

# АКАДЕМИЧЕСКИЙ

*журнал Западной Сибири*

2

Том 19  
2023

ISSN 2307-4701



9 772307 470008

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР  
В.В. Вшивков

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР  
П.Б. Зотов

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ  
М.С. Уманский


РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

М.А. Аксельров (Тюмень)  
А.Г. Бухна (Тюмень)  
А.В. Голенков (Чебоксары)  
С.В. Давидовский (Минск, Беларусь)  
С.А. Игумнов (Минск, Беларусь)  
П.Р. Камчатнов (Москва)  
О.А. Кичерова (Тюмень)  
И.И. Краснов (Тюмень)  
Т.Л. Краснова (Тюмень)  
Е.Б. Любов (Москва)  
А.В. Меринов (Рязань)  
Б.Ю. Приленский (Тюмень)  
А.С. Рахимкулова (Москва)  
В.Н. Ощепков (Севастополь)  
Л.И. Рейхерт (Тюмень)  
Л.Н. Руднева (Тюмень)  
С.В. Рудой (Уфа)  
Е.Г. Скрябин (Тюмень)  
Н.В. Солдаткина (Ростов-на-Дону)  
Н.Н. Спадерова (Тюмень)  
Н.М. Фёдоров (Тюмень)  
М.С. Хохлов (Екатеринбург)  
В.В. Шестаков (Пермь)

Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе по надзору  
в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций  
(Роскомнадзор) г. Москва  
Св-во: ПИ № ФС 77-55782  
от 28 октября 2013 г.

ISSN 2307-4701

Журнал включен в:

1. Российский индекс  
научного цитирования  
(РИНЦ)
2. Базы ВИНТИ
3. EBSCO
4. 

Учредитель и издатель:  
ООО «М-центр»  
г. Тюмень, ул. Шиллера, 34-1-10

16+

## Содержание

- С.А. Сушков, О.М. Клименко, Д.М. Хайретдинова,  
А.В. Мокина, О.С. Крымская, Ю.И. Доян*  
Современное представление об аутоиммунном  
энцефалите ..... 3
- М.А. Григолашвили, Н.А. Евстафьева,  
Ш.С. Муратбекова, М.Б. Бейсембаева,  
А.А. Серёгина, Ю.А. Приходченко, Д.Х. Насырова*  
Анализ заболеваемости верифицированных случаев  
миастении в Центральном Казахстане ..... 10
- С.С.-Х. Гаубов, Д.П. Воробьев, Е.В. Захарчук*  
Некоторые аспекты черепно-мозговой травмы  
в условиях боевых действий ..... 22
- М.Б. Бейсембаева, М.А. Григолашвили,  
А.А. Гуреев, И.Ф. Рустамбек*  
Современный взгляд на проблематику  
классификации и верификации хронической  
травматической энцефалопатии ..... 27
- С.М. Петров*  
Феномен ускоренного нарастания громкости  
у имплантированных пациентов ..... 36
- А.В. Голенков*  
Послеродовая депрессия как вероятная причина  
постгомицидного самоубийства ..... 41
- Д.С. Савастьянов, А.В. Голенков*  
О самоубийствах врачей анестезиологов-  
реаниматологов (краткий обзор литературы) ..... 45
- А.М. Перцев, Н.М. Федоров*  
Парадокс Пето: обзор исследований ..... 49
- А.М. Агатаева, Н.М. Федоров, Е.Б. Подгальная*  
Динамика заболеваемости и смертности от рака  
почки в Тюменской области в 2017-2021 гг. .... 56
- Н.А. Табашикова, И.А. Вейцман, Т.В. Кулишова*  
Эффективность комплексного лечения больных  
сахарным диабетом 2 типа с использованием  
полиненасыщенных жирных кислот омега-3  
и омега-6 ..... 61
- Информация для авторов ..... 68

Интернет-ресурсы:  
<https://ajws.ru/>  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)  
<https://readera.ru/ajws>

При перепечатке  
материалов ссылка  
на "Академический журнал  
Западной Сибири" обязательна

Редакция не несет ответственности за  
содержание рекламных материалов

Редакция не всегда разделяет мнение  
авторов опубликованных работ

Макет, верстка, подготовка к печати:  
ООО «М-центр»

Дата выхода: 03.06.2023 г.

