медицинская карта; ВКК — внутренний контроль качества; ФПР — формализованный протокол; ВК — врачебная комиссия; АД — артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела.

Рукопись получена: 06.09.2019

Рецензия получена: 21.09.2019

Решение о публикации принято: 22.09.2019

Clinical experience of examination of outpatients with diabetes using a formalized protocol

Nikolay A. Pervyshin, Inna V. Lebedeva², Rudolf A. Galkin³

Abstract

Objectives — to improve the quality and efficiency of primary endocrinological care for patients with diabetes mellitus by formalizing outpatient admission and optimizing the professional time of an endocrinologist spent on documentation.

Material and methods. A protocol of examination, developed according to the specificity of care of outpatients with diabetes mellitus, was introduced into practice of endocrinologists. To assess the usability of the protocol, the timing of outpatient admission and the quality control of outpatient medical care was carried out.

Results. The trial of the formalized protocol in clinical settings have confirmed its convenience for doctor's daily work. It does not require extra time for patient registration, while significantly improves the quality of outpatient appointment records, ensures the complete primary medical data recording, eliminates inaccuracies in the formulation of the diagnosis, program of dispensary observation and treatment.

Conclusion. The formalization of the outpatient endocrinologist appointment allows for development of an automated workplace of an endocrinologist with the prospect of its further implementation as a software module for collecting primary medical data in the regional integrated electronic medical record.

Keywords: diabetes, outpatient care, endocrinologist, formalized protocol, diagnosis, dispensary observation plan.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Pervyshin NA, Lebedeva IV, Galkin RA. Clinical experience of examination of outpatients with diabetes using a formalized protocol. Science & Innovations in Medicine. 2019;4(3):50-55. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-50-55

¹Samara City Out-patient Hospital №4 in Kirovsky district (Samara, Russia)

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

³Samara State Medical University (Samara, Russia)

Information about authors

Nikolay A. Pervyshin — endocrinologist. ORCID: 0000-0002-9609-2725

Inna V. Lebedeva — PhD, Professor, Department of public health and healthcare.

ORCID: 0000-0002-0238-367X

Rudolf A. Galkin — PhD, Professor, Department of surgical diseases №1.

ORCID: 0000-0003-3665-3161 Scopus Author ID: 7004214425

Corresponding Author

Nikolay A. Pervyshin

Address: 175 Svobody st., Samara, Russia, 443092.

E-mail: depoonalgin@yandex.ru

Phone: + 7 (902) 371 09 25.

Received: 06.09.2019

Revision Received: 21.09.2019

Accepted: 22.09.2019

■ ВВЕДЕНИЕ

По эпидемиологическим данным Эндокринологического научного центра [1], численность больных сахарным диабетом (СД) в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза, и к концу 2015 года достигла 415 млн человек. Международная диабетическая федерация опубликовала прогноз, согласно которому к 2040 году СД будут страдать 642 млн человек.

В России, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД [2, 3]. По данным федерального регистра, на конец 2016 года в РФ состояло на диспансерном учете 4,35 млн пациентов с СД (3,0% населения), из них: 92% (4 млн) — СД 2 типа, 6% (255 тыс.) — СД 1 типа. Однако эти данные позволяют оценить только зарегистрированные случаи заболевания, реальная численность пациентов с этой патологией значительно выше. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) [4] подтверждают, что СД 2 типа диагностируется лишь в 50% случаев, а реальная численность пациентов с СД в РФ составляет не менее 8–9 млн человек (около 6% населения). Сложившаяся ситуация представляет чрезвычайную угрозу для долгосрочной перспективы, поскольку у значительной части пациентов диагноз остается неустановленным и, следовательно, они не получают лечения и имеют высокий риск развития сосудистых осложнений.

В силу этих обстоятельств особую актуальность получает повышение эффективности оказания первичной эндокринологической помощи на поликлиническом этапе. Формализация амбулаторного приема врача-эндокринолога, помимо снижения затрат рабочего времени на оформление документации и повышения качества записи в амбулаторной карте [5], позволяет заложить основу для разработки автоматизированного рабочего места врача-эндокринолога для амбулаторного приема пациентов СД [6] с перспективой его дальнейшей реализации в виде программного модуля для региональной интегрированной электронной медицинской карты (РИЭМК) [7].

■ ЦЕЛЬ

Повышение качества и эффективности первичной эндокринологической помощи пациентам с СД путем формализации амбулаторного приема и оптимизации затрат профессионального времени врача-эндокринолога на заполнение документации.

Для реализации поставленной цели были выделены следующие задачи: выполнение хронометража рабочего времени, затраченного на оформление записи амбулаторного приема; проведение внутреннего сравнительного контроля качества (ВКК) оказания медицинской помощи путем оценки совокупности случаев оказания медицинской помощи, отобранных по тематическому признаку на основании анализа первичной учетной медицинской документации [8].

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для оценки эффективности применения формализованного протокола (ФПр СД) на амбулаторном приеме

применен сценарий рандомизированного контролируемого исследования. У 32 пациентов с СД 2 типа был выполнен хронометраж рабочего времени, затраченного на оформление записи амбулаторного приема. Оценка данного показателя проведена у всех пациентов с СД, побывавших на приеме в день хронометража. В контрольную группу вошли 29 пациентов, амбулаторные дневники которых были заполнены традиционным способом. При хронометраже не учитывалось время, затраченное врачом на антропометрию, выписку направлений, рецептов на медикаменты, оформление статистических талонов и т.д.

Оценка качества записи амбулаторного приема рассматривалась как пилотное исследование. Выполнен ВКК оказания медицинской помощи путем оценки совокупности случаев оказания медицинской помощи, отобранных по тематическому признаку на основании анализа первичной учетной медицинской документации. Врачебная комиссия (ВК) в составе заведующей поликлиникой и заместителя главного врача по клинко-экспертной работе провела проверку 26 записей амбулаторного приема с использованием Карты ВКК, разработанной в соответствии с положениями Приказа Минздрава России [9]. Данная Карта позволяет дать количественную оценку качества записи амбулаторного приема в баллах по 16 критериям.

Для проведения контроля случайным образом были отобраны 13 заполненных на приеме ФПр СД, в контрольную группу вошли 13 амбулаторных дневников, оформленных у тех же пациентов ранее традиционным способом (ретроспективный анализ).

Критерии соответствия. Критерии включения: пациенты, находящиеся под диспансерным наблюдением с ранее выявленным СД 2 типа. Критерии исключения: а) пациенты с СД 1 типа; б) с впервые выявленным СД; в) с острыми интеркуррентными заболеваниями.

Условия проведения. Исследование проводилось в ГБУЗ Самарской области «Самарская городская поликлиника №4 Кировского района», у всех пациентов получено информированное согласие. Хронометраж рабочего времени был выполнен заведующей поликлиникой в период с августа по сентябрь 2017 года. ВКК оказания медицинской помощи проведен в период с сентября по ноябрь 2017 года ВК в составе заведующей поликлиникой и заместителя главного врача по клинко-экспертной работе. Даты и результаты внесены в протокол, соответствуют базе данных амбулаторных посещений в АИС «Поликлиника».

Описание медицинского вмешательства. Работа по повышению информативности и наглядности ФПр СД велась в течение многих лет. Исходная форма прошла продолжительные испытания клинической практикой в Самарской городской больнице №7 и Самарской городской поликлинике №4 в 2009–2016 гг. [9]. Заполнено более 5000 записей амбулаторного приема, охвачено 100% диспансерной группы пациентов с СД. При обобщении и анализе опыта применения ФПр СД было принято решение о необходимости внесения изменений в соответствии с актуальными требованиями к формулировке диагноза и диспансерному наблюдению пациентов.

При работе над концепцией усовершенствованного ФПр СД были учтены следующие положения.

1. Основная задача ФПр СД – быть удобным инструментом врача-эндокринолога на амбулаторном приеме, поэтому информация на бланке должна быть представлена наглядно и лаконично. Формат страницы задан регламентом записи в амбулаторной карте: лист А5; шрифт Arial; кегль 11,5; печать двусторонняя.

2. ФПр СД должен в полной мере соответствовать требованиям, которые органы управления здравоохранением и страховые компании предъявляют к записи в «Медицинской карте пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» (025/у) РФ [10], а также современным стандартам формулировки диагноза, лечения и диспансерного наблюдения.

Лицевая сторона двустороннего бланка включает 5 блоков: «Жалобы», «Основные физикальные показатели», «Анамнез», «Объективный статус» и «Основной диагноз» (рисунок 1).

ГБУЗ СО Самарская городская поликлиника №4 Кировского района
Консультация врача-эндокринолога.

Дата _____ время _____
 т° _____ чд _____ в1' _____
 PS _____ в1' ЧСС _____ в1' _____
 АД _____ мм. Hg _____ мм. Hg
 Гликемия _____ ммоль/л
 Ацетон в моче _____
 Масса _____ кг Рост _____ см
 ИМТ _____ кг/м²
 HbA1c _____ % (от _____)

Жалобы: жажда до _____ п/сут./ учащенное (без)болезненное мочеиспускание _____ п/сут. (ночью)/ снижение (повышение) массы тела _____ кг за _____ мес./ слабость/ боли/ онемение/ жжение/ зябкость/ судороги в ногах/ снижение остроты зрения/ симптомы гипогликемии (ночью/ днем) повышение АД до _____ мм. Hg
 самоконтроль гликемии от _____ до _____ ммоль/л;

Анамнез: СД с _____ г., в дебюте ПССП/ инсулин (с _____ г);
 Терапия в наст. время _____

Артериальная гипертензия с _____ г./ нет, ОИМ в _____ г./ нет, ОНМК в _____ г./ нет.
Общее состояние удовлетворительное/ средней тяжести. Кожа чистая/ обычной окраски/ _____
 Дыхание везикулярное / _____ хрипов нет/ _____ Тоны сердца тихие/ _____ ритм правильный. Живот мягкий, (без)болезненный. Печень пальпируется на _____ см ниже реберной дуги.
Щитовидная железа _____ увеличена _____ ст. (класс-я ВОЗ); _____ болезненна, плотно-/ мягкоэласт. консист., стр-ра _____ однородная; узлы _____ пальпируются в прав./ лев. доле/ перешейке.

Ds: Сахарный диабет _____ тип (E10.____; E11.____), панкреатогенный (E13.____), гестационный. Кетоацидоз. Гипогликемические состояния.
 Д микроангиопатии: Д ангио-/ретинопатия пре-/пролиферативная, ЛКС в _____ г.;
 Д нефропатия, ст. микроальбумин-/протеинурии. ХБП _____ СКФ _____
 Диабетическая ангио-/ полинейропатия ниж./ верх. конечностей (ст. начальная/ умеренная/ выраженная; сенсомоторная/ нейрошиемическая). Д нейроостеоартропатия. Синдром д. стопы.
 Д макроангиопатии: ИБС. СНС _____ ФК. ПИКС (_____ г). Н _____ ИБМ. ОНМК (_____ г).
 Хр. облитерирующее заболевание ниж. конечностей (энтертерит, атеросклероз).
 Целевой уровень HbA1c _____.

Verfel

Рисунок 1. Лицевая сторона ФПр СД.

Figure 1. Formalized protocol for DM, front page.

В блоке «Жалобы» перечислены основные симптомы декомпенсации СД и его осложнений (поражения глаз и нижних конечностей, повышение АД), а также данные самоконтроля гликемии, которые врач уточняет при активном сборе жалоб.

В отдельном столбце слева расположен блок основных физикальных и лабораторных показателей, позволяющих оперативно оценить общее состояние пациента и стадию компенсации СД.

В «Анамнезе» указаны год манифестации диабета, лекарственные препараты, назначенные в дебюте, год назначения инсулинотерапии, получаемое в настоящее время лечение, а также отмечено наличие или отсутствие артериальной гипертензии, острых сосудистых событий, лазеркоагуляции сетчатки и гемодиализа.

Основные элементы блока «Диагноз» соответствуют рекомендациям «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным СД» в актуальной редакции. Перечислены тип СД, код по МКБ, острые и хронические осложнения с уточнением стадий, отдельным пунктом выделены макрососудистые нарушения,

поскольку они оказывают существенное влияние на индивидуальные терапевтические цели лечения.

Диагноз разделен на 2 части («Ds основной» и «Ds сопутствующий») из соображений компоновки бланка, поскольку лицевая сторона перегружена информацией. На обратной стороне ФПр СД расположены блоки «Ds сопутствующий», «Рекомендации по обследованию и диспансерному наблюдению», «Рекомендации по медикаментозному лечению», «Выписка медикаментов по программе льготного лекарственного обеспечения» (рисунок 2).

Сопутствующие Ds: Артериальная гипертензия (I15.2). Риск _____. Дислипидемия. МКБ
 Хр. пиелонефрит, ст. ремиссии/ обострения.
 Экзогенно-конституциональное ожирение _____ ст. (E66.0). HTG (R73).

Рек-но: диета №9, обучение в школе «Диабет»,
 – гликозилированный гемоглобин HbA1c (сейчас, 1 раз в 3 мес.);
 – контроль гликемии, глюкозурии, ацетона в моче 1 раз в _____ нед.;
 – самоконтроль гликемии в динамике, ведение дневника самоконтроля;
 – ОАК, ОАМ, микроальбуминурия, ЭКГ, УЗИ/ ник. конечностей;
 – билирубин, АлАТ, АсАТ, мочевины, креатинин, СКФ, общ. белок, холестерол, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды;
 – консультация окулиста (глазное дно) _____ раз/год; «Д. стопы» _____ раз/год;
 – консультация нефролога _____ раз/год; хирурга, невролога, кардиолога _____ раз/год;
 – наблюдение ВОП; явка с результатами анализов (сitol) _____

Лечение	8**	13**	18**	22**	В сут.	В мес.
Углеводы	ХЕ	ХЕ	ХЕ	ХЕ	ХЕ	ХЕ
Ins.	Ед	Ед	Ед	Ед	Ед	Ед
Ins.	Ед	Ед	Ед	Ед	Ед	Ед
ПССП	мг	мг	мг	мг	мг	таб.
ПССП	мг	мг	мг	мг	мг	таб.

Сопутствующее лечение _____
 Выписано по программе ЛПО: 1. _____ № _____;
 2. _____ № _____;

Плановая явка за льготными препаратами _____

Врач-эндокринолог _____

Рисунок 2. Обратная сторона ФПр СД.

Figure 2. Formalized protocol for DM, reverse page.

В «Ds сопутствующий» включены артериальная гипертензия с указанием риска, дислипидемия, мочекаменная болезнь, пиелонефрит и ожирение.

В первой части блока «Рекомендации по обследованию и диспансерному наблюдению» перечислены мероприятия оперативного диспансерного контроля: кратность определения гликемии, глюкозурии, кетонурии, гликозилированного гемоглобина. Отдельным пунктом выделены рекомендации по индивидуальному режиму самоконтроля гликемии и ведению дневника СД. Во второй части приведен список лабораторно-инструментальных исследований и консультаций специалистов, регламентированных программой диспансерного наблюдения, с уточнением сроков и порядка их проведения.

«Рекомендации по медикаментозному лечению» представлены в виде таблицы. Инсулинотерапия, прием пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) и хлебные единицы привязаны ко времени.

Завершает ФПр СД блок выписки медикаментов по программе льготного лекарственного обеспечения, в котором предусмотрены ячейки для ввода номера рецепта и даты плановой явки за препаратами.

После каждого амбулаторного приема пациент получает памятку формата А6 с рекомендациями по кратности и режиму проведения самоконтроля, формой дневника самоконтроля и коррекции медикаментозного лечения (рисунок 3).

Дневник самоконтроля сахарного диабета
(лицевая сторона Памятки пациента)

Дата	8.00	13.00	18.00	22.00
22.05.2012 (пример)	7,1 /		/ 11,2	/ 6,9

*значения времени (8.00, 13.00 и т.д.) в таблице приведены ориентировочные, измерения уровня гликемии проводятся либо перед завтраком, обедом, ужином, сном («натощак»), результат записывается вот так: «7,1 /», либо через 2 часа после еды («последовая гликемия», результат записывается вот так: « / 11,2»).

Режим приема сахаропонижающих препаратов
(обратная сторона Памятки пациента)

Лечение	8 ⁰⁰	13 ⁰⁰	18 ⁰⁰	22 ⁰⁰	В сут.
Углеводы	XE	XE	XE	XE	XE
Ins.	Ед	Ед	Ед	Ед	Ед
Ins.	Ед	Ед	Ед	Ед	Ед
ПССП	mg	mg	mg	mg	mg
ПССП	mg	mg	mg	mg	mg

Врач-эндокринолог Первышин Н.А. _____

Рисунок 3. Памятка для пациента с рекомендациями по лечению и режиму самоконтроля.

Figure 3. Patient alert card with treatment and self-check recommendations.

Основной исход исследования. Основными показателями, оцениваемыми в ходе исследования, были время, затраченное врачом-эндокринологом на амбулаторный прием пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением с ранее выявленным СД 2 типа, а также итоговая оценка качества записи амбулаторного приема в баллах.

В исследовании приняли участие 74 пациента с СД 2 типа. Непосредственно на амбулаторном приеме пациентов первой группы (61 чел.) был проведен хронометраж рабочего времени. В первой подгруппе (32 чел.) был использован ФПр СД, во второй, контрольной (29 чел.), амбулаторные дневники были заполнены традиционным способом.

Для проведения ВКК записи амбулаторного приема были оценены амбулаторные карты 13 пациентов с СД 2 типа (2 группа). При проверке была использована Карта ВКК, разработанная в соответствии с положениями Приказа Минздрава России [8]. Изучены 13 ФПр СД, заполненных непосредственно на врачебном приеме, контрольную группу составили 13 амбулаторных дневников, заполненных у тех же пациентов ранее (ретроспективный анализ).

Хронометраж рабочего времени был проведен заведующей ПО №3 Самарской городской поликлиники №4. При хронометраже не учитывалось время, затраченное врачом на антропометрию, выписку рецептов на медикаменты, оформление статистических талонов и т.д.

ВКК записей амбулаторного приема выполнен ВК в составе заведующей ПО №3 и заместителя главного врача по клинико-экспертной работе Самарской городской поликлиники №4, для каждого дневника заполнена Карта ВКК.

У всех пациентов было получено информированное согласие о возможном использовании их данных. Все пациенты оставались анонимными при последующей обработке данных.

Статистический анализ. Для определения требуемого объема выборки была применена методика М. Bland

[11, 12]. Для выявления различий в 10% по времени амбулаторного приема на 5-процентном уровне значимости с 80-процентной мощностью, принимая стандартное отклонение равным 60 с, потребуется 17 человек в экспериментальную и контрольную группы. Число наблюдений было увеличено до 32 и 29 в экспериментальной и контрольной группах соответственно.

Исследование изменения качества записи амбулаторного приема с применением ФПр СД рассматривается как пилотное. Согласно формуле расчета размера выборки, при сравнении двух средних величин для выявления различий в 10% оценки качества записи амбулаторного приема на 5-процентном уровне значимости с 80-процентной мощностью, принимая стандартное отклонение равным 8% показателя качества, потребуется 11 человек в экспериментальную и контрольную группы. Число наблюдений было увеличено до 13 в экспериментальной и контрольной группах соответственно.

Для статистической обработки данных использован статистический пакет OpenEpi и онлайн-калькулятор <http://medstatistic.ru/>. В обеих группах рассчитаны показатели вариационного ряда. Достоверность и статистическую значимость различий средних величин оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверность различий считалась высокозначимой при $p \leq 0,01$; значимой — при $p < 0,05$; с тенденцией к различию — при $0,05 \leq p < 0,1$; незначимой — при $p > 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования представлена в **таблице 1**.

Среднее значение времени, затраченного врачом на прием пациентов с применением ФПр СД, составило $530,47 \pm 53,45$ с. В группе пациентов, чьи амбулаторные дневники заполнялись традиционным способом, среднее значение времени приема было выше, составив $608,97 \pm 51,71$ с. Различия показателей были статистически значимы ($p < 0,05$) (**рисунок 4**).

Среднее значение оценки качества амбулаторных дневников, заполненных с применением ФПр СД, составило $0,87 \pm 0,02$ балла, коэффициент качества «хорошо» (качественно оказанная медицинская помощь). В группе пациентов, чьи амбулаторные дневники заполнялись традиционным способом, средняя оценка качества была ниже, составив $0,72 \pm 0,03$ балла, коэффициент качества «удовлетворительно» (качественно оказанная медицинская помощь, сопровождавшаяся

Показатели	Группа 1 (n=61)	Группа 2 (n=13)	Всего (n=74)
Пол (муж. / жен.), n	16 / 45	1 / 12	17 / 57
Возраст, лет	64,23±11,31	66,69±13,49	64,69±11,70
Длительность СД, лет	9,03±5,13	9,00±5,67	9,00±5,22
ИМТ, кг/м²	30,68±4,14	32,06±6,77	30,93±4,67

Примечание. Данные представлены в виде численных значений, средних значений и стандартного отклонения. Сокращения: ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с СД 2 типа, принявших участие в исследовании

Table 1. Clinical characteristics of patients with type II DM, involved in the study

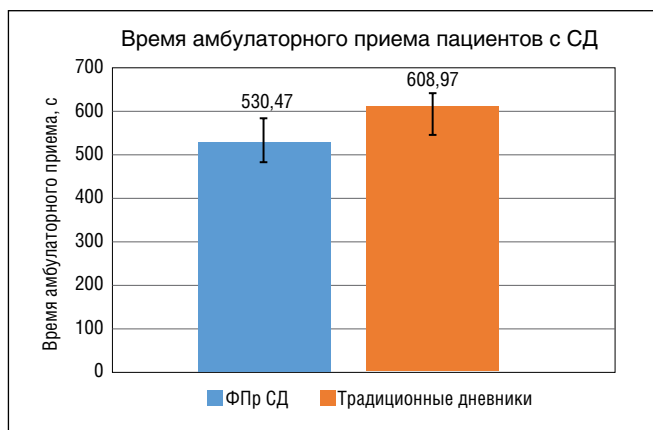


Рисунок 4. Время амбулаторного приема пациентов с СД 2 типа.

Figure 4. Time, required for the examination of patients with type II DM.

единичными дефектами, которые не привели к ухудшению здоровья пациента). Различия показателей были статистически значимы ($p < 0,05$) (рисунок 5).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

На амбулаторном этапе разработан и внедрен в клиническую практику ФПр СД, который снижает затраты рабочего времени на оформление документации, повышает качество записи амбулаторного приема, уменьшая вероятность неточностей в формулировке диагноза, мероприятий диспансерного наблюдения и лечения, тем самым повышая качество медицинской помощи пациентам с СД.

Анализ данных, полученных при хронометраже, выявил следующие различия между подгруппами. При оформлении дневников традиционным способом время приема пациентов составило от 8 мин 15 с (495 с) до 11 мин 50 с (710 с), причем основная часть этого времени была затрачена врачом именно на заполнение дневника, а не на сбор первичной медицинской информации. Несмотря на то что оформление ФПр СД требует от врача более тщательного и детального подхода к сбору данных, особенно при работе с разделами «Жалобы», «Анамнез», общее время амбулаторного приема с применением ФПр СД было меньше и со-

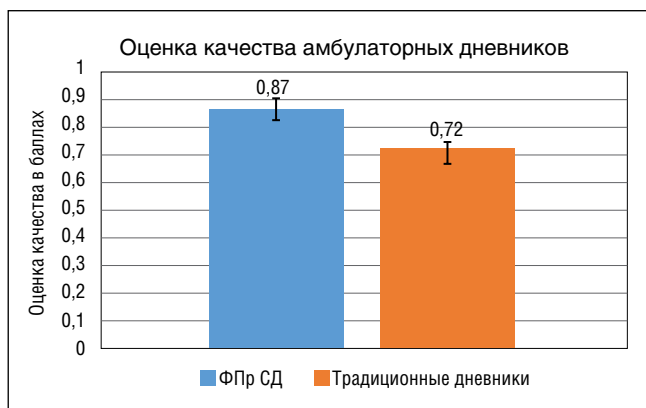


Рисунок 5. Оценка качества амбулаторных дневников пациентов с СД 2 типа.

Figure 5. Type II DM patient diary, quality evaluation.

ставило от 6 мин 55 с (415 с) до 9 мин 55 с (595 с). Разница средних значений времени приема между подгруппами статистически значима ($p < 0,05$) и составила 1 мин 18 с (78 с).

При анализе данных ВКК записей в амбулаторной карте обращает на себя внимание монотонность вариационного ряда коэффициентов качества: для традиционных дневников от 0,64 до 0,75 («удовлетворительно»), для ФПр СД от 0,85 до 0,89 («хорошо»). Это связано с порядком заполнения Карты ВКК, согласно которому баллы по каждому критерию выставляются дискретно: 0 — раздел не заполнен; 0,5 — раздел заполнен частично, что не повлияло на исход заболевания; 1,0 — раздел заполнен в полном объеме. Средняя оценка качества по каждому из использованных критериев представлена на рисунке 6.

Выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) различие по критериям «Описание жалоб», «Описание анамнеза», «Объективный осмотр», «План обследования», «План лечения», «Назначение лекарственных препаратов». При этом оценки по критериям «Клинический диагноз», «Диспансерное наблюдение», «Медицинские осмотры и диспансеризация» статистически значимых отличий между подгруппами не выявили ($p > 0,1$). Этот факт можно объяснить тем, что основная функция ФПр СД — обеспечение сбора достоверной первичной медицинской информации, и его применение на амбулаторном

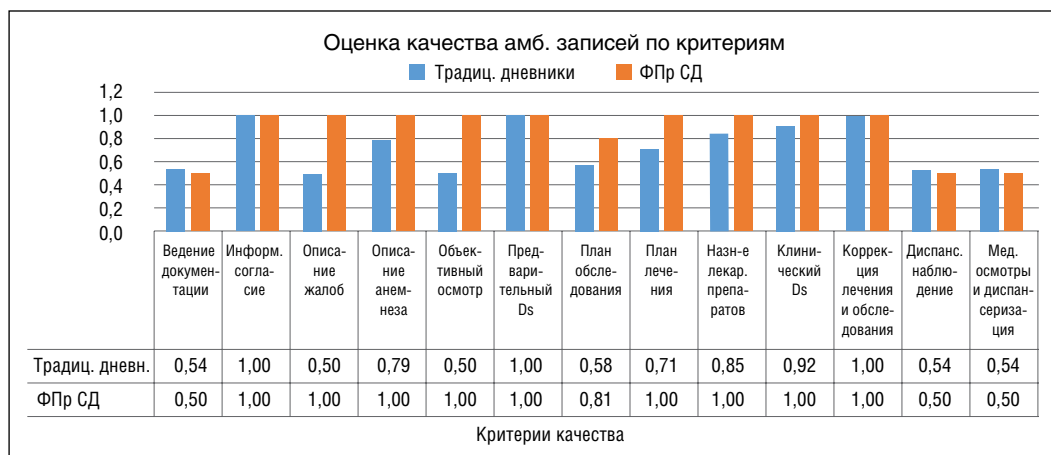


Рисунок 6. Оценка качества амбулаторных дневников по критериям.

Figure 6. Quality evaluation of patient diary on criteria.

приеме не оказывает прямого влияния на выполнение пациентом рекомендованных диспансерных и лечебных мероприятий. Однако полноценно собранная исходная информация по жалобам, анамнезу (в особенности) и объективному статусу оказывает существенное влияние на точность определения сердечно-сосудистых рисков

пациента, что непосредственно связано с постановкой индивидуальных терапевтических целей лечения, уточнением клинического прогноза и мероприятий диспансерного наблюдения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ФПр СД на поликлиническом приеме может найти широкое применение в амбулаторной работе врача-эндокринолога первичного звена, повысить качество лечения пациентов с СД, снизить затраты ра-

бочего времени на оформление документации. Помимо этого, формализация амбулаторного приема пациентов с СД обеспечивает полноту сбора первичных медицинских данных, исключает неточности в формулировке диагноза, программе диспансерного наблюдения и лечения. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov's AY, eds. Algorithms of specialized medical care by sick diabetes. M., 2017. (In Russ.) [Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. М., 2017]. doi: 10.14341/dm20171s8 doi: 10.14341/dm20171s8
2. Ametov AS. Diabetes 2 types: problems and decisions. M.: GEOTAR-Media, 2017. (In Russ.) [Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2017].
3. Dedov II, Shestakova MV, eds. Diabetes: diagnostics, treatment, prevention. M., 2011. (In Russ.) [Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. М., 2011].
4. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. Prevalence of diabetes 2 types at adult population of Russia (research NATION). *Sakharnyy diabet*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112]. doi: 10.14341/dm2004116-17
5. Pervyshin NA, Galkin RA, Negovskaya NG. Optimization of outpatient appointment endocrinologist. *Health and Education millennium*. 2017;19(10):115–119. (In Russ.) [Первышин Н.А., Галкин Р.А., Наговская Н.Г. Оптимизация амбулаторного приема врача-эндокринолога. *Здоровье и образование в 21 веке*. 2017;19(10):115–119]. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-10-115-119
6. Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registracii programm dlya EVM №2017613538/21.03.17 Pervyshin N.A., Galkin R.A., Saprykin A.A. Avtomatizirovannoe rabochee mesto vracha-endokrinologa dlya priema pacientov s zabolevaniyami shchitovidnoy zhelezy. (In Russ.) [Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2017613538/21.03.17 Первышин Н.А., Галкин Р.А., Сапрыкин А.А. Автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога для приема пациентов с заболеваниями щитовидной железы (АРМЭ ЩЖ 1.0)]. Доступно по: http://www1.fips.ru/wps/portal/ofic_pub_ru/#page=document&type=doc&tab=PrEVM&id=87006A09-20B4-4D23-B83D-491A53030E3C/ Ссылка активна на 14.10.2019.
7. Prikaz Minzdravsoctzvitia Rossii ot 28.04.2011 №364 "Ob utverzhdenii Konceptii sozdaniya edinoj gosudarstvennoj informacionnoj sistemy v sfere zdravooohraneniya". (In Russ.) [Приказ Минздравсоцразвития России от 28.04.2011 №364 «Об утверждении Концепции создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения»]. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_113731/ Ссылка активна на 14.10.2019.
8. Prikaz Ministerstva zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii №203n ot 10.05.2017 "Ob utverzhdenii kriteriev ocenki kachestva medicinskoj pomoshchi". (In Russ.) [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №203н от 10 мая 2017 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»]. Доступно по: <https://rg.ru/2017/05/18/minzdrav-prikaz203-site-dok.html>. Ссылка активна на 14.10.2019.
9. Pervyshin NA. About improvement of a form of out-patient consultation of the doctor-endocrinologist. *Upravleniye Kachestvom Meditsinskoj Pomoshchi*. Samara. 2014;2: 71–75. (In Russ.) [Первышин Н.А. Об усовершенствовании формы амбулаторной консультации врача-эндокринолога. *Управление качеством медицинской помощи*. Самара. 2014;2:71–75].
10. Prikaz Ministerstva zdravooohraneniya RF №834n ot 15.12.2014 "Ob utverzhdenii unificirovannyh form medicinskoj dokumentacii, ispol'zuemyh v medicinskih organizacijah, okazyvayushchih medicinskuyu pomoshch' v ambulatornyh usloviyah, i porjadkov po ih zapolneniyu". (In Russ.) [Приказ Министерства здравоохранения РФ №834н от 15 декабря 2014 г. «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению»]. Доступно по: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=175963&fld=134&dst=1000000001,0&rnd=0.9227665535102096#0> Ссылка активна на 14.10.2019.
11. Kucherenko VZ, editor. *Primenenie metodov statisticheskogo analiza dlya izucheniya obshchestvennogo zdorov'ya i zdravookhraneniya*. M.: GEOTAR-Media, 2007. (In Russ.) [Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения. Под ред. Кучеренко В.З. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007].
12. Bland M. An Introduction to Medical Statistics. *Statistical Papers*. 2015;58(3):953–954. doi: 10.1007/s00362-017-0925-5

УДК 614.2

DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-56-59

Влияние некоторых производственных факторов на течение псориаза у мужчин и женщин

О.Р. Мухамадеева, Н.Х. Шарафутдинова

Аннотация

Цель — изучение влияния производственных факторов на течение псориаза у мужчин и женщин г. Уфы.