Заказ № 81

Тираж 1000 экз

Цена свободная

Адрес редакции:

625027, г. Тюмень,  
ул. Минская, 67, корп. 1, офис 101  
Телефон: (3452) 73-27-45

E-mail: [note72@yandex.ru](mailto:note72@yandex.ru)

Адрес для переписки:  
625041, г. Тюмень, а/я 4600

Отпечатан с готового набора  
в издательстве «Вектор Бук»

Адрес издательства:  
625004, г. Тюмень,  
ул. Володарского,  
д. 45, тел.: (3452) 46-90-03

## Contents

<i>S.A. Sushkov, O.M. Klimenko, D.M. Khairetdinova, A.V. Mokina, O.S. Krymskaya, Yu.I. Doyan</i> Modern views of autoimmune encephalitis .....	3
<i>M.A. Grigolashvili, N.A. Evstaph'yeva, S.S. Muratbekova, M.B. Beysembaeva, A.A. Seryogina, Y.A. Prikhodchenko, D.H. Nassyrova</i> Analysis of incidence of verified cases of myasthenia in Central Kazakhstan .....	10
<i>S.S. Gaibov, D.P. Vorobjov, E.V. Zaharchyk</i> Some aspects of traumatic brain injury in combat conditions ...	12
<i>M.B. Beysembaeva, M.A. Grigolashvili, A.A. Gureev, I.F. Rustambek</i> A contemporary perspective on the issues of classification and verification of chronic traumatic encephalopathy .....	27
<i>S.M. Petrov</i> Accelerated loudness increase phenomenon (recruitment) in cochlear implanted patients .....	36
<i>A.V. Golenkov</i> Postpartum depression as a likely cause of post-homicidal suicide .....	41
<i>D.S. Savastyanov, A.V. Golenkov</i> About suicides of anesthesiologists-resuscitators (brief review of literature). .....	45
<i>A.M. Pertcev, N.M. Fedorov</i> Overview of Peto paradox investigations .....	49
<i>A.M. Agataeva, N.M. Fedorov, E.B. Podgalnaya</i> Dynamics of morbidity and mortality from kidney cancer in the Tyumen region in 2017-2021 .....	56
<i>N.A. Tabashnikova, I.A. Veitsman, T.V. Kulishova</i> The effectiveness of complex treatment of patients with type 2 diabetes mellitus using dietary supplements polyunsaturated omega-3 and omega-6 fatty acids .....	61
Information .....	68



Полный текст «Академического журнала Западной Сибири» представлен в базах данных компании EBSCO Publishing на платформе EBSCOhost. EBSCO Publishing является ведущим мировым агрегатором научных и популярных изданий, а также электронных и аудио книг. «Academic Journal of West Siberia» has entered into an electronic licensing relationship with EBSCO Publishing, the world's leading aggregator of full text journals, magazines and eBooks. The full text of JOURNAL can be found in the EBSCOhost™ databases. Please find attached logo files for EBSCO Publishing and EBSCOhost™, which you are welcome to use in connection with this announcement.



Доступно в NML General Collection (W1 AK17) MMS ID 9912883973406676; Идентификатор NLM 101288397  
[https://catalog.nlm.nih.gov/permalink/01NLM\\_INST/m5fc0v/alma9912883973406676](https://catalog.nlm.nih.gov/permalink/01NLM_INST/m5fc0v/alma9912883973406676)

## СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ АУТОИММУННОМ ЭНЦЕФАЛИТЕ

С.А. Сушков, О.М. Клименко, Д.М. Хайретдинова, А.В. Мокина,  
О.С. Крымская, Ю.И. Доян

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Тюмень, Россия

ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень, Россия

ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №5», г. Тюмень, Россия

### MODERN VIEWS OF AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS

S.A. Sushkov, O.M. Klimenko, D.M. Khairtdinova,  
A.V. Mokina, O.S. Krymskaya, Yu.I. Doyan

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia  
Clinical Hospital № 2, Tyumen, Russia  
City Polyclinic № 5, Tyumen, Russia

#### Сведения об авторах:

Сушков Серафим Антонович (ORCID iD: 0009-0009-9793-3336). Место учёбы: ординатор кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская 54. Электронная почта: sserafim72@gmail.com

Клименко Ольга Михайловна – врач-невролог (ORCID iD: 0000-0001-5773-9031). Место работы и должность: заведующая детским психоневрологическим отделением ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2». Адрес: Россия, 625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75. Электронная почта: klimenko\_om@okb2-tmn.ru

Хайретдинова Диана Магомедовна – врач-невролог (ORCID iD: 0009-0005-9129-7253). Место работы и должность: врач-невролог ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2». Адрес: Россия, 625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75. Электронная почта: Davudova.diana@yandex.ru