Материал и методы. У 630 пациентов с псориазом проведена оценка социального статуса, уровня образования, видов трудовой деятельности, наличия вредных факторов, частоты обращений респондентов за медицинской помощью, определены степень тяжести клинического процесса по индексу PASI, дерматологический индекс качества жизни (DLQI), уровень тревоги и депрессии по Госпитальной шкале HADS.

Результаты. Из негативных факторов, влияющих на течение заболевания, мужчины чаще, чем женщины, отмечали избыточную физическую нагрузку, а женщины чаще, чем мужчины, — влияние переохлаждения, шума, химических веществ. Также женщины в два раза чаще указывали негативное влияние вибрации и посменной работы. Одинаковое число респондентов обоих полов выделяли ведущими факторами стресс и гиподинамию. Женщины больше выделили негативное влияние стрессового фактора на течение псориаза (средний балл $3,9 \pm 0,2$), чем мужчины (средний балл $2,8 \pm 0,3$). Уровень тревоги достоверно выше у женщин ($7,5 \pm 1,4$), чем у мужчин ($5,7 \pm 0,6$), при этом коэффициент вариации у мужчин в полтора раза превышает показатель у женщин.

Заключение. У женщин, страдающих псориазом, надо планировать мероприятия, направленные на снижение уровня профессионального стресса и повышение стрессоустойчивости. У мужчин — оптимизировать физическую активность для уменьшения ее

негативного влияния на течение заболевания. Необходимо продолжить более глубокое изучение триггеров, оказывающих негативное влияние на течение псориаза у пациентов во всех сферах жизни. Комплексное воздействие на них путем проведения профилактических мероприятий поможет повысить эффективность медикаментозного лечения и качество жизни пациентов с псориазом.

Ключевые слова: псориаз, производственные факторы риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Мухамадеева О.Р., Шарафутдинова Н.Х. Влияние некоторых производственных факторов на течение псориаза у мужчин и женщин. Наука и инновации в медицине. 2019;4(3):56-59.

doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-56-59

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа, Россия)

Сведения об авторах

Мухамадеева О.Р. — к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом ИДПО. ORCID: 0000-0001-6731-8353

Шарафутдинова Н.Х. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом ИДПО.

ORCID: 0000-0002-8727-1203

Автор для переписки

Мухамадеева Ольга Ринатовна

Адрес: ул. Ленина, 3, г. Уфа, Россия, 450008.

E-mail: mukhamadeevs@gmail.com

Тел.: +7 (927) 638 08 36.

Рукопись получена: 04.09.2019

Рецензия получена: 20.09.2019

Решение о публикации принято: 22.09.2019

Influence of some of occupational factors on the course of psoriasis in men and women

Olga R. Mukhamadeeva, Nazira H. Sharafutdinova

Abstract

Objectives — to study the influence of workplace factors affecting the course of psoriasis in men and women in Ufa.

Material and methods. 630 patients were assessed for the level of social status, level of education, types of work, the presence of harmful factors, the frequency of requests for medical care, the clinical severity according to Psoriasis Area Severity Index (PASI), the Dermatology Life Quality Index (DLQI), the level of anxiety and depression on the HADS scale.

Results. Among the negative factors that influence the course of the disease, men more often than women noted excessive physical activity, while women more often than men noted hypothermia, noise, chemicals, twice as often vibration and shift work. The same number of respondents of both sexes identified stress and hypodynamia as the leading factors. Women noted the negative influence of the stress factor on the course of psoriasis more distinctly than men (average score 3.9 ± 0.2 and 2.8 ± 0.3 , accordingly). The level of anxiety was significantly higher in women (7.5 ± 1.4) than in men (5.7 ± 0.6), while the coefficient of variation in men is one and a half times higher than in women.

Conclusion. It is necessary to plan activities aimed at reducing the level of occupational stress and increasing resistance to stress in women with psoriasis and optimize physical activity to reduce its negative impact on men with psoriasis, and optimize physical activity to reduce its negative

impact on men with psoriasis. A deeper study of triggers in all areas of life, that have a negative impact on the course of the disease, should be continued. The complex action on the triggers through preventive measures will help to increase the effectiveness of drug treatment and improve the quality of life of patients with psoriasis.

Keywords: psoriasis, occupational risk factors.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

Citation

Mukhamadeeva OR, Sharafutdinova NH. Influence of some of occupational factors on the course of psoriasis in men and women. Science & Innovations in Medicine. 2019;4(3):56-59.

doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-56-59

Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

Information about authors

Olga R. Mukhamadeeva — PhD, Associate Professor of the Chair of Public Health and Health Organization with course ICPE. ORCID: 0000-0001-6731-8353

Nazira H. Sharafutdinova — PhD, Professor, Head of the Chair of Public Health and Health Organization with course ICPE. ORCID: 0000-0002-8727-1203

Corresponding Author

Olga R. Mukhamadeeva

Address: 3 Lenin st., Ufa, Russia, 450008.

E-mail: mukhamadeevs@gmail.com

Phone: +7 (927) 638 08 36.

Received: 04.09.2019

Revision Received: 20.09.2019

Accepted: 22.09.2019

■ ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее распространенных и изучаемых хронических заболеваний среди дерматозов является псориаз, поражающий 1–3% населения во всем мире. Являясь иммуноопосредованным заболеванием, псориаз поражает кожу, а также суставы и внутренние органы. Сложный патогенез заболевания характеризуется взаимодействием между генетической предрасположенностью и несколькими триггерами. Псориаз может протекать в виде различных клинических форм (различают вульгарный, экссудативный, себорейный, ладонно-подошвенный, пустулезный, артропатический псориаз, а также псориаз эритродермию) и имеет три стадии: прогрессирующую, стационарную, стадию регресса. Известно, что на начало заболевания и дальнейшее развитие той или иной формы могут повлиять различные факторы. Отмечается негативное влияние наличия коморбидных состояний [1], нарушений в режиме питания, высокий индекс массы тела, возраст, нарушение пищевого поведения [2, 3]. В обзоре, представленном Colombo D. et al. в 2014 году, были собраны данные различных исследований по изучению специфических различий между женщинами и мужчинами, страдающими псориазом. Изучение гендерно-специфических различий при псориазе позволило сделать некоторые интересные выводы, такие как более ранний возраст начала заболевания у женщин, более высокая вероятность тяжелого заболевания у мужчин, а также различные тенденции в использовании медицинской помощи, приверженность к лечению, развитие психологического стресса. Описаны различия по некоторым эпидемиологическим и клиническим признакам, связанные с полом, среди пациентов с псориазом. Так, у больных псориазом женщин определен дефицит клеточного звена иммунитета, у мужчин — дефицит гуморального звена иммунитета [5, 6]. В ряде работ описаны особенности течения псориаза и факторы риска его развития, специфичные для отдельных регионов. Например, в северных регионах Российской Федерации выявлены межполовые различия в количественной оценке соматической коморбидности у больных псориазом, что проявляется в большей встречаемости у мужчин инфекционных и паразитарных болезней, болезней системы кровообращения, а у женщин чаще диагностируются анемии, патология щитовидной железы и болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей [7]. Важное значение на развитие и дальнейшее течение псориаза могут оказывать производственные факторы. Наиболее выраженное их влияние наблюдается в крупных промышленных регионах. В Республике Башкортостан на протяжении нескольких лет уровень заболеваемости превышает показатели по Российской Федерации [8]. Учитывая высокий уровень заболеваемости псориазом в г. Уфе (общая заболеваемость 217,4 случая на 100 тыс. населения), представляется важным изучить производственные факторы, оказывающие влияние на течение псориаза у мужчин и женщин.

■ ЦЕЛЬ

Изучить влияние производственных факторов на течение псориаза у мужчин и женщин г. Уфы.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено анкетирование 630 пациентов, обратившихся в Республиканский кожно-венерологический диспансер с диагнозом псориаз. Все пациенты на момент опроса имели место работы. Выбор пациентов проходил методом случайного отбора. Распределение больных по полу и возрасту представлено в **таблице 1**.

Проведена оценка социального статуса, уровня образования, видов трудовой деятельности, наличия вредных факторов, частоты обращений респондентов за медицинской помощью. У всех пациентов определены степень тяжести клинического процесса по индексу PASI, дерматологический индекс качества жизни (DLQI), уровень тревоги и депрессии по Госпитальной шкале HADS. Обработка результатов исследования выполнена путем определения относительных, средних величин, достоверности различий показателей между группами при помощи программных пакетов Microsoft Excel и Statistica 10.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди опрошенных пациентов с псориазом преобладали мужчины — всего 339 человек (53,8%), в основном в возрасте 30–39 лет (23,4%). Число женщин, прошедших анкетирование, составило 291 человек (46,2%), из них наибольшее количество было в возрасте 50–59 лет (24,1%).

Согласно данным осмотра, клиническая картина у пациентов была представлена типичными элементами в виде множественных папул и бляшек с четкими контурами, розово-красного цвета, плотными при пальпации, с шелушением на поверхности. Преимущественно высыпания располагались на открытых участках тела. Индекс PASI определяли на момент проведения анкетирования. Индекс PASI у пациентов составил 0–10 баллов (легкая степень) у 255 пациентов (из них 59,6% мужчин, 40,4% женщин), 10–30 баллов (средняя степень) у 328 пациентов (из них 60,4% мужчин, 39,6% женщин), 30 и более баллов (тяжелая степень) у 47 пациентов (из них 46,8% мужчин, 53,8% женщин).

По социальному статусу распределение среди мужчин и женщин было одинаковым с преобладанием

Возраст (лет)	Мужчины		Женщины	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
18–29	72	21,2	37	12,5
30–39	79	23,4	57	19,7
40–49	56	16,6	48	16,5
50–59	64	19,0	70	24,1
60–69	45	13,4	58	19,9
70 и старше	22	6,5	21	7,2
Всего:	339	100,0	291	100,0

Таблица 1. Состав пациентов с псориазом, прошедших обследование в Республиканском кожно-венерологическом диспансере, по полу и возрасту

Table 1. Sex and age representation of patients with psoriasis examined in Republican dermatovenerologic dispensary

Фактор	Мужчины (n=339)			Женщины (n=291)		
	Абс.ч.	P±m (на 100 опрошенных)	M±m (баллы)	Абс.ч.	P±m (на 100 опрошенных)	M±m (баллы)
Физическая нагрузка	268	78,9±2,2	2,6±0,3	160	55,1±2,9*	2,5±0,4
Стресс	268	78,9±2,2	2,8±0,3	218	75,0±2,5	3,9±0,2*
Переохлаждение	143	42,1±2,7	2,1±0,4	175	60,0±2,9*	2,4±0,3
Гиподинамия	143	42,1±2,7	2,6±0,3	131	45,0±2,9	2,8±0,5
Шум	107	31,6±2,5	2,0±0,4	146	50,1±2,9*	2,3±0,4
Химические вещества	71	21,1±2,2	3,3±0,9	102	35,0±2,8*	2,7±0,5
Вибрация	54	15,8±2,0	2,3±0,3	87	30,0±2,7*	2,0±0,5
Посменная работа	36	10,5±1,7	2,5±0,6	58	20,0±2,3*	2,8±0,8
Другие факторы	36	10,5±1,7	2,9±0,2	44	15,0±2,1	3,3±0,9

* – уровень значимости различий показателей мужчин с показателями женщин $p < 0,05$.

Таблица 2. Распределение производственных факторов и степень их негативного влияния на течение псориаза в зависимости от пола у пациентов, прошедших обследование в Республиканском кожно-венерологическом диспансере

Table 2. Gender-related pattern of occupational factors and their negative impact on the course of psoriasis in the patients examined in Republican dermatovenerologic dispensary

работающих на промышленном предприятии: работающие 53,2% и 49,2%, неофициально работающие 40,0% и 43,0%, работающие пенсионеры 3,8% и 6,6%, обучающиеся, имеющие подработку, 3,0% и 1,2% соответственно. Уровень образования как у мужчин, так и у женщин был довольно высоким: 41,0% имели высшее образование, 7,2% – неоконченное высшее образование, 36,5% – среднее специальное образование, 15,3% – общее среднее образование. Основные виды трудовой деятельности у мужчин распределились следующим образом: физический труд – 42,1%, умственный труд – 38,3%, смешанные формы трудовой деятельности – 19,6%, среди женщин соответственно: физический труд – 36,2%, умственный труд – 44,1%, смешанные формы трудовой деятельности – 19,7%.

Из негативных факторов, влияющих на течение заболевания, мужчины (78,9 на 100 опрошенных) чаще, чем женщины (55,1 на 100 опрошенных), отмечали избыточную физическую нагрузку. Женщины чаще, чем мужчины, отмечали влияние переохлаждения (60,0 на 100 опрошенных и 42,1 на 100 опрошенных соответственно), шума (50,1 на 100 опрошенных и 31,6 на 100 опрошенных соответственно), химических веществ (35,0 на 100 опрошенных и 21,1 на 100 опрошенных соответственно), в два раза чаще указывали влияние вибрации и посменной работы. Одинаковое число респондентов обоих полов выделяли ведущими факторами стресс и гиподинамию (**таблица 2**). Сочетание трех

и более факторов отмечено у 78,2% пациентов, сочетание двух факторов – у 16,8%, у 5,0% – только один фактор. В основном сочетались такие факторы, как физическая нагрузка и стресс.

Для более детального анализа пациентам было предложено оценить степень влияния каждого фактора на течение псориаза по пятибалльной шкале от 0 (нет влияния фактора) до 5 баллов (сильное негативное влияние фактора). Под негативным влиянием подразумевалось усиление таких симптомов заболевания, как зуд, шелушение, появление новых элементов. Средний балл влияния фактора показал на достоверные различия между мужчинами и женщинами только в отношении стресса. Женщины больше выделили негативное влияние стрессового фактора на течение псориаза (средний балл 3,9±0,2), чем мужчины (средний балл 2,8±0,3). Другие факторы пациенты обоих полов оценили в равной степени.

Учитывая достоверную разницу в степени влияния стресса на течение псориаза, была проведена объективная оценка показателей «бремени псориаза» на основании оценочных шкал: дерматологического индекса качества жизни (DLQI), индекса тревоги и депрессии (**таблица 3**).

Достоверной разницы средних значений индекса DLQI между мужчинами и женщинами выявлено не было (у мужчин 17,0±1,4 балла, у женщин 14,0±1,7 балла), однако коэффициент вариации выше у женщин (44,2%), чем у мужчин (34,8%). Уровень тревоги достоверно выше у женщин (7,5±1,4), чем у мужчин (5,7±0,6), при этом коэффициент вариации у мужчин в полтора раза превышает показатель у женщин. Уровень депрессии оказался одинаковым у пациентов обоих полов.

На вопрос пациентам о том, куда они обращаются при обострении процесса, мужчины в 32,3% ответили, что сразу в поликлинику Республиканского кожно-венерологического диспансера, 65,6% – к дерматологу по месту жительства и лишь 2,1% лечатся самостоятельно. Женщины в большинстве случаев (65,0%) при обострении псориаза обращаются за медицинской помощью к дерматологу по месту жительства, в Республиканский кожно-венерологический диспансер – 15,0%, а 20,0% женщин только в крайнем случае идут к дерматологу, предпочитая лечиться самостоятельно.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На развитие псориаза влияет множество различных триггеров. В результате проведенного исследования были выявлены основные производственные факторы, негативно воздействующие на течение псориаза у пациентов, проживающих в г. Уфе. К таким факторам относятся

Пол	DLQI		Уровень тревоги		Уровень депрессии	
	M±m, баллы	Коэффициент вариации, %	M±m, баллы	Коэффициент вариации, %	M±m, баллы	Коэффициент вариации, %
Мужской (n=339)	17,0±1,4	34,8	5,7±0,6	57,9	5,7±0,6	69,5
Женский (n=291)	14,0±1,7	44,2	7,5±0,6*	39,3	6,7±0,8	62,8

* – уровень значимости различий показателей мужчин с показателями женщин $p < 0,05$.

Таблица 3. Распределение факторов и степень их негативного влияния на течение псориаза в зависимости от пола у пациентов, прошедших обследование в Республиканском кожно-венерологическом диспансере

Table 3. Gender-related distribution of factors and their negative impact on the course of psoriasis in the patients examined in Republican dermatovenerologic dispensary

избыточная физическая нагрузка, стрессы, переохлаждение, гиподинамия. Причем первые два фактора отмечены пациентами обоих полов как основные триггеры обострения процесса, при этом мужчины чаще, чем женщины, выделяли избыточную физическую нагрузку, а женщины — переохлаждение и шум. Возможно, это связано с видами трудовой деятельности: мужчины больше заняты физической работой, а женщины — умственной. Известно, что пациенты с высокой чувствительностью к стрессовому фактору больше склонны к развитию различных хронических заболеваний и усугублению имеющейся патологии [9]. По нашим данным, влияние стресса на женщин более выражено, чем на мужчин. Об этом свидетельствует наибольшая балльная оценка данного фактора у женщин. Установлено, что у женщин наблюдается более высокий уровень тревоги по шкале HASD, что также говорит об их большей чувствительности к данному фактору. Связь со стрессовыми событиями, произошедшими в течение года, предшествующего диагностированию псориаза, была ранее отражена в одном из исследований [10], в котором отмечено, что более выражен этот риск был у женщин. Как показало наше исследование, несмотря на выраженный стрессовый фактор, часть женщин при обострении псориаза занимается самолечением (20,0 на 100 опрошенных), в то время как мужчины обращаются к дерматологу.

Значения дерматологического индекса качества жизни DLQI не показали достоверного различия у пациентов мужского ($17,0 \pm 1,4$ балла) и женского пола ($14,0 \pm 1,7$ балла). Согласно оценочной шкале индекса DLQI, значения в пределах 11–20 баллов говорят о сильном влиянии заболевания на качество жизни пациента. Сопоставив полученные данные со степенью

тяжести псориаза по шкале PASI у пациентов обоих полов, мы выявили, что качество жизни пациентов в основном не зависит от тяжести и распространенности кожного процесса. Даже при ограниченном кожном процессе с индексом PASI менее 10 у больных с псориазом могут быть ограничения в общении с окружающими, активном образе жизни и других сферах социальной жизни. Данные аспекты необходимо учитывать врачам-дерматологам при планировании профилактических мероприятий у пациентов, страдающих псориазом. Необходимо выявлять у пациентов все негативные производственные факторы с учетом пола пациента, которые могут оказывать воздействие на течение кожного процесса. У женщин стоит планировать мероприятия, направленные на снижение уровня профессионального стресса и повышение стрессоустойчивости. У мужчин при выявлении избыточной физической нагрузки стараться оптимизировать физическую активность для уменьшения ее негативного влияния на течение заболевания.

Также необходимо продолжить более глубокое изучение триггеров, оказывающих негативное влияние на течение псориаза у пациентов не только в условиях производства, но и других сферах жизни. Комплексное воздействие на них путем грамотного планирования и своевременного проведения профилактических мероприятий поможет повысить эффективность медикаментозного лечения и качество жизни пациентов с псориазом. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Coumbe AG, Pritzker MR, Duprez DA. Cardiovascular risk and psoriasis: beyond the traditional risk factors. *Am J Med.* 2014;127(1):12–18. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.08.013
- Nimchaninova OB, Pavlova TG, Pozdnyakova ON, Svechnikova EV. The influence of individual lifestyle components on the severity of clinical course in patients with psoriasis in Kemerovo region. *Medical Almanac.* 2018;1:130–132. (In Russ.) [Немчанинова О.Б., Павлова Т.Г., Позднякова О.Н., Свечникова Е.В. Влияние отдельных составляющих образа жизни на тяжесть клинического течения у больных псориазом на территории Кемеровской области. *Медицинский альманах.* 2018;1(52):130–132]. doi: 10.21145/2499-9954-2018-1-130-132
- Kapuler OM, Xamatnurov RF, Latypov BG. Trigger factors and age features of psoriasis onset and relapse in population of Bashkortostan republic. *Bashkortostan Medical Journal.* 2011;4(6):27–31. (In Russ.) [Капулер О.М., Хаматнуров Р.Ф., Латыпов Б.Г. Факторы, провоцирующие развитие псориаза, и возрастные особенности дебюта и рецидива заболевания у населения Республики Башкортостан. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2011;4(6):27–31].
- Colombo D, Cassano N, Bellia G, Gino A. Gender medicine and psoriasis. *World J Dermatol.* 2014;3(3):36–44. doi: 10.5314/wjd.v3.i3.36
- Barilo AA, Smirnova SV, Smolnikova MV. Priority character of immune response in patients with psoriasis, depending on the gender. *Russian Allergology Journal.* 2018;1-2(15):18–21. (In Russ.) [Барило А.А., Смирнова С.В., Смольникова М.В. Приоритетный характер иммунного реагирования у больных псориазом в зависимости от пола. *Российский аллергологический журнал.* 2018;1-2(15):18–21].
- Abboud A, Fedotov VP. Gender differences in cytokine levels — the systemic inflammation indicators in patients with psoriasis. *Dermatology. Cosmetology. Sexopathology.* 2015;3-4:62–65. (In Russ.) [Аббуд Аймен, Федотов В.П. Гендерные различия уровней цитокинов — показателей системного воспаления у больных псориазом. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология.* 2015;3-4:62–65].
- Dyachkova EE, Rusak YuE, Ragozin RO, Karimova MN. Intersexual differences of environmental and nozogenic components comorbidity in residents with psoriasis in the Northern region. *Journal of New Medical Technologies.* 2017;2(24):136–140. (In Russ.) [Дьячкова Э.Э., Русак Ю.Э., Рагозин Р.О., Каримова М.Н. Межполовые различия экологического и нозогенного компонентов коморбидности у жителей северного региона, страдающих псориазом. *Вестник новых медицинских технологий.* 2017;2(24):136–140]. doi: 10.12737/article_5947d36526ec38.06896494
- Mukhamadeeva OR, Sharafutdinova NH, Pavlova MYu, Borisova MV. The morbidity of diseases of skin and subcutaneous cellular tissue in population of the Republic of Bashkortostan. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine.* 2019;27(3):252–256. (In Russ.) [Мухамадеева О.Р., Шарафутдинова Н.Х., Павлова М.Ю., Борисова М.В. Заболеваемость населения Республики Башкортостан болезнями кожи и подкожной клетчатки. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2019;27(3):252–256]. PMID: 31251857 doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-3-252-256
- Savchenko ES, Nazarov RN, Patrushev AV, et al. Correction of psychoautonomic disorders in the course of complex treatment of patients with chronic dermatoses. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2012;2(7):109–111. (In Russ.) [Сухарев А.В., Назаров Р.Н., Савченко Е.С., Елисеев Г.Д. Коррекция психовегетативных расстройств в процессе комплексного лечения больных хроническими дерматозами. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2012;2(7):109–111].
- Naldi, Luigi, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an italian case-control study. *Journal of Investigative Dermatology.* 2005;125(1):61–67. PMID: 15982303 doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23681.x

УДК 616.36 – 089.166
DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-60-64

Прогнозирование результатов комбинированного лечения пациентов с синхронными метастазами колоректального рака

С.В. Козлов¹, О.И. Каганов¹, А.А. Морятков¹, А.М. Козлов², А.П. Борисов¹

Аннотация

Цель — оптимизировать показания к радиочастотной термоабляции в лечении больных с синхронными множественными метастазами колоректального рака в печень на основании прогноза результатов лечения.

Материал и методы. В группу исследования вошли 78 больных колоректальным раком с синхронными множественными билобарными метастазами в печень, которым в период с 2007 по 2015 год проводилось комплексное лечение: циторедуктивные операции по удалению первичной опухоли в сочетании с радиочастотной абляцией метастазов в печень, с последующей химиотерапией.

Результаты. Для определения факторов, позволяющих прогнозировать риск развития рецидивов на первом году наблюдения после циторедуктивной операции с РЧА синхронных множественных метастазов КРР в печень был проведен анализ, по результатам которого была разработана и внедрена в клиническую практику компьютерная программа дооперационного расчета риска прогрессии заболевания.

Заключение. Индекс метастатического поражения печени (произведения суммы диаметров метастатических очагов в печени на их количество), мутационный статус гена KRAS, значения РЭА являются значимыми факторами прогноза прогрессии заболевания, которые позволяют оптимизировать показания к радиочастотной термоабляции в лечении больных с диагнозом КРР IV стадии с синхронными метастазами в печень.

Ключевые слова: радиочастотная термоабляция; колоректальный рак; билобарные метастазы в печень; прогноз прогрессии.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Козлов С.В., Каганов О.И., Морятков А.А., Козлов А.М., Борисов А.П. Прогнозирование результатов комбинированного лечения пациентов с синхронными метастазами колоректального рака. *Наука и инновации в медицине*. 2019;4(3):60-64.
doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-60-64

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

²ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (Самара, Россия)

Сведения об авторах

Козлов С.В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии.

Каганов О.И. — д.м.н., профессор кафедры онкологии.

ORCID: 0000-0002-4569-1031 Scopus Author ID: 57196466538

Морятков А.А. — к.м.н., доцент кафедры онкологии.

Козлов А.М. — к.м.н., врач онколог онкологического отделения (абдоминальное).

Борисов А.П. — к.м.н., доцент кафедры онкологии.

Автор для переписки

Козлов Алексей Михайлович

Адрес: ул. Красноармейская, 19 – 59,

г. Самара, Россия, 443010.

E-mail: amihalu4@gmail.com

Тел.: + 7 (903) 302 11 10.

КРР — колоректальный рак; РЧА — радиочастотная абляция;

ОМ — онкомаркер; ИМПП — индекс метастатического поражения печени;

ИОУЗИ — интраоперационное ультразвуковое исследование.

Рукопись получена: 01.09.2019

Рецензия получена: 20.09.2019

Решение о публикации принято: 22.09.2019

Prognosis of the combination therapy results in patients with synchronous metastases of colorectal cancer

Sergey V. Kozlov¹, Oleg I. Kaganov¹, Aleksandr A. Moryatov¹, Aleksey M. Kozlov², Aleksandr P. Borisov¹

Abstract

Objectives — to optimize the indications for radiofrequency thermal ablation in patients with synchronous multiple metastases of colorectal cancer to the liver on the basis of prognostic treatment results.

Material and methods. The study group included 78 patients with colorectal cancer with synchronous multiple bilobar liver metastases, who have underwent combined treatment in the period of 2007–2015, such as cytoreductive surgery removing the primary intestinal tumor in combination with RFA of metastases in the liver, followed by chemotherapy.

Results. A computer program for preoperative risk assessment of disease progression was developed and introduced in clinical practice. It is based on the results of the analysis of the factors, predicting the risk of relapse during the first year after cytoreductive surgery with RFA of synchronous multiple CRC liver metastases.

Conclusion. The index of metastatic liver damage (the product of the sum of the diameters of metastatic liver lesions by their number), the mutational status of the KRAS gene, CEA values are significant factors in predicting the progression of the disease, which can optimize indications for radiofrequency thermal ablation in the treatment of patients with stage IV CRC with synchronous metastases to the liver.

Keywords: radiofrequency thermoablation, colorectal cancer, bilobar liver metastases; progression forecast.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

Citation

Kozlov SV, Kaganov OI, Moryatov AA, Kozlov AM, Borisov AP. **Prognosis of the combination therapy results in patients with synchronous metastases of colorectal cancer.** *Science & Innovations in Medicine*. 2019;4(3):60-64.
doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-60-64

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Samara Regional Clinical Oncology Dispensary (Samara, Russia)

Information about authors

Sergey V. Kozlov — PhD, Professor, Head of the Department of oncology.

Oleg I. Kaganov — PhD, Professor, Department of oncology.

ORCID: 0000-0002-4569-1031 Scopus Author ID: 57196466538

Aleksandr A. Moryatov — PhD, Associate Professor, Department of oncology.

Aleksey M. Kozlov — PhD, physician, Department of abdominal oncology.

Aleksandr P. Borisov — PhD, Associate Professor of Department of oncology.

Corresponding Author

Alexey M. Kozlov

Address: 19 – 59 Krasnoarmejskaja st., Samara, Russia, 443010.

E-mail: amihalu4@gmail.com

Phone: + 7 (903) 302 11 10.

Received: 01.09.2019

Revision Received: 20.09.2019

Accepted: 22.09.2019

■ ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологических заболеваний РФ [1]. В мире ежегодно регистрируется более миллиона новых случаев заболевания колоректальным раком [2]. При этом заболеваемость и смертность от этой патологии имеют тенденцию к росту. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодный прирост заболеваемости достигает 3% [3].

Синхронные метастазы в печень определяются у 15–27% пациентов с впервые диагностированным КРР [4]. У большинства из них уже имеются множественные билобарные метастазы в печень, которые являются главной причиной смерти в этой группе [5, 6].

В конце прошлого века хирургические вмешательства у больных с первичным диссеминированным КРР выполнялись лишь по жизненным показаниям и носили симптоматический характер [7, 8].

Выбор объема операции на печени на сегодняшний день у больных с синхронными множественными билобарными метастазами КРР в печень является наиболее сложным. Согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению больных колоректальным раком 2018 года, при первично резектабельных метастазах показано их хирургическое удаление, причем предпочтение отдается одномоментным операциям, в том числе и расширенным операциям на печени, комбинации резекции печени с малоинвазивными методами деструкции [9]. При первично нерезектабельных метастазах в печень либо при бессимптомных опухолях толстой кишки возможно применение химиотерапии первым этапом лечения.

Проведение циторедуктивной операции без воздействия на метастазы в печень с последующей химиотерапией позволяет достичь показателей лишь трехлетней общей выживаемости 11%. В свою очередь проведение расширенных операций на печени позволяет добиться 5-летней выживаемости, равной 35%, но при этом процент осложнений может достигать 45%. Это увеличивает сроки до начала химиотерапии, что отрицательно сказывается на показателях выживаемости.

В связи с этим в практике активно используются малоинвазивные методы локального воздействия на метастазы в печень, позволяющие уменьшить риск оперативного лечения [2].

Применение термоабляции при циторедуктивных операциях у больных с IV стадией КРР с метастазами в печень описал Terpe J. в 1997 году [9]. Однако до настоящего времени обсуждается вопрос о месте метода в лечении больных КРР с множественными билобарными метастазами в печень [10].

В связи с этим актуальной задачей в онкологии является прогноз результатов лечения пациентов с диссеминированным КРР, который должен основываться не только на распространенности опухолевого процесса, но и на его биологической активности.