Мокина Анна Викторовна – врач-невролог (SPIN-код: 8126-4283, AuthorID: 1186919; ORCID iD: 0009-0009-5778-6802). Место работы и должность: врач-невролог ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2». Адрес: Россия, 625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75. Электронная почта: mokina\_av@okb2-tmn.ru

Крымская Олеся Сергеевна – к.м.н. (SPIN-код: 9356-2713; ORCID iD: 0000-0001-6434-0432). Место работы и должность: доцент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; Заведующая отделением профилактики ГАУЗ ТО "Городская поликлиника № 5". Адрес: Россия, 625049, г. Тюмень, ул. Московский тракт, 35 А. Электронная почта: olesiakr@yandex.ru

Доян Юлия Ивановна – к.м.н. (SPIN-код: 2748-9442; ResearcherID: HLH-6473-2023; ORCID iD: 0000-0002-8486-496X). Место работы и должность: доцент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; врач-невролог Регионального сосудистого центра ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2». Адрес: Россия, 625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75. Электронная почта: yul-gol25@yandex.ru

Быстро расширяющийся спектр аутоиммунных энцефалитов в последние пятнадцать лет в значительной степени связан с продолжающимся открытием многих аутоантител к нейронам. Диагностика аутоиммунного энцефалита сложна из-за вариабельности клинических проявлений, распространённости психиатрических особенностей, которые имитируют первичные психиатрические заболевания, частого отсутствия диагностических аномалий на обычной МР-томографии головного мозга, неспецифических результатов ЭЭГ-тестирования и отсутствия нейрональных аутоантител класса IgG в крови или ЦСЖ в подгруппе пациентов. Раннее распознавание и лечение имеют первостепенное значение для улучшения исходов и достижения полного выздоровления.

*Ключевые слова:* аутоиммунный энцефалит; симптомы энцефалита; анти-NMDA-энцефалит; диагностика аутоиммунного энцефалита; лечение аутоиммунного энцефалита

Аутоиммунный энцефалит является одной из наиболее распространённых форм энцефалита неинфекционной этиологии. Специфическое сочетание эндогенных (особенности кишечной микробиоты, онкологический процесс) и экзогенных (герпесвирусные

инфекции, психоэмоциональный стресс) факторов запускает развитие специфического аутоиммунного процесса в нейроне на клеточном, синаптическом и субсинаптическом уровнях с диффузной дезинтеграцией нервных импульсов в корково-подкорковых

кругах ЦНС [1, 2, 3, 4]. По результатам недавнего эпидемиологического исследования, распространённость и частота аутоиммунного энцефалита в настоящее время сопоставимы с распространённостью и частотой всех инфекционных энцефалитов. Аутоиммунный энцефалит может этиологически объяснять подгруппу заболеваний, которые ранее классифицировались как криптогенный энцефалит, трудноизлечимая эпилепсия, атипичные двигательные расстройства, быстро прогрессирующая деменция неизвестной этиологии или психиатрические и поведенческие нарушения, ошибочно принимаемые за первичные психиатрические и поведенческие нарушения, такие как шизоаффективное расстройство и острая мания. Раннее распознавание и своевременное лечение могут существенно улучшить клинический исход этих тяжёлых инвалидизирующих, но зачастую обратимых, расстройств, а также уменьшить финансовое бремя, связанное с длительной госпитализацией в стационар из-за задержки или неточности диагноза.

Энцефалит – это сложный гетерогенный воспалительный синдром различной этиологии (инфекционной, воспалительной или иммунологической), поражающий паренхиму головного мозга. При иммуноопосредованном энцефалите иммунная система организма идентифицирует нервную систему в качестве иммунологических мишеней и запускает иммунный ответ против них. Иммуноопосредованный энцефалит может быть этиологически связан с системными воспалительными аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка), постинфекционными процессами (поствирусный острый демиелинизирующий энцефаломиелит (ADEM) и постинфекционный энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса, анти-N-метил-D-аспартат рецептором (NMDAR)) или паранеопластическими аутоиммунными процессами [5, 6].

Антигенами-мишенями при аутоиммунном энцефалите являются либо белки поверхностных клеток нейронов, либо поверхностные белки и синаптические рецепторы, такие как NMDA и  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК); онконейрональные антигены (например, Nu и Ma2) и декарбоксилазы глутаминовой кислоты (GAD).