■ ЦЕЛЬ

Оптимизировать показания к радиочастотной термоабляции в лечении больных с синхронными

множественными метастазами колоректального рака в печень на основании прогноза результатов лечения.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ лечения 78 больных колоректальным раком с синхронными множественными билобарными метастазами в печень, которым в период с 2007 по 2015 год проводилось комплексное лечение: циторедуктивные операции по удалению первичной опухоли в сочетании с радиочастотной абляцией (РЧА) метастазов в печень, с последующей химиотерапией по схеме FOLFOX.

На дооперационном этапе у пациентов проводилось исследование онкомаркеров (ОМ) крови для диспансерного наблюдения. В сыворотке крови определяли концентрацию РЭА, СА19-9, СА 242.

Всем пациентам в предоперационном периоде выполнялось УЗИ брюшной полости, печени, а для уточнения объема метастатического поражения печени выполнялась КТ брюшной полости с контрастным усилением. Метастазы у всех пациентов, вошедших в исследование, располагались в печени билобарно. Число метастатических очагов у каждого пациента колебалось от 4 до 7, средний показатель составил $5,15 \pm 1,09$. Размеры метастатических очагов в печени распределились от 1 до 4 см, преобладали метастатические образования размером до 3 см — 97,5%.

Для определения объема поражения печени необходимо учитывать число и размеры метастазов. Обычно используют критерии RECIST. К недостаткам данного способа при оценке объема поражения печени можно отнести то, что последний не дает четкого представления о численном поражении печени, а число метастатических образований является важным прогностическим фактором.

В связи с этим нами был предложен способ оценки объема метастатического поражения печени за счет учета размера и количества метастазов в печени в комплексе (патент на изобретение №2641973). Индекс метастатического поражения печени (ИМПП) рассчитывается как произведение суммы диаметров метастатических очагов в печени на их количество, что позволяет более точно оценить объем поражения печени.

После обследования пациенты поступали в стационар для оперативного лечения. Учитывая высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, мультидисциплинарным консилиумом было рекомендовано уменьшение объема операции.

Операция проводилась под комбинированным наркозом. Выполнялась срединная лапаротомия, ревизия брюшной полости, в ходе которой определялась возможность удаления опухоли толстой кишки. Выполнялось интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ) печени для визуализации метастатических очагов, уточнения их числа, размеров и локализации. Первым этапом проводилась радиочастотная термоабляция всех метастазов КРР в печень при помощи аппарата Cool-tip. Продолжительность воздействия на метастатический очаг составляла 12 минут в автоматическом режиме в соответствии с техническими требованиями к устройству.

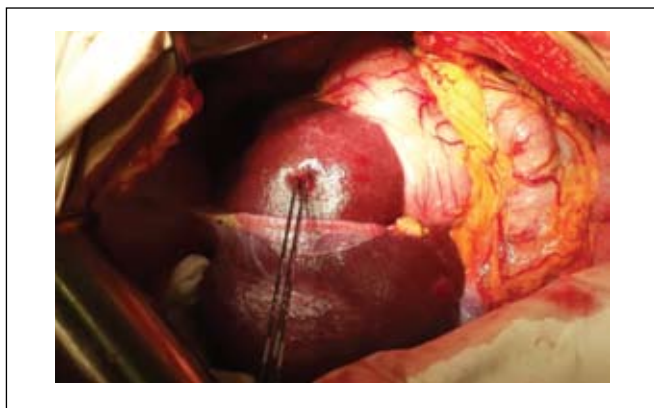


Рисунок 1. Проведение РЧА метастаза в печень.
Figure 1. RFA of liver metastasis.

При удалении электрода из метастатического очага проводилась абляция пункционного канала в режиме ручного управления (**рисунок 1**).

Удаление опухоли толстой или прямой кишки с соблюдением онкологических принципов, удалением регионарного лимфоколлектора выполнялось следующим этапом оперативного вмешательства.

В послеоперационном периоде проводилось морфологическое исследование удаленного препарата. Было установлено, что первичная опухоль у большинства больных (92,3%) имела глубокую инвазию в стенку кишки или соседние органы (Т3-4), за исключением 6 (7,7%) пациентов, у которых первичная опухоль прорастала до мышечной оболочки (Т2). При исследовании регионарных лимфатических узлов в 78,2% отмечалось их метастатическое поражение N1-N2. У 41% пациентов при морфологическом исследовании была выявлена аденокарцинома G2. Высоко- и низкодифференцированная аденокарцинома выявлена у 26 (33,4%) и 20 (25,6%) пациентов соответственно.

Выполнялся анализ мутационного статуса гена KRAS в опухолевой ткани. У 50 пациентов (64,1%) были выявлены мутации в гене KRAS. Исследование мутаций проводилось для определения возможности назначения таргетной химиотерапии пациентам.

Мониторинг пациентов в динамике включал в себя инструментальные методы исследования толстой кишки, рентгенографию легких, КТ и УЗИ брюшной

полости, определение уровня онкомаркеров в крови. Обследование проводилось через 1 месяц после операции и далее каждые три месяца в течение первого года, затем каждые полгода на протяжении 5 лет, согласно стандартным срокам обследования онкологических больных в процессе лечения.

Показатели выживаемости в группах анализировались с применением метода Каплана – Майера, проводилось графическое построение кривых, статистическая значимость различий кривых оценивалась с помощью логрангового критерия. Качество предложенной математической модели прогнозирования оценивалось в соответствии с принципами доказательной медицины, проводился расчет ее чувствительности, специфичности и общей точности результата. Порог отсечения в значениях логит-регрессии определялся после построения ROC-кривой, точкой отсечения бралось значение с показателями максимальной чувствительности и специфичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки отдаленных результатов лечения проводилось исследование общей и безрецидивной выживаемости. Показатели безрецидивной выживаемости в группе составили: однолетняя – 57,1%, двухлетняя – 37,6%, трехлетняя – 22,7%. Рецидивы в области РЧА были выявлены у 9 пациентов – 11,5% (**рисунок 2**).

Следует отметить, что появление новых метастазов часто захватывало одновременно несколько локализаций. Возникновение прогрессии заболевания потребовало коррекции в схеме лечения: была назначена химиотерапия второй линии, выполнена химиоэмболизация печени 33 пациентам. Достигнутая стабилизация метастатического процесса на фоне проводимого лечения позволила провести повторные РЧА метастазов в печень у 18 больных.

В группе исследования были достигнуты следующие показатели общей выживаемости: однолетняя – 93,3%, двухлетняя – 67,1%, трехлетняя – 35,3%, четырехлетняя – 8,6%, пятилетняя общая выживаемость достигла 4,3% (**рисунок 3**).

Для определения факторов, позволяющих прогнозировать риск развития рецидивов на первом году наблю-

дения после циторедуктивной операции с РЧА синхронных множественных метастазов КРР в печень, был проведен многофакторный анализ с применением логистической регрессии для построения математической модели.

Продолжительность жизни пациентов, у которых рецидив развился в первый год после

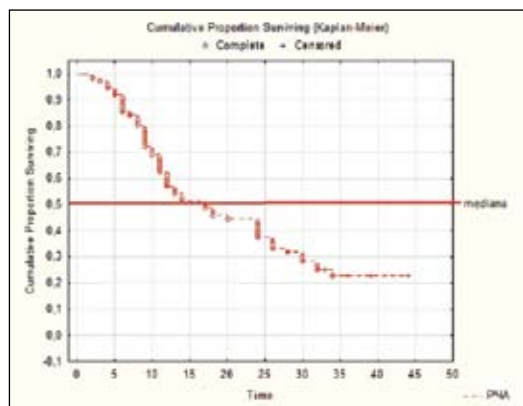


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость (Каплан – Майер) в группе исследования.
Figure 2. Relapse-free survival (Kaplan – Meier curve) in study group.

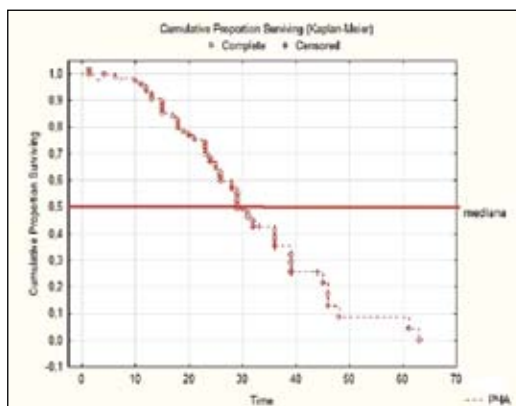


Рисунок 3. Общая выживаемость (Каплан – Майер) в группе исследования.
Figure 3. Overall survival (Kaplan – Meier curve) in study group.

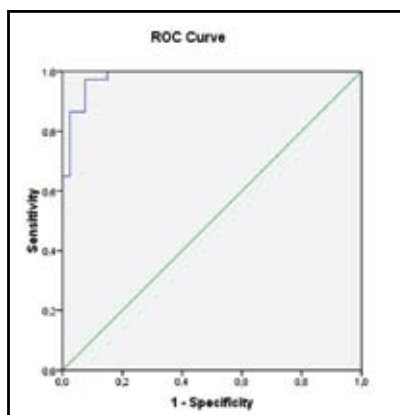


Рисунок 4. ROC-кривая с контрольной прямой $y=x$.

Figure 4. ROC-curve with control straight line $y=x$.

комбинированного лечения, не превысила двух лет. Такие показатели общей выживаемости (двухлетняя общая выживаемость 20%), по данным литературы, соответствуют пациентам с неполной циторедукцией R2 [5]. Поэтому именно первые 12 месяцев безрецидивного периода после операции являются прогностически наиболее важным сроком, определяющим результат комбинированного лечения. Исходя из этого, для определения факторов, позволяющих прогнозировать риск развития рецидивов на первом году наблюдения, нами был проведен многофакторный анализ.

Изначально в модель в качестве предикторов были включены 10 предикторов: пол, возраст, уровень опухолевой инвазии T (2, 3, 4), наличие регионарных метастазов N (0, 1, 2), ИМПП, дифференцировка опухоли (G1, G2, G3), значение CA-242, РЭА, CA19-9 до операции, мутационный статус гена KRAS.

Математическое выражение зависимости вероятности развития рецидива или прогрессии от вышеуказанных факторов представлено формулой: $P = 1 / (1 + 2,71 - Z)$, где $Z = 0,032 \cdot X_1 + 4,67 \cdot X_2 + 0,175 \cdot X_3 - 15,74$, где X_1 – РЭА; X_2 – мутационный статус гена KRAS; X_3 – ИМПП. На предложенную математическую модель прогнозирования получено авторское свидетельство (патент на изобретение №2638788).

Учитывая результаты статистического анализа, наибольшее влияние на развитие метастазов на первом году после выполнения РЧА играет ИМПП до операции, возрастание этого показателя на единицу увеличивает на 19,1% вероятность рецидива. На втором месте – уровень РЭА, увеличение его на единицу приводит к повышению риска на 3,3%, на третьем месте – мутационный статус гена KRAS.

На основании вышеуказанной модели было проведено сравнение результатов у больных исследуемой группы, полученных при выполнении КТ брюшной полости с целью выявления прогрессии метастатического процесса (наблюдаемые результаты), и предсказанных результатов, полученных при помощи математической модели. Была создана таблица предсказанных результатов, полученных при помощи математической модели, в которую вошли значения Р для 78 больных. Затем рассчитывались значения чувствительности (se) и



Рисунок 5. Внешний вид программы расчета риска прогрессии заболевания.

Figure 5. Layout of the program for risk assessment of the disease progression.

специфичности (sp) для каждого предсказанного значения (Р), которое программой принималось за порог отсека. По данным расчетов точка отсека 0,37 соответствовала максимальной чувствительности (97,3%) и специфичности (92,5%) модели. Для окончательного определения качества математической модели была построена ROC-кривая (по оси ординат откладываются значения Se, а по

оси абсцисс значение = $100\% - Sp$) (рисунок 4). Площадь под кривой составляет $0,982 \pm 0,011$, что соответствует отличному качеству модели.

После проведенного многофакторного анализа и построения модели была разработана и внедрена в клиническую практику компьютерная программа «Программа дооперационного расчета риска прогрессии заболевания у больных колоректальным раком IV стадии с синхронными множественными метастазами в печень» (рисунок 5), получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2016660663.

Используя программу, можно рассчитать риск развития прогрессии заболевания в первый год после выполнения циторедуктивной операции с РЧА метастазов в печень у больных КРР IV стадии с синхронными множественными метастазами в печень. Программа определяет степень риска прогрессии в зависимости от введенных данных.

Тактика лечения должна определяться на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга-колопроктолога, гепатохирурга, анестезиолога, лучевого терапевта и химиотерапевта на основании результатов обследования. Оценивается не только распространенность заболевания, но и соматическое состояние пациента. Рекомендуется оценка риска развития прогрессии с использованием «Программы дооперационного расчета риска прогрессии заболевания у больных колоректальным раком IV стадии с синхронными множественными метастазами в печень».

При высоком риске прогрессии (по заключению компьютерной программы) проведение РЧА во время операции не показано. В послеоперационном периоде проводятся химиотерапия или химиоэмболизация, задачами которых являются максимально длительный контроль заболевания либо перевод условно нерезектабельных метастазов в резектабельные с последующей операцией на печени, согласно Практическим рекомендациям RUSSCO (2018).

Пациентам с низким риском прогрессии заболевания в первый год рекомендована циторедуктивная операция по удалению первичной опухоли с одновременной РЧА всех метастатических образований в печени. После выполнения циторедуктивного хирургического

лечения показано проведение химиотерапии с последующим мониторингом.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В мире ежегодно регистрируется около миллиона новых случаев заболевания КРР, при этом заболеваемость и смертность от этой патологии имеют тенденцию к увеличению [1, 7]. Согласно данным отечественных и зарубежных авторов, синхронные метастазы в печень определяются у 15–27% пациентов с впервые диагностированным КРР [2]. В Самарской области за 2018 год КРР заболели 1551 человек, у 356 из них (23%) была диагностирована IV стадия в момент постановки диагноза. Число пациентов с первично резектабельными биллобарными метастазами в печень не превышает 15%. Частота послеоперационных осложнений при циторедуктивных операциях, сопровождающихся резекцией печени, колеблется от 30% до 45%, летальность достигает 6% [3]. Послеоперационные осложнения увеличивают срок до начала химиотерапии, что оказывает негативное влияние как на безрецидивную, так и на общую выживаемость. В свою очередь удаление первичной опухоли без воздействия на метастазы в печень позволяет достигнуть лишь двухлетней общей выживаемости 20% [6].

В нашем исследовании у пациентов была достигнута трехлетняя безрецидивная выживаемость 22% и пятилетняя общая выживаемость 4%, что соответствует литературным данным [3]. Многие исходные факторы влияют на продолжительность безрецидивной и общей выживаемости. Имеется около 10 прогностических систем для скрининга и оптимизации отбора пациентов для циторедуктивного лечения, включающие такие факторы, как количество метастазов, размер очагов, повышенный уровень РЭА, возраст старше 60 лет.

В 2008 году учеными Великобритании из г. Бейзингсток на основе анализа 929 больных, оперированных в

одном центре, была предложена прогностическая модель, в которой использованы 7 независимых факторов: число метастатических очагов более трех; поражение лимфатических узлов; степень дифференцировки; внепеченочное поражение; размер очага более 5 см; СЭА > 60 нг/мл; положительная линия резекции. Согласно этой шкале, пациенты с худшим прогнозом имеют 5-летнюю выживаемость – 2%, при наиболее благоприятных факторах – 64%.

Однако полный спектр онкомаркеров, биологический потенциал опухоли и наличие генных мутаций не оцениваются. Для создания новых прогностических моделей для более точного планирования дальнейшего лечения требуется изучение дополнительных клинико-патологических факторов, включая генетические мутации.

Поэтому в нашем исследовании помимо показателей распространенности опухолевого поражения, таких как уровень опухолевой инвазии Т (2, 3, 4), регионарные метастазы N (0, 1, 2), ИМПП, дифференцировка опухоли (высоко-, умеренно-, низкодифференцированные опухоли), совместно оценивались наличие генетических мутаций (гена KRAS) и биологический потенциал опухоли – значения СА-242, РЭА и СА19-9.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индекс метастатического поражения печени (произведения суммы диаметров метастатических очагов в печени на их количество), мутационный статус гена KRAS, значения РЭА являются значимыми факторами прогноза прогрессии заболевания. Они позволяют оптимизировать показания к радиочастотной термоабляции в лечении больных с диагнозом КРР IV стадии с синхронными метастазами в печень. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zaridze DG, Kaprin AD, Stilidi IS. Dynamics of morbidity and mortality from malignant neoplasms in Russia. *Oncology issues*. 2018;5:578–591. (In Russ.) [Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в России. *Вопросы онкологии*. 2018;5:578–591].
2. Abdalla EK, Bauer TW, Chun YuS, D'Angelica M, et al. Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements. *HPB (Oxford)*. 2013;15(2):119–130. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00597.x
3. Skipenko OG, Petrenko KN, Bagmet NN, et al. Radiofrequency ablation in the combined treatment of metastatic colorectal liver cancer. *Surgery. Magazine them. N.I. Pirogov*. 2016;12:4–18. (In Russ.) [Скипенко О.Г., Петренко К.Н., Багмет Н.Н. и др. Радиочастотная абляция в комбинированном лечении метастатического колоректального рака печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;(12):4–18]. doi: 10.17116/hirurgia.2016124-18
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E35986. doi:10.1002/ijc.29210
5. Yang DJ, Luo KL, Liu H, et al. Metaanalysis of transcatheter arterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus transcatheter arterial chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(2):2960–70. doi:10.18632/oncotarget.13813
6. Yamakado K, Inaba Y, Sato Y, et al. Radiofrequency ablation combined with hepatic arterial chemoembolization using degradable starch microsphere mixed with mitomycin C for the treatment of liver metastasis from colorectal cancer: a prospective multicenter study. *Cardiovasc interventi radiol*. 2017;40(4):560–567.
7. Sidorov DV, Lozhkin MV, Petrov LO, et al. Methods for assessing the functional status of the liver in the planning of anatomical resections for primary and metastatic tumors: current status of the problem, own experience and prospects. *Research and practice in medicine*. 2015;2(1):13–20. (In Russ.) [Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Петров Л.О. и др. Методы оценки функционального статуса печени при планировании анатомических резекций по поводу первичных и метастатических опухолей: современное состояние проблемы, собственный опыт и перспективы. *Исследования и практика в медицине*. 2015;2(1):13–20].
8. Sidorov DV, Bolotina LV, Lozhkin MV, et al. The first experience of a two-stage in situ split liver resection in a patient with bilobar metastases of colorectal cancer during perioperative chemotherapy. *Annals of surgical hepatology*. 2014;3:107–112. (In Russ.) [Сидоров Д.В., Болотина Л.В., Ложкин М.В. и др. Первый опыт двухэтапной резекции печени по типу "in situ split" у пациентки с биллобарными метастазами колоректального рака на фоне периоперационной полихимиотерапии. *Анналы хирургической гепатологии*. 2014;3:107–112].
9. Ananiev VS, Artamonova EV, Achkasov SI, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of patients with colon cancer. *Association of Oncologists of Russia*. М., 2014. (In Russ.) [Ананьев В.С., Артамонова Е.В., Ачкасов С.И. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком ободочной кишки. *Ассоциация онкологов России*. М., 2014].
10. Stang A, Fischbach R, Teichmann W, et al. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. 2009;45(10):1748–1756. doi: 10.1016/j.ejca.2009.03.012

УДК 618.11-007.6

DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-65-68

Алгоритм оценки индивидуального риска рецидивирования рака яичников

А.Р. Савинова¹, И.Г. Гатауллин²

Аннотация

Цель — разработать алгоритм оценки индивидуального риска рецидивирования рака яичников.

Материал и методы. Был проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с диагнозом «рак яичников» за период 2010–2015 гг. Проанализированы данные 1103 пациентов, из которых рецидив рака яичников был зарегистрирован у 907 пациентов (средний возраст: $58,7 \pm 12$; межквартильный размах: 50–68 лет), а за наблюдаемый период рецидивов не было у 196 пациентов (средний возраст: $63,1 \pm 13,6$; межквартильный размах: 53–74 года). На первом этапе исследования был выполнен однофакторный анализ прогностических факторов рецидивирования рака яичников, на втором этапе — анализ бинарной регрессии. В результате анализа была разработана окончательная формула оценки риска рецидивирования, которую мы назвали «индекс оценки риска рецидивирования рака яичников».

Результаты исследования. С помощью бинарной регрессии из изначально определенных 12 факторов были отобраны следующие 6, которые вошли в окончательную формулу расчета риска: стадия, гистотип, степень дифференцировки (Grade) опухоли, результаты УЗИ после химиотерапии, уровни СА 125 до начала комбинированной терапии, уровни НЕ 4 после комбинированной терапии. В зависимости от значения индекса риска рецидивирования рака яичников риск рецидивирования разделяется на низкий (0–0,39), умеренный (0,40–0,85) и высокий (0,86–1,0).

Заключение. Разработанный нами индекс риска рецидивирования рака яичников обладает высокой чувствительностью и специфичностью и позволяет стратифицировать пациентов в группы высокого, умеренного и низкого риска. Интегрирование

последнего в план динамического наблюдения пациентов после окончания терапии первой линии позволяет корректировать план динамического наблюдения и своевременно предпринимать лечебно-профилактические меры против рецидива рака яичников.

Ключевые слова: рак яичников, рецидив рака яичников, алгоритм оценки риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Савинова А.Р., Гатауллин И.Г. Алгоритм оценки индивидуального риска рецидивирования рака яичников. *Наука и инновации в медицине*. 2019;4(3):65-68.

doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-65-68

ИРРРЯ — индекс риска рецидивирования рака яичников;

КТ — компьютерная томография.

¹Республиканский клинический онкологический диспансер

Минздрава Республики Татарстан (Казань, Россия)

²Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Казань, Россия)

Сведения об авторах

Савинова А.Р. — врач-онколог онкологического отделения №10.

ORCID: 0000-0001-7048-4125

Гатауллин И.Г. — д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины. ORCID: 0000-0001-5115-6388

Автор для переписки

Савинова Айгуль Рафисовна

Адрес: ул. Вишневого, 49Б–25, г. Казань, Республика Татарстан, Россия.

E-mail: aigulkazan@mail.ru

Тел.: +7 (950) 313 99 99.

Рукопись получена: 05.09.2019

Рецензия получена: 15.09.2019

Решение о публикации принято: 17.09.2019

Relapse of ovarian neoplasm: individual risk assessment algorithm

Aigul R. Savinova¹, Ilgiz G. Gataullin²

Abstract

Objectives — to develop an algorithm for assessing the individual risk of ovarian cancer recurrence.

Material and methods. A retrospective analysis of the results of treatment of patients with ovarian cancer in the period 2010–2015 was carried out. Finally, data of 1103 patients was reinvestigated, ovarian cancer relapse was registered in 907 patients (mean age: 58.7 ± 12 years; interquartile range: 50–68 years). 196 patients with ovarian cancer did not have relapse for the mentioned time period (mean age: 63.1 ± 13.6 years; interquartile range: 53–74 years). In the first stage of investigation, a unifactorial analysis of prognostic factors of ovarian cancer relapse was carried out. In the second stage, the most significant factors were analyzed with the aid of binary regression. As a result, a final formula of the assessment of individual risk of ovarian cancer relapse was developed, which we have named ARRNO (Algorithm of the Assessment of Risk of Relapse of Neoplasm of Ovary).

Results. From 12 prognostic factors, we selected 6 ones with the aid of binary regression: stage, histotype, tumor differentiation grade, results of post-chemotherapy ultrasound examination, CA 125 pre-treatment levels, HE4 post-treatment levels. The final ARRNO score was developed on the basis of binary regression formula. Depending on the value of ARRNO score the risk could be divided into low (0.00–0.39), moderate (0.40–0.85) and high (0.86–1.00).

Conclusion. The algorithm of the risk assessment of recurrence of

ovarian cancer has a high sensitivity and specificity and allows for stratification of patients into groups of high, moderate and low risk. Integration of the ARRNO in the follow-up plan of ovarian cancer patients, after accomplishment of the first-line therapy, could enhance the treatment planning and timely prevention.

Keywords: ovarian neoplasm, ovarian cancer relapse, risk assessment algorithm.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

Citation

Savinova AR, Gataullin IG. Relapse of ovarian neoplasm: individual risk assessment algorithm. *Science & Innovations in Medicine*. 2019;4(3):65-68. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-65-68

¹Tatarstan Regional Clinical Cancer Center (Kazan, Russia)

²Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

Information about authors

Aigul R. Savinova — oncologist of the Department of Oncology №10.

ORCID: 0000-0001-7048-4125

Ilgiz G. Gataullin — PhD, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Care. ORCID: 0000-0001-5115-6388

Corresponding Author

Aigul R. Savinova

Address: 49B–25 Vishnevskiy st., Kazan, Tatarstan, Russia.

E-mail: aigulkazan@mail.ru

Phone: +7 (950) 313 99 99.

Received: 05.09.2019

Revision Received: 15.09.2019

Accepted: 17.09.2019

ВВЕДЕНИЕ

Уже несколько десятилетий рак яичников лидирует в качестве «главного гинекологического убийцы» женщин. Хотя некоторые авторы утверждают, что до 94% женщин способны преодолеть 5-летний рубеж при обнаружении заболевания на ранних стадиях [1–2], более чем у 70% пациентов рак яичников обнаруживается на поздних стадиях [3].

При этом даже после адекватно проведенной терапии первой линии в 50–90% случаях наблюдается рецидив заболевания [4–6]. Ситуация ухудшается также тем, что до настоящего времени во всем мире, включая Россию, не разработаны единые протоколы для ведения больных с рецидивами рака яичников.

В данном контексте приоритетными становятся диагностические мероприятия и прогностические модели, которые нацелены на максимально раннее выявление рецидивов. Именно эти модели позволяют адекватно планировать индивидуальный план лечения и мониторинга пациентов с раком яичников, а также прогнозировать вероятность прогрессирования и разрабатывать соответствующие мероприятия для той или иной когорты пациентов с учетом клинко-лабораторных данных.

ЦЕЛЬ

Разработать алгоритм оценки индивидуального риска рецидивирования рака яичников.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках настоящего исследования был проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с диагнозом «рак яичников» за период 2010–2015 гг. Данные были получены из «канцер-регистра» Республики Татарстан. Изначально по критериям отбора (диагноз «рак яичников») были выделены данные 1484 пациентов, из которых далее были исключены 42 истории, в которых диагноз «рак яичников» не был верифицирован. Дальнейший анализ показал, что у 339 пациентов с раком яичников (с рецидивами и без) не было проведено хирургического лечения (отказ со стороны пациента, терминальная стадия и т.д.), в связи с чем данные пациенты тоже были исключены из анализа.

В результате были анализированы данные 1103 пациентов, из которых рецидив рака яичников был зарегистрирован у 907 пациентов (средний возраст: $58,7 \pm 12$; межквартильный размах 50–68 лет), а за наблюдаемый период рецидивов не было у 196 пациентов (средний возраст: $63,1 \pm 13,6$; межквартильный размах 53–74 года). Наиболее значимые клинические данные пациентов представлены в **таблице 1**.

На первом этапе исследования был выполнен однофакторный анализ вероятных прогностических факторов рецидивирования рака яичников, на втором этапе — анализ бинарной регрессии.

В результате анализа была разработана окончательная формула оценки риска рецидивирования, которую мы назвали «индекс оценки риска рецидивирования рака яичников».

Интересующие данные были выписаны по специально разработанной анкете и сгруппированы в виде

таблицы MS Excel. Для статистической обработки данных использовались пакеты прикладных программ Epi Info 7.2 SPSS 16.0. Таблица MS Excel была импортирована в указанные программы для последующего анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При помощи построения ROC-кривых были определены пороговые значения для онкомаркеров СА-125 (*англ.* cancer antigen 125 — раковый антиген 125) и HE 4 (*англ.* human epididymis protein 4 — человеческий эпидидимальный протеин 4). В результате в качестве уровня отсечения для СА 125 до начала лечения был отобран «200 Ед/мл» (чувствительность 87,7%, специфичность 55,4%), а после лечения — «35 Ед/мл» (чувствительность: 80,7%, специфичность: 39,2%). Для HE 4 в качестве уровня отсечения был отобран 440 Пмоль/л для предоперационных значений и 35 Пмоль/л для уровней HE 4 после окончания курса комбинированной терапии.

Далее проанализировали следующие 12 прогностических факторов риска рецидивирования рака яичников: возраст пациенток, стадию, статус «Т», степень дифференцировки и гистотип опухоли, результаты УЗИ и КТ после курса химиотерапии первой линии (с дихотомической классификацией «есть резидуальная ткань» и «нет резидуальной ткани»), значения СА 125_{до} (с дихотомической классификацией $\geq / < 200$ Ед/мл) и СА 125_{после} (с дихотомической классификацией $\geq / < 35$ Ед/мл), HE 4_{до} (с дихотомической классификацией $\geq / < 440$ Ед/мл) и HE 4_{после} (с дихотомической классификацией $> / \leq 35$ Ед/мл), оптимальность первичной циторедукции (оптимально, субоптимально и радикально).

Характеристика		Количество больных (%)
Стадия заболевания	IA	19 (1,9%)
	IB	2 (0,2%)
	IC	14 (1,3%)
	IIA	29 (2,7%)
	IIB	64 (5,8%)
	IIIA	134 (12,2%)
	IIIB	143 (13%)
	IIIC	298 (27%)
	IVA	198 (17,9%)
	IVB	202 (18,3%)
	Общее	1103 (100%)
Гистотип опухоли	серозный	794 (72%)
	муцинозный	33 (3%)
	эндометриоидный	54 (4,9%)
	светлоклеточный	66 (5,9%)
	недифференцированный	112 (10,2%)
	другое	44 (4%)
	Общее	1103 (100%)
Степень дифференцировки	G1	117 (10,6%)
	G2	502 (45,5%)
	G3	484 (43,9%)
	Общее	1103 (100%)
УЗИ	Есть резидуальная ткань	474 (43%)
	Нет резидуальной ткани	629 (57%)
	Общее	1103 (100%)
СА 125 _{до} *	≥ 200 Ед/мл	752 (68,2%)
	< 200 Ед/мл	351 (31,8%)
	Общее	1103 (100%)
HE 4 _{после} **	> 35 Пмоль/л	904 (82%)
	≤ 35 Пмоль/л	199 (18%)
	Общее	1103 (100%)

Таблица 1. Характеристики больных рецидивирующим раком яичников, которым были выполнены вторичные цитредуктивные операции

Table 1. Characteristics of patients with recurrent ovarian cancer after secondary cytoreductive surgery

При помощи программы бинарной регрессии мы выполнили процедуру «прямого пошагового» и «обратного» отбора ($p=0,05$) 12 раз (пропорционально количеству переменных) и записали переменные, отобранные при каждом шаге. Факторами, которые чаще всего не были включены в прямой классический отбор, оказались следующие: возраст (9 из 12), дооперационные уровни НЕ 4 (9 из 12) и уровни СА 125 после химиотерапии первой линии (6 из 12). И в то же время факторами, исключенными при обратной селекции, оказались: уровни НЕ 4 до начала комбинированного лечения (10 из 12), СА 125_{после} (6 из 12), возраст (5 из 12) и НЕ 4_{после} (4 из 12).