### *Патогенез*

Существует два предполагаемых механизма аутоиммунного энцефалита. Первый заключается в образовании аутоантител против структур синаптической поверхности (например, рецепторов, ионных каналов или поддерживающих белков). Эти антитела вызывают дисфункцию нейронов, изменяя синаптическую передачу за счёт сшивания рецепторов, (например, анти-NMDAR антитела) или препятствуя связыванию нейротрансмиттеров (например, анти-GABA<sub>B</sub> антитела). Таким образом, при ранней диагностике и лечении клинический исход обычно неблагоприятный, так как антитела непосредственно повреждают структуры нейронов или вызывают значительный апоптоз клеточных тел нейронов уже на ранней стадии [7].

Второй механизм включает цитотоксическое T-клеточное разрушение нейронов, связанное с антителами против цитоплазматических или ядерных онконейрональных антигенов. Эти антитела не являются непосредственно вредными, а скорее служат биомаркерами сопутствующего патогенного цитотоксического T-клеточно-опосредованного аутоиммунитета [8], который обычно проявляется ограниченным ответом на лечение и худшим неврологическим исходом из-за быстрой нейродегенерации, несмотря на лечение [9-14].

*Клиника:* симптомы аутоиммунного энцефалита весьма разнообразны и во многом зависят от конкретных антигенов нейронов и конкретных областей мозга, на которые направлен аутоиммунный процесс. Клинические особенности характеризуются острым или подострым началом быстро прогрессирующих разнообразных неврологических и нейропсихиатрических симптомов, которые могут включать психиатрические и поведенческие нарушения, когнитивную дисфункцию, произвольные движения, фармакорезистентные судороги, нарушения сна, вегетативные проявления и изменения уровня сознания, мозжечковые расстройства или пирамидные знаки [15-22].

Психиатрические проявления аутоиммунного энцефалита встречаются часто [23-26]. Некоторые ретроспективные исследования показали, что более, чем у 80% пациен-

тов с NMDA энцефалитом изначально проявлялись психиатрические симптомы, требующие приёма психотропных препаратов и, в некоторых случаях психиатрической госпитализации [27-31]. Спектр психиатрических симптомов широк и может включать изменения личности, поведения, возбуждение, тревожные расстройства, депрессивные или маниакальные симптомы, слуховые или зрительные галлюцинации, бред или кататонию [30, 31]. Они могут быть ошибочно приняты за первичные психиатрические заболевания, такие, как первичный психоз, шизоаффективное расстройство и острая мания [24, 25]. Антипсихотики часто неэффективны и связаны с более высокой частотой значительных побочных эффектов, таких как нейролептический злокачественный синдром [26, 32, 33].

Судороги также часто встречаются и могут быть основным симптомом [32]. Припадки бывают либо фокальные, либо генерализованные, может быть эпилептический статус [9, 33, 34]. Судороги иммунологической этиологии, как правило, частые, устойчивые к противоэпилептическим препаратам, быстро прогрессирующие, и часто приводят к энцефалопатии [10].

Двигательные расстройства нередко встречаются при аутоиммунном энцефалите, особенно в молодом возрасте. Их проявления широки и включают орофациальную дискинезию, пароксизмальную дискинезию, хорею, дистонии, миоклонические подергивания, тремор, мозжечковую атаксию и симптомы паркинсонизма [28, 35, 36, 37, 38].

Та или иная степень когнитивных нарушений является единственной наиболее постоянной находкой при аутоиммунных энцефалитах, однако лёгкие формы когнитивной дисфункции можно не заметить при наличии выраженных нейропсихиатрических признаков, таких как психоз и др. [9, 24]. Мнестические нарушения обычно проявляются на ранней стадии заболевания и выражаются быстрым снижением кратковременной памяти. Нарушение долговременной памяти обычно наблюдается в тяжёлых случаях или когда лечение отложено или неадекватно. Нарушение речи являются частым симптомом и включают трудности понимания и мутизм в тяжёлых случаях [3].

У пожилых людей аутоиммунный энцефалит может проявляться быстро прогрессирующей деменцией, связанной с глубоким снижением памяти. Примечательно, что ранняя диагностика имеет решающее значение для восстановления когнитивных функций, поскольку своевременно начатое лечение может полностью или почти полностью устранить когнитивные нарушения даже в тяжёлых случаях, в то время как запоздалое лечение может привести к стойкому когнитивному дефициту [39, 40].

Хотя нарушения сна не указаны в качестве диагностического критерия в клинической диагностике аутоиммунного энцефалита [34], они часто наблюдаются у пациентов с аутоиммунным энцефалитом, хотя иногда остаются незамеченными [19]. Недавние исследования 26 больных аутоиммунным энцефалитом показало, что у 73% пациентов нарушения сна появились на ранних стадиях заболевания [15].