При изучении корреляционной матрицы бинарной регрессии была выявлена коллинейность между стадией опухоли и статусом Т опухоли (фактор инфляции дисперсии >4), а также между оптимальностью хирургического лечения и результатом ультразвукового исследования после химиотерапии первой линии (фактор инфляции дисперсии >5). В связи с этим из окончательной формулы были исключены еще 2 фактора: статус Т и хирургическое лечение, так как они были самыми высокоррелирующими переменными и взаимозаменяемыми факторами.

Таким образом, в окончательную прогностическую модель были включены: стадия, гистотип, степень дифференцировки (Grade) опухоли, результаты УЗИ после химиотерапии, уровни СА 125 до начала комбинированной терапии, уровни НЕ 4 после комбинированной терапии. В результате процент точной классификации окончательной модели составил 82,2%, а значение коэффициента «В» было использовано для вычисления индекса риска рецидивирования рака яичников.

Индекс ИРРРЯ был рассчитан по формуле (логистическая функция):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (1)$$

где переменная z является мерой полного вклада всех независимых переменных, используемых в модели и известна как logit .

$$z = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n \quad (2)$$

В нашей модели после расчета кумулятивного риска всех независимых факторов (А–Ж таблицы 2) осталось только интегрировать значения в формулу (1) для окончательного расчета индекса ИРРРЯ.

Для определения диагностических характеристик модели мы провели ROC анализ (рисунок 1). Площадь под кривой (AUC) составила 0,761 (95% CI: 0,733–0,789). Значения ИРРРЯ распределились от минимального значения (0,0764) до максимального (0,996).

При анализе таблицы координат мы выделили 3 промежуток значений, соответствующих низкому (0–0,39), умеренному (0,40–0,85) и высокому (0,86–1,0) риску рецидивирования.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то что рак яичников занимает всего лишь седьмое место в статистике заболеваемости злокачественными новообразованиями, данная онкопатология стабильно остается на лидирующих позициях в

Шаги вычислений	Параметр	Вычисление шкалы ИРРРЯ
A	Стартовый балл	- 3,346
B	Стадия	
	IA	0
	IB	0,621
	IC	0,930
	IIA	1,005
	IIB	1,200
	IIIA	1,238
	IIIB	1,412
	IIIC	1,503
C	IV A	1,605
	IV B	1,637
	Гистотип	
	Другое	0,41
	Муцинозный	0,5215
	Недифференцированный	0,79
D	Светлоклеточный	0,351
	Серозный	0,86
	Эндометриоидный	0
	Степень дифференцировки	
E	G1	0
	G2	0,583
	G3	1,342
F	УЗИ	
	Есть резидуальная ткань	2,5
H	Нет резидуальной ткани	0
N	СА 125	
	≥ 200 Ед/мл	1,207
F	< 200 Ед/мл	0
F	НЕ 4 _{после}	
	> 35 Пмоль/л/л	1,0479
J	≤ 35 Пмоль/л/л	0
J	Расчет общего балла	Сумма баллов А–J
H	ИРРРЯ = $1/1 + \exp(-\text{Общий балл А–J})$	

Таблица 2. Алгоритм оценки индивидуального риска рецидива рака яичников

Table 2. Algorithm of the Assessment of Risk of Relapse of Neoplasm of Ovary

структуре женской онкологической смертности. Отчасти это объясняется диагностикой рака яичников на запущенных стадиях и высоким риском рецидивирования [7]. Ранняя диагностика рецидивов рака яичников дает

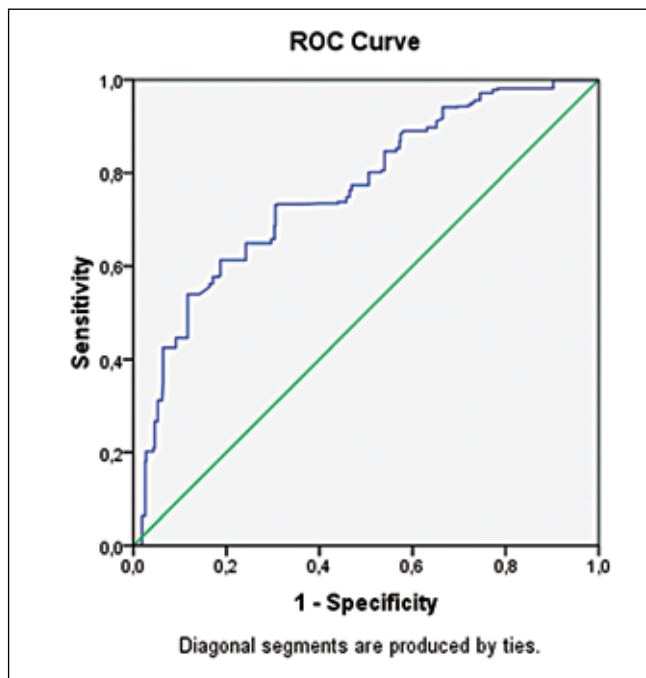


Рисунок 1. ROC-анализ диагностических характеристик индекса ИРРРЯ в прогнозировании рецидива рака яичников.

Figure 1. ROC-analysis of diagnostic characteristics of ARRNO index in the prediction of ovarian cancer relapse.

возможность своевременного проведения вторичных циторедуктивных операций в сочетании с различными схемами химиотерапии, что, по данным некоторых авторов, увеличивает выживаемость пациентов до 47% [8].

Наиболее близким к нашему алгоритму является способ прогнозирования рецидива серозного рака яичников, описанный Rizzuto I., Stavraka Ch., Chatterjee J. et al. в 2015 году. Прогноз рассчитывается по формуле логистической регрессии. В конечную формулу входит комбинация нескольких переменных, включающих стадию заболевания, степень дифференцировки опухоли, результаты компьютерной томографии (КТ) после окончания химиотерапии первой линии и уровень онкомаркера СА 125 на момент первичного диагноза. После расчета формулы риск рецидивирования разделяют на 3 категории: низкий (0–0,33), умеренный (0,34–0,67) и высокий ($\geq 0,68$) [9].

Несмотря на степень разработанности индекса ROVAR, этот метод прогнозирования применим только к пациентам с раком яичников, которым была применена комбинированная терапия первой линии, включающая первичную циторедуктивную операцию и химиотерапию на основе платиновых препаратов.

Предложенный нами индекс включает больше параметров (6): стадию, степень дифференцировки и гистотип опухоли, результаты УЗИ после химиотерапии,

уровни СА 125 до начала терапии и НЕ 4 после окончания химиотерапии первой линии. Более того, на основании индекса ИРПРЯ был разработан программный модуль, облегчающий применение в клинической практике [10–11].

Таким образом, математическое моделирование риска рецидивирования рака яичников при помощи многоуровневого анализа позволяет рассмотреть все прогностические маркеры риска, их взаимодействие друг с другом и влияние на общий результат модели.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный нами индекс риска рецидивирования рака яичников обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Он позволяет стратифицировать пациентов в группы высокого, умеренного и низкого риска. Интегрирование последнего в план динамического наблюдения пациентов по окончании химиотерапии первой линии позволяет корректировать план динамического наблюдения и своевременно предпринимать лечебно-профилактические меры против рецидива рака яичников. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Baker TR, Piver MS. Etiology, biology, and epidemiology of ovarian cancer. *Semin Surg Oncol*. 1994;10(4):242–248.
2. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol*. 2000;19(1):3–10.
3. Deraco M, Baratti D, Laterza B, et al. Advanced cytoreduction as surgical standard of care and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as promising treatment in epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37:4–9.
4. Díaz-Montes TP, Bristow RE. Secondary cytoreduction for patients with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol Rep*. 2005;7:451–458.
5. Klymenko Y, Nephew KP. Epigenetic crosstalk between the tumor microenvironment and ovarian cancer cells: a therapeutic road less traveled. *Cancers (Basel)*. 2018;10(9):295. doi: 10.3390/cancers10090295
6. Yang WL, Lu Z, Bast RC Jr. The role of biomarkers in the management of epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17(6):577–591. doi: 10.1080/14737159.2017.1326820
7. Kensler TW, Spira A, Garber JE, et al. Transforming cancer prevention through precision medicine and immune-oncology. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016;9(1):2–10.
8. Escalona RM, Chan E, Kannourakis G, et al. The many facets of metzincins and their endogenous inhibitors: perspectives on ovarian cancer progression. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):450. doi: 10.3390/ijms19020450
9. Rizzuto I, Stavraka Ch, Chatterjee J, et al. Risk of ovarian cancer relapse score. A prognostic algorithm to predict relapse following treatment for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;V.25:416–422.
10. Savinova AR, Gataullin IG, Shakirov RR. Method of assessment of the risk of relapse of ovarian cancer. Patent of Russian Federation No.2251692, published on 10.05.2005, Bulletin No.13 (In Russ.) [Савинова А.Р., Гатауллин И.Г., Шакиров Р.Р. Способ оценки риска рецидивирования рака яичников. Патент Российской Федерации №2251692, опубликованный 10.05.2005, бюллетень №13].
11. Savinova AR, Gataullin IG. Individual approach to the treatment of ovarian cancer. *Kazan Medical Journal*. 2016;V.97(3):P.388–393. (In Russ.) Савинова А.Р., Гатауллин И.Г. Индивидуальный подход к лечению рака яичников. *Казанский медицинский журнал*. 2016;V.97(3):P.388–393.

УДК 615.322:547.9

DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-69-72

Изучение фармакологической активности препаратов плодов боярышника мягковатого

В.А. Куркин, Е.Н. Зайцева, О.Е. Правдивцева, А.В. Куркина, В.В. Стеняева

Аннотация

Цель — сравнительное исследование антидепрессантного действия и диуретической активности жидкого экстракта и отвара на основе плодов боярышника мягковатого.

Материалы и методы. Изучение антидепрессантной активности проводили с использованием теста «Отчаяние». Диуретическую активность жидкого экстракта и отвара плодов боярышника мягковатого в дозе 100 мкл/кг определяли в хронических экспериментах.

Результаты. Установлено, что жидкий экстракт плодов боярышника мягковатого в дозе 100 мкл/кг увеличивал двигательную активность животных относительно водно-спиртового контроля аналогично действию препарата сравнения амитриптилин в пороговой дозе 5 мг/кг, тогда как диуретическую активность исследуемый препарат не проявлял. В то же время отвар плодов боярышника мягковатого в дозе 100 мкл/кг по сравнению с водным контролем не показал антидепрессантных свойств, однако достоверно повышал почечную экскрецию воды, натрия, калия и креатинина у животных экспериментальной группы относительно показателей водного контроля, аналогично препаратам сравнения — фуросемиду в пороговой дозе 1 мг/кг (в 4-часовом опыте) и гипотиазиду в эффективной средней терапевтической дозе 20 мг/кг (в 24-часовом опыте).

Заключение. Жидкий экстракт плодов боярышника мягковатого в дозе 100 мкл/кг проявлял антидепрессантный эффект, сравнимый с эффектом амитриптилина в дозе 5 мг/кг. Для отвара плодов боярышника мягковатого в дозе 100 мкл/кг была характерна выраженная стимулирующая активность на экскреторную функцию почек за 4 и 24 ч эксперимента. Следовательно, плоды

боярышника мягковатого являются перспективным лекарственным растительным сырьем.

Ключевые слова: боярышник мягковатый, *Crataegus submollis* Sarg., плоды, флавоноиды, антидепрессантная активность, диуретическая активность.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Куркин В.А., Зайцева Е.Н., Правдивцева О.Е., Куркина А.В., Стеняева В.В. Изучение фармакологической активности препаратов плодов боярышника мягковатого. Наука и инновации в медицине. 2019;4(3):69-72. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-69-72

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Сведения об авторах

Куркин В.А. — д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии. ORCID: 0000-0002-7513-9352

Зайцева Е.Н. — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии. ORCID: 0000-0001-5689-2077

Правдивцева О.Е. — д.фарм.н., доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии. ORCID: 0000-0003-3318-3168

Куркина А.В. — д.фарм.н., доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии. ORCID: 0000-0002-5028-9186

Стеняева В.В. — к.фарм.н., доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии. ORCID: 0000-0003-0086-7213

Автор для переписки

Куркин Владимир Александрович

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

Тел.: + 7 (846) 260 33 59.

Рукопись получена: 01.08.2019

Рецензия получена: 20.08.2019

Решение о публикации принято: 04.09.2019

Fruits of *Crataegus submollis*: study of pharmacological activity of the preparations

Vladimir A. Kurkin, Elena N. Zaitceva, Olga E. Pravdivtseva, Anna V. Kurkina, Viktoriya V. Stenyaeva

Abstract

Objectives — to perform a comparative study of the antidepressant action and diuretic activity of liquid extract and decoction of the fruits of *Crataegus submollis* Sarg.

Material and methods. The study of the antidepressant activity was performed using the behavioral despair test. The diuretic activity of the liquid extract and decoction from the *Crataegus submollis* fruits at a dose of 100 µl/kg was evaluated in long-term experiments.

Results. The study revealed the impact of the liquid extract of *Crataegus submollis* fruits, at a dose of 100 µl/kg, on the motion activity of animals: it increased by 45% if compared to the water-alcohol control group, and equivalent to comparator amitriptyline at a threshold dose of 5 mg/kg. While the diuretic activity of the the liquid extract was not registered. At the same time, the decoction of the fruits of *Crataegus submollis*, at a dose of 100 µl/kg, did not show antidepressant properties, when compared to water control. It was found that animals from the experimental group relative to water control had a statistically significant

Citation

Kurkin VA, Zaitceva EN, Pravdivtseva OE, Kurkina AV, Stenyaeva VV. Fruits of *Crataegus submollis*: study of pharmacological activity of the preparations. Science & Innovations in Medicine. 2019;4(3):69-72. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-69-72

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Information about authors

Vladimir A. Kurkin — PhD, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy with botany and the fundamentals of phytotherapy. ORCID: 0000-0002-7513-9352

Elena N. Zaitceva — PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology. ORCID: 0000-0001-5689-2077

Olga E. Pravdivtseva — PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy with botany and the fundamentals of phytotherapy. ORCID: 0000-0003-3318-3168

Anna V. Kurkina — PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy with botany and the fundamentals of phytotherapy. ORCID: 0000-0002-5028-9186

Viktoriya V. Stenyaeva — PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy with botany and the fundamentals of phytotherapy. ORCID: 0000-0003-0086-7213

increase in renal excretion of water, sodium, potassium and creatinine, equivalent to comparators — furosemide at a threshold dose of 1 mg/kg (4 hours experiment), and hydrochlorothiazide at a mean therapeutic dose of 20 mg/kg (24 hours experiment).

Conclusion. The liquid extract from fruits of *Crataegus submollis* at a dose of 100 µl/kg showed an antidepressant effect, comparable to the effect of amitriptyline at a dose of 5 mg/kg. An expressed stimulating activity on the kidneys excretory function during the 4 and 24 hours of the experiment is characteristic of the decoction from fruits of *Crataegus submollis* at a dose of 100 µl/kg. The fruits of *Crataegus submollis* Sarg. are promising medicinal plant raw materials.

Keywords: Quebec hawthorn, *Crataegus submollis* Sarg., fruits, flavonoids, antidepressant activity, diuretic activity.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

Corresponding Author

Vladimir A. Kurkin

Address: Samara State Medical University,
89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

Phone: + 7 (846) 260 33 59.

Received: 01.08.2019

Revision Received: 20.08.2019

Accepted: 04.09.2019

ВВЕДЕНИЕ

Растения рода боярышник (*Crataegus* L.) широко применяются в современной медицинской практике в качестве кардиотонических средств [1]. Это обстоятельство является важным в том отношении, что болезни сердца и сосудов очень распространены среди всех возрастных категорий людей и стабильно занимают лидирующую позицию в перечне причин смертности населения планеты [2]. Следует отметить, что препараты цветков и плодов боярышника целесообразно использовать для лечения как пожилых людей с длительными хроническими заболеваниями, так и лиц молодого возраста [3].