Для более чёткой и быстрой диагностики аутоиммунного энцефалита выделены «красные флаги», указывающие на вероятный диагноз:

1. Недавно начавшиеся острые психиатрические эпизоды (острая мания, первый эпизод психоза, кататония), резистентные к терапии.

2. Быстро прогрессирующее снижение кратковременной памяти и когнитивных функций.

3. Необъяснимая вновь возникшая трудноизлечимая эпилепсия или эпилептический статус.

4. Недавно возникшие двигательные расстройства, затрагивающие любую часть тела (например, дискинезии и дистонии), неясной этиологии, особенно в молодом возрасте.

5. Клинически значимые вегетативные нарушения.

6. Ухудшение состояния, рецидив или появление новых неврологических и/или нейропсихиатрических симптомов после подтверждённого или предполагаемого вирусного заболевания, несмотря на адекватное лечение.

7. Потенциально значимые отклонения на МРТ головного мозга.

8. Отягощенный личный или семейный анамнез по аутоиммунным заболеваниям.

9. Предполагаемый злокачественный нейрорепитический синдром.

10. Лимфоцитарный плеоцитоз в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) или наличие олигоклональных цепей в ЦСЖ без признаков нейроинфекции.

*Постановка диагноза* аутоиммунного энцефалита остаётся достаточно сложной из-за широкого спектра клинических проявлений, преобладания психических симптомов, имитирующих первичные психиатрические заболевания, частого отсутствия диагностических отклонений на обычной МР-томографии головного мозга, неспецифических результатов ЭЭГ и отсутствия, выявленных нейрональных аутоантител класса IgG в крови или ЦСЖ в подгруппе пациентов [1].

Таким образом, для своевременной постановки диагноза требуется осторожность врача любой специальности после разумного исключения альтернативных причин и более низкий порог для тестирования парной ЦСЖ / сыворотки крови для подтверждения наличия нейрональных аутоантител, особенно у пациентов с "красными флагами", указывающими на вероятное наличие аутоиммунного энцефалита. Постановка диагноза представляет наибольшую сложность в тех случаях, когда нейрональные аутоантитела не определяются в ЦСЖ, несмотря на очень высокий индекс клинического подозрения – в этом случае требуется тщательное обследование и исключение альтернативных этиологий, включая инфекционные причины (вирусный энцефалит, грибковые инфекции и туберкулез) [19], ревматологические заболевания (СКВ и синдром Бехчета) [20], токсико-метаболические причины [17], токсико-метаболические нарушения (наркомания и энцефалопатия Вернике) [21], сосудистые нарушения (синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии) [12], заболевания паранеопластической этиологии (такие как лептоменингеальная болезнь, диффузная глиома и первичная или вторичная лимфома), быстро прогрессирующие нейродегенеративные заболевания (например, различные острые деменции и болезнь Крейтцфельда-Якоба) [13], первичные психиатрические заболевания (например, шизофрения), митохондриальные нарушения [14], метаболические заболевания, синдромы, связанные с

приемом лекарств, такие как нейрорепитический злокачественный синдром и серотониновый синдром [17].

*Диагноз:* аутоиммунный энцефалит может быть установлен, когда имеются все три из нижеперечисленных критериев:

1. Быстрое начало (менее, чем за 3 месяца) по меньшей мере 4 из 6 основных групп симптомов:

- психические отклонения или когнитивная дисфункция;
- нарушения речи;
- судороги;
- двигательные расстройства, дискинезии / или ригидность / аномальные позы;
- снижение уровня сознания;
- дисфункция вегетативной нервной системы или центральная гиповентиляция.

2. По меньшей мере, один из следующих результатов лабораторного обследования:

- отклонения на ЭЭГ (очаговая или диффузная медленная или дизорганизованная активность, эпилептическая активность или «extreme delta brush»);
- плеоцитоз в ЦСЖ или олигоклональные цепи.

3. Исключение альтернативных причин состояния.