В настоящее время для получения сырья в РФ используются 12 видов рода Боярышник (*Crataegus* L.) [1]. Однако многие виды боярышника фактически не встречаются на территории Российской Федерации. При этом в нашей стране широко культивируется североамериканский вид — боярышник мягковатый (полумягкий) — *Crataegus submollis* Sarg. Этот вид отличается быстрым ростом, высокой урожайностью и хорошей зимостойкостью [4]. Его часто разводят в качестве декоративной и ягодной культуры. В связи с этим, на наш взгляд, боярышник полумягкий может быть перспективным источником лекарственного растительного сырья. Следует отметить, что ранее нами были выявлены антидепрессантные и диуретические свойства для густого экстракта плодов боярышника кроваво-красного [5].

ЦЕЛЬ

Сравнительное исследование антидепрессантного действия и диуретической активности жидкого экстракта и отвара на основе плодов боярышника мягковатого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В лабораторных условиях нами был получен жидкий экстракт и отвар на основе высушенных плодов боярышника мягковатого. Сырье было заготовлено в сентябре 2017 года на территории Ботанического сада Самарского университета. Жидкий экстракт получали в соотношении «сырье — экстрагент» 1:1 на основе 70-процентного спирта этилового. Отвар плодов получали в соотношении «сырье — экстрагент» 1:10 по общим правилам [1].

В полученных препаратах оценивали содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид, основываясь на методиках, разработанных нами ранее [6]. Результаты исследования представлены в **таблице 1**. Полученные препараты были исследованы на наличие антидепрессантного действия и диуретической активности.

Все исследования проводили на белых беспородных крысах обоих полов массой 200–220 г. Животные содержались в условиях вивария на обычном рационе при свободном доступе к воде. Каждая группа состояла из десяти животных. Исследуемые препараты вводили внутривенно через зонд в дозе 100 мкл/кг. Контролем для исследования действия жидкого экстракта служил 70-процентный этиловый спирт. В случае отвара контролем служила вода очищенная.

Изучение антидепрессантной активности проводили с использованием теста «Отчаяние» [7]. В качестве синтетического препарата сравнения использовался amitriptyline в дозе 5 мг/кг. Все препараты вводили однократно на фоне 3-процентной водной нагрузки, эксперимент проводили через 1 ч после введения препарата. При этом в течение пяти минут фиксировали индивидуальное время активных попыток животных выбраться из воды. Полученные данные обрабатывали статистически по критерию Манна — Уитни. Результаты исследования влияния препаратов плодов боярышника мягковатого на двигательную активность крыс в методике теста «Отчаяние» представлены в **таблицах 2 и 3**.

Диуретическую активность жидкого экстракта и отвара плодов боярышника мягковатого в дозе 100 мкл/кг определяли в хронических экспериментах. В день эксперимента животным контрольной группы вводилась 3-процентная водная нагрузка, а опытным — фармакологическое средство на фоне аналогичного водной нагрузки. Для спиртосодержащего экстракта контролем

№ п/п	Название препарата	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид
1	Жидкий экстракт плодов боярышника мягковатого	0,057±0,003%
2	Отвар плодов боярышника мягковатого	0,0054±0,0003%

Таблица 1. Содержание суммы флавоноидов в препаратах боярышника мягковатого

Table 1. Total of flavonoids in *Crataegus submollis* preparations

№ п/п	Название препарата	Время активного движения, с	Время активного движения, %
1	Контроль – вода	91,14±8,62	100%
2	Амитриптилин	140,00±10,02* p=0,003	154%
3	Контроль – 70% этиловый спирт	86,71±6,03	100%
4	Жидкий экстракт плодов боярышника мягковатого	125,57±15,19Δ	145%

* – достоверность отличий показателей опытной группы от показателей контрольной группы животных, получавших воду, p<0,05;

Δ – достоверность отличий показателей опытной группы от показателей контрольной группы животных, получавших этанол 70%, p<0,05.

Таблица 2. Исследование антидепрессантной активности жидкого экстракта плодов боярышника мягковатого

Table 2. Antidepressant properties of the liquid extract of *Crataegus submollis* fruits

№ п/п	Название препарата	Время активного движения, с	Время активного движения, %
1	Контроль – вода	85,71±10,70	100
2	Отвар плодов боярышника мягковатого	90,86±14,36	106

Таблица 3. Исследование антидепрессантной активности отвара плодов боярышника мягковатого

Table 3. Antidepressant properties of the decoction from *Crataegus submollis* fruits

служил этанол 70-процентный в идентичной опыту дозе. После всех манипуляций животные помещались в обменные клетки на сутки. Собирались 4-часовые и 24-часовые порции мочи. Препаратом сравнения в 4-часовом эксперименте был выбран фуросемид в пороговой дозе 1 мг/кг, а в 24-часовом опыте – гипотиазид в эффективной средней терапевтической дозе 20 мг/кг. Определялась почечная экскреция воды, регистрировалась концентрация натрия и калия методом пламенной фотометрии на пламенном анализаторе жидкости ПАЖ-1, креатинина – колориметрическим методом

Контроль / Опыт	Диурез, мл/4 ч	Натрийурез, мкм/4 ч	Калийурез, мкм/4 ч	Креатининурез, мг/4 ч
Контроль (водно-спиртовой)	1,66±0,12	235,55±23,65	130,27±14,14	2,64±0,23
Жидкий экстракт плодов боярышника мягковатого	1,44±0,24 p=0,414	266,39±50,93 p=0,593	150,70±24,82 p=0,488	2,45±0,39 p=0,672

Таблица 4. Влияние жидкого экстракта плодов боярышника мягковатого на экскреторную функцию почек крыс за 4 ч эксперимента

Table 4. Impact of the liquid extract of *Crataegus submollis* fruits on the rats' kidneys excretory function during 4 hours of the experiment

Контроль / Опыт	Диурез, мл/4 ч	Натрийурез, мкм/4 ч	Калийурез, мкм/4 ч	Креатининурез, мг/4 ч
Контроль (вода)	0,97±0,21	283,20±48,72	69,98±14,45	1,16±0,24
Отвар плодов боярышника мягковатого	1,60±0,12*	527,58±62,18*	107,67±5,68*	1,73±0,14

* – достоверность отличий показателей опытной группы от показателей контрольной группы животных, получавших воду, p<0,05.

Таблица 5. Влияние отвара плодов боярышника мягковатого на экскреторную функцию почек крыс за 4 ч эксперимента

Table 5. Impact of the decoction from *Crataegus submollis* fruits on the rats' kidneys excretory function during 4 hours of the experiment

на фотоколориметре КФК-3. Полученные результаты приведены в **таблицах 4–9**.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе экспериментов было установлено, что животные, получавшие амитриптилин в пороговой дозе 5 мг/кг, проявляли повышенную двигательную активность (на 54%) относительно водного контроля (**таблица 2**). При этом жидкий экстракт плодов боярышника мягковатого в дозе 100 мкл/кг увеличивал двигательную активность животных на 45% по сравнению с водно-спиртовым контролем. Данный эффект сравним с действием амитриптилина в дозе 5 мг/кг. В то же время отвар плодов боярышника мягковатого в дозе 100 мкл/кг по сравнению с водным контролем не проявлял антидепрессантных свойств (**таблица 3**). На наш взгляд, антидепрессантное действие жидкого экстракта плодов боярышника мягковатого связано с относительно высоким содержанием суммы флавоноидов по сравнению с отваром данного растения.

При исследовании влияния жидкого экстракта боярышника мягковатого в дозе 100 мкл/кг на выделительную функцию почек было установлено, что за 4 и 24 ч исследования жидкий экстракт плодов боярышника мягковатого не привел к достоверному изменению исследуемых параметров экскреторной функции почек у опытных животных относительно водно-спиртового контроля (**таблицы 4 и 7**). Однако при изучении влияния отвара плодов боярышника мягковатого в дозе 100 мкл/кг было установлено, что за 4 ч животные опытной группы имели достоверное повышение показателей диуреза (на 65%), натрийуреза (на 86%) и калийуреза (на 54%) относительно значений водного контроля, креатининурез при этом изменялся недостоверно (**таблица 5**). Следовательно, препарат в указанной дозе за 4 ч опыта стимулировал экскреторную функцию

Препарат	Диурез, мл/4 ч	Натрийурез, мкм/4 ч	Калийурез, мкм/4 ч	Креатининурез, мг/4 ч
Контроль (вода)	1,98±0,11	403,68±32,08	104,10±10,72	2,73±0,29
Фуросемид	2,44±0,13*	529,24±43,46 *	123,76±6,83	3,14±0,25

* – достоверность отличий показателей опытной группы от показателей контрольной группы животных, получавших воду, p<0,05.

Таблица 6. Влияние фуросемида в пороговой дозе 1 мг/кг на выделительную функцию почек крыс за 4 ч эксперимента

Table 6. Impact of furosemide at a threshold dose of 1 mg/kg on the rats' kidneys excretory function during 4 hours of the experiment

Контроль / Опыт	Диурез, мл/сут	Натрийурез, мкм/сут	Калийурез, мкм/сут	Креатининурез, мг/сут
Контроль (водно-спиртовой)	2,27±0,16	402,75±27,21	187,49±24,63	4,33±0,32
Жидкий экстракт плодов боярышника мягковатого	1,80±0,29 p=0,180	332,82±61,83 p=0,321	175,98±36,40 p=0,798	4,22±0,75 p=0,898

* – достоверность отличий показателей опытной группы от показателей контрольной группы животных, получавших воду, p<0,05.

Таблица 7. Влияние жидкого экстракта плодов боярышника мягковатого на экскреторную функцию почек крыс за 24 ч эксперимента

Table 7. Impact of the liquid extract of *Crataegus submollis* fruits on the rats' kidneys excretory function during 24 hours of the experiment

Контроль / Опыт	Диурез, мл/сут	Натрийурез, мкм/сут	Калийурез, мкм/сут	Креатининуризм, мг/сут
Контроль (вода)	1,86±0,18	444,48±49,90	113,84±9,32	3,14±0,51
Отвар плодов боярышника мягковатого	4,21±0,37*	796,11±127,74*	281,09±29,88*	5,08±0,62*

* – достоверность отличий показателей опытной группы от показателей контрольной группы животных, получавших воду, $p < 0,05$.

Таблица 8. Влияние отвара плодов боярышника мягковатого на экскреторную функцию почек крыс за 24 ч эксперимента

Table 8. Impact of the decoction from *Crataegus submollis* fruits on the rats' kidneys excretory function during 24 hours of the experiment

Контроль / Опыт	Диурез, мл/сут	Натрийурез, мкм/сут	Калийурез, мкм/сут	Креатининуризм, мг/сут
Контроль (вода)	2,73±0,17	462,88±52,16	155,86±20,70	5,27±0,55
Гипотиазид	3,83±0,22Δ	711,31±90,84Δ	241,60±19,26Δ	6,85±0,59

Δ – достоверность отличий показателей опытной группы от показателей контрольной группы животных, получавших воду, $p < 0,05$.

Таблица 9. Влияние гипотиазида в эффективной средней терапевтической дозе 20 мг/кг на выделительную функцию почек крыс за 24 ч эксперимента

Table 9. Impact of hydrochlorothiazide at a mean therapeutic dose of 20 mg/kg on the rats' kidneys excretory function during 24 hours of the experiment

почек исключительно за счет угнетения канальцевой реабсорбции воды и ионов в почечных канальцах.

Препарат сравнения фуросемид при однократном внутривенном введении в пороговой дозе 1 мг/кг способствовал достоверному возрастанию диуреза (на 23%) и натрийуреза (на 31%) за 4 ч эксперимента в опытной группе животных относительно показателей водного контроля за счет снижения канальцевой реабсорбции (таблица 6).

При анализе влияния отвара плодов боярышника мягковатого в дозе 100 мкл/кг на выделительную функцию почек в 24-часовом эксперименте было установлено, что у животных опытной группы имело место достоверное повышение почечной экскреции воды (на 126%), натрия (на 79%), калия (на 147%) и креатинина (на 62%) относительно показателей водного контроля (таблица 8). Следовательно, препарат в указанной дозе

за 24 ч опыта стимулирует экскреторную функцию почек как за счет стимуляции клубочковой фильтрации, так и за счет угнетения канальцевой реабсорбции воды и ионов в почечных канальцах.

В свою очередь препарат сравнения гипотиазид, введенный однократно внутривенно в эффективной средней терапевтической дозе 20 мг/кг, способствовал значительному достоверному возрастанию диуреза (на 40%), натрийуреза (на 54%) и калийуреза (на 55%) относительно водного контроля за 24 ч эксперимента (таблица 9).

Учитывая относительно низкое содержание флавоноидов в отваре плодов боярышника мягковатого, можно сделать предварительный вывод, что влияние на выделительную функцию почек, скорее всего, связано не только с флавоноидами (гиперозид), но и другими биологически активными соединениями, в частности фенилпропаноидами.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Жидкий экстракт плодов боярышника мягковатого в дозе 100 мкл/кг проявлял антидепрессантный эффект, сравнимый с эффектом амитриптилина в пороговой дозе 5 мг/кг.

2. Для отвара плодов боярышника мягковатого в дозе 100 мкл/кг характерна выраженная диуретическая и салуретическая активность, аналогичная препаратам сравнения фуросемиду в пороговой дозе 1 мг/кг (за 4 ч опыта) и гипотиазиду (за 24 ч опыта). Важно, что в суточном эксперименте данный фитопрепарат, в отличие от препаратов сравнения, обладает способностью стимулировать креатининуризм, а следовательно, увеличивать клубочковую фильтрацию.

3. Плоды боярышника мягковатого являются перспективным лекарственным растительным сырьем. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2018. Electronic resource. (In Russ.) [Государственная Фармакопея Российской Федерации. Четырнадцатое издание. М.: Министерство здравоохранения РФ, 2018. Электронный ресурс]. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
2. Basyrova IR, Libis RA. The prevalence of the main risk factors for cardiovascular diseases and their combinations among residents of the city of Orenburg. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2017;1-2:48–53. (In Russ.) [Басырова И.Р., Либис Р.А. Распространенность основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их комбинаций у жителей города Оренбурга. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2017;1-2:48–53].
3. Morozova TV, Kurkin VA, Pravdivtseva OE, et al. The content of total flavonoids in the fruits and shoots of some hawthorn species. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2018;1-2:22–24. (In Russ.) [Морозова Т.В., Куркин В.А., Правдивцева О.Е. и др. Сравнительное фитохимическое исследование плодов, побегов и цветков некоторых видов рода боярышник. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2018;1-2:22–24].
4. Trees and shrubs of the USSR. Edition of the USSR Academy of Sciences. Moscow–Leningrad; 1954. Vol. 3. (In Russ.) [Деревья и кустарники СССР. Т. 3. Издание Академии наук СССР. Москва–Ленинград, 1954].
5. Kurkin VA, Kurkina AV, Zajceva EN, et al. Diuretic and antidepressant activity of a thick extract of hawthorn blood-red. *Bulleten' sibirskoy mediciny*. 2015;14(3):18–22. (In Russ.) [Куркин В.А., Куркина А.В., Зайцева Е.Н. и др. Диуретическая и антидепрессантная активность густого экстракта боярышника кроваво-красного. *Бюллетень сибирской медицины*. 2015;14(3):18–22].
6. Kurkina AV. Flavonoids of pharmacopoeial plants: monograph. Samara, 2012. (In Russ.) [Куркина А.В. Флавоноиды фармакопейных растений: монография. Самара, 2012].
7. Habriev RU. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. – 2nd ed., revised and enlarged. M: Medicina, 2005. (In Russ.) [Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2005].