Диагностические признаки, свидетельствующие в пользу аутоиммунного энцефалита:

1) ЦСЖ – плеоцитоз, увеличение концентрации белка, нормальная глюкоза;

2) электроэнцефалография:  
– часто: очаговая или диффузная медленная активность во время эпизодов дискинезий или патологических движений;

– иногда: эпилептическая активность – «extreme delta brush» (специфичен для анти-NDMAR энцефалита);

3) МРТ головного мозга – зоны гиперинтенсивности на T2/FLAIR в гиппокампе, коре полушарий или мозжечка, лобно-базальной и островковой областях, базальных ганглиях, стволе мозга (~ 50% случаев) – отклонения на МРТ, как правило, не изменяются во время течения заболевания и не коррелируют с его тяжестью;

4) нарушения метаболизма 18-фтордезоксиглюкозы (18F-ФДГ) в головном мозге при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) встречаются часто, но этиоло-

гически неспецифичны [1, 3, 4, 14]. Хотя гипометаболизм ФДГ в коре головного мозга является наиболее часто наблюдаемой картиной, гиперметаболизм ФДГ может быть более показательным для активного и персистирующего нейровоспалительного процесса при соответствующем клиническом контексте [9, 16, 17, 41]. Необходимо провести клинические испытания, подтверждающие полезность ПЭТ-изображения 18F-ФДГ при аутоиммунном энцефалите, прежде чем внедрять его в клиническую практику [18];

5) клинически значимый ответ на иммунотерапию у пациентов с подозрением на аутоантитело-негативный психоз вероятного иммунного происхождения может служить косвенным доказательством основной иммунной дисрегуляции или аутоиммунитета [26]. Однако следует отметить, что задержка клинического ответа на иммунотерапию может ограничить его диагностическую пользу [1]. Тканевой анализ может быть использован для подтверждения диагноза серонегативного аутоиммунного энцефалита и облегчает начало иммунотерапии;

6) диагностическая польза биопсии мозга в целом ограничена, учитывая высокую чувствительность и специфичность последних иммунологических анализов, таких как клеточные анализы [9, 15]. Тем не менее, учитывая низкий процент осложнений [25], биопсия мозга может быть рассмотрена в отдельных случаях тяжёлого энцефалита предположительно аутоиммунного происхождения, несмотря на отрицательные результаты анализа ЦСЖ на аутоиммунитет, включая антитела к нейронам, для исключения альтернативных этиологий воспалительного субстрата, таких как инфекции, что может позволить раньше начать агрессивную иммуносупрессивную терапию [34, 42-45].

#### *Лечение*

Хотя аутоиммунный энцефалит часто бывает тяжёлым, а иногда и опасным для жизни, он во многих случаях обратим при своевременном лечении при использовании эффективной иммунной терапии. Рекомендации по лечению аутоиммунного энцефалита в настоящее время не подтверждены результатами клинических испытаний или данными системных обзоров, и основаны исключительно на мнении экспертов.

Внутривенные кортикостероиды, внутривенный иммуноглобулин и плазмаферез считаются терапией первой линии [1, 16, 34, 40]. Обычно рекомендуется не откладывать лечение иммунной терапией первой линии в ожидании подтверждения наличия нейрональных аутоантител в парной ЦСЖ / сыворотке крови при наличии серьёзных подозрений на наличие аутоиммунного энцефалита на основании типичных клинических проявлений и параклинических данных, указывающих на воспалительные процессы, например, плеоцитоз в ЦСЖ и/или воспалительные изменения после разумного исключения альтернативной этиологии.

Препараты второго ряда, включая ритуксимаб или циклофосфамид, рассматриваются для пациентов, у которых наблюдается неадекватный ответ на иммунную терапию первой линии или развивается рецидив, несмотря на соответствующую поддерживающую терапию [16]. Ритуксимаб в сочетании с циклофосфамидом может обеспечить большую терапевтическую эффективность при тяжёлых формах аутоиммунного энцефалита [15]. Тоцилизумаб и внутривенный метотрексат также могут быть эффективными при тяжёлых формах аутоиммунного энцефалита, не реагирующих на иммунотерапию второго ряда несмотря на отсутствие клинических рекомендаций, для профилактики рецидивов обычно назначается поддерживающая терапия в течение 1-2 лет [30, 34-38].

Варианты поддерживающей терапии включают ежемесячные инфузии иммуноглобулинов, высокодозную внутривенную пульс-терапию метилпреднизолоном, пероральный преднизон, а также стероидные препараты, такие как азатиоприн и микофенолат. Следует подчеркнуть, что курс восстановления обычно затягивается, и полное или почти полное восстановление может занять до 2 лет, несмотря на своевременное лечение соответствующими иммунными препаратами.

#### *Выводы*

Спектр аутоиммунных энцефалитов продолжает стремительно расширяться с ростом числа обнаруженных аутоантител к нейронам. Раннее распознавание и лечение имеют первостепенное значение для улучшения исходов и достижения полного выздоровления от этих тяжёлых, иногда угро-



жающих жизни патологических состояний. Ранняя диагностика, однако, может быть затруднена из-за гетерогенности клинических проявлений. Для этого требуется высокий

индекс клинической настороженности, особенно при наличии клинических красных флажков, указывающих на иммунное происхождение заболевания.

Литература:

1. Graus F., Titulaer M.J., Balu R., et al. A Clinical Approach to Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 391–404.
2. Dubey D., Pittock S.J., Kelly C.R., et al. Autoimmune Encephalitis Epidemiology and a Comparison to Infectious Encephalitis. *Ann. Neurol.* 2018; 83: 166–177.
3. Honnorat J., Joubert B. Movement disorders in autoimmune encephalitis and paraneoplastic neurological syndromes. *Rev. Neurol.* 2018; 174: 597–607.
4. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Роль окислительного стресса в патогенезе неврологических заболеваний. *Медицинская наука и образование Урала.* 2019; 20; 2 (98): 192–195.
5. Доян Ю.И., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Постникова Т.В., Кравченко А.В., Кустова Е.И. Случай геморрагического инсульта у пациентки, страдающей системной красной волчанкой. *Тюменский медицинский журнал.* 2016; 18 (4): 42–46.
6. Вербах Т.Э., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Остапчук Е.С. Аспергиллез головного мозга: трудности диагностики. Клинический случай. *Клиническая практика.* 2022; 13 (3): 39–43.
7. Burton A. How Do We Fix the Shortage of Neurologists? *Lancet Neurol.* 2018; 17: 502–503.
8. Venkatesan A., Michael B.D., Probasco J.C., Geocadin R.G., Solomon T. Acute encephalitis in immunocompetent adults. *Lancet* 2019; 393: 702–716.
9. Blattner M.S., de Bruin G.S., Bucelli R.C., Day G.S. Sleep Disturbances Are Common in Patients with Autoimmune Encephalitis. *J. Neurol.* 2019; 266: 1007–1015.
10. Prüss H. Postviral Autoimmune Encephalitis. *Curr. Opin. Neurol.* 2017; 30: 327–333.
11. Dalmau J., Geis C., Graus, F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. *Physiol. Rev.* 2017; 97: 839–887.
12. Fang B., McKeon A., Hinson S.R., et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a novel meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol.* 2016; 73: 1297.
13. Erickson M.A., Banks W.A. Age-associated changes in the immune system and blood–brain barrier functions. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 1632.
14. Pilli D., Zou A., Tea F., Dale R.C., Brilot F. Expanding role of T cells in human autoimmune diseases of the central nervous system. *Front. Immunol.* 2017; 8: 652.
15. Dalmau J., Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 840–851.
16. Sabater L., Titulaer M., Saiz A., Verschuuren J., Gure A.O., Graus F. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic lambert-eaton myasthenic syndrome. *Neurology.* 2007; 70: 924–928.
17. Skorstad G., Hestvik A.L.K., Vartdal F., Holmøy T. Cerebrospinal fluid T-cell responses against glutamic acid decarboxylase 65 in patients with stiff person syndrome. *J. Autoimmun.* 2009; 32: 24–32.
18. Lancaster E., Dalmau J. Neuronal autoantigens – pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat. Rev. Neurol.* 2012; 8:3 80–390.
19. Brouwer B., Biemond A. Les Affections parachymateuses du cervelet et leur signification du point de vue de l’anatomie et la physiologie de cet organe. 1938; 38: 691–757.
20. Pearce J.M.S. Paraneoplastic Limbic Encephalitis. *Eur. Neurol.* 2005; 53: 106–108.
21. Corsellis J.A., Goldberg G.J., Norton A.R. “Limbic Encephalitis” and Its Association with Carcinoma. *Brain.* 1968; 9: 481–496.
22. Кичерова О.А., Быченко С.М., Маркина О.Л., Калинова И.С. Карциноматоз мозговых оболочек: сложности дифференциальной диагностики и постановки клинического диагноза. *Медицинская наука и образование Урала.* 2009; 10; 2-1 (58): 60–61.
23. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Механизмы формирования патологического процесса при рассеянном склерозе и способы их коррекции. *Медицинская наука и образование Урала.* 2017; 18; 2 (90): 147–150.
24. Vincent A. John Newsom-Davis: Clinician-Scientist and so Much More. *Brain* 2011; 134: 3755–3774.
25. Lee S.K., Lee S.-T. The Laboratory Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. *J. Epilepsy Res.* 2016; 6: 45–50.
26. Furneaux H.F., Reich L., Posner J.B. Autoantibody synthesis in the central nervous system of patients with paraneoplastic syndromes. *Neurology.* 1990; 40: 1085.
27. Buckley C., Oger J., Clover L., et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 73–78.
28. Liguori R., Vincent A., Clover L., et al. Morvan’s syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain.* 2001; 124: 2417–2426.
29. Vitaliani R., Mason W., Ances B., Zwerdling T., Jiang Z., Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann. Neurol.* 2005; 58: 594–604.
30. Sansing L.H., Tüzün, E., Ko M.W., Baccon J., Lynch D.R., Dalmau J. A Patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2007; 3: 291–296.
31. Dalmau J., Tüzün E., Wu H., Masjuan J., et al. Paraneoplastic anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann. Neurol.* 2007; 61: 25–36.
32. Najjar S., Pearlman D., Devinsky O., Najjar A., Nadkarni S., Butler T., Zagzag D. Neuropsychiatric autoimmune encephalitis without VGKC-Complex, NMDAR, and GAD autoantibodies: case report and literature review. *Cogn. Behav. Neurol.* 2013; 26: 36–49.
33. Najjar S., Pearlman D., Zagzag D., Devinsky O. Spontaneously resolving seronegative autoimmune limbic encephalitis. *Cogn. Behav. Neurol.* 2011; 24: 99–105.
34. Armangue T., Moris G., Cantarin-Extremera V., et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology.* 2015; 85: 1736–1743.
35. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Кравцов Ю.И. Многообразие клинических проявлений рассеянного склероза (с анализом собственного клинического наблюдения). *Уральский медицинский журнал.* 2018; 11 (166): 38–42.

36. Бовт О.Н., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Случай геморрагического синдрома при остром лимфобластном лейкозе с тяжелым поражением ЦНС. *Академический журнал Западной Сибири*. 2016; 12 (2): 37-38.
37. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Доян Ю.И., Рейхерт Л.В. Патогенетические основы ремиелинизации при рассеянном склерозе. *Академический журнал Западной Сибири*. 2018; 14 (1): 47-48.
38. Armangue T., Moris G., Cantarín-Extremera V., et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology*. 2015; 85: 1736–1743.
39. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Прилепская О.А. Пропедевтика нервных болезней. *Учебник для студентов медицинских ВУЗов*. Тюмень, 2016.
40. Фоминых В.В., Фрей Е.А., Брылев Л.В., Гуляева Н.В. Аутоиммунные энцефалиты: болезнь XXI века на перекрестке неврологии и психиатрии. *Нейрохимия*. 2018; 4: 34-39.
41. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Кичерова К.П. Вред и польза окислительного стресса. *Медицинская наука и образование Урала*. 2019; 20; 4 (100): 193-196.
42. Давыдовская М.В., Бойко А.Н., Беяева И.А. и др. Аутоиммунные энцефалиты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 4; 15.
43. Васенина Е.Е., Левин О.С., Ганькина О.А., Чимагомедова А.Ш., Левиков Д.И. Аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 2: 34.
44. Кутько И.И., Гусова А.Б., Белозоров А.П. Аутоиммунные энцефалиты. Современные данные об этиологии, патогенезе, особенностях клиники, диагностики и лечения. *Новости медицины и фармации*. 2016; 6: 575.
45. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Демиелинизирующие заболевания: современные стратегии постановки диагноза достоверного рассеянного склероза (обзор литературы). *Медицинская наука и образование Урала*. 2019; 20; 4 (100): 186-192.

## MODERN VIEWS OF AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS

S.A. Sushkov<sup>1,2</sup>, O.M. Klimenko<sup>2</sup>, D.M. Khairetdinova<sup>2</sup>, A.V. Mokina<sup>2</sup>, O.S. Krymskaya<sup>1,3</sup>, Yu.I. Doyan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

<sup>2</sup>Clinical Hospital № 2, Tyumen, Russia

<sup>3</sup>City Polyclinic № 5, Tyumen, Russia

### Abstract:

The rapidly expanding spectrum of autoimmune encephalitis in the past fifteen years is largely due to the continued discovery of many neuronal autoantibodies. Diagnosis of autoimmune encephalitis is difficult due to the variability of clinical manifestations, the prevalence of psychiatric features that mimic primary psychiatric illnesses, the frequent absence of diagnostic abnormalities on conventional brain MRI, nonspecific EEG testing, and the absence of neuronal IgG autoantibodies in the blood or CSF in a subgroup of patients. Early recognition and treatment are paramount to improve outcomes and achieve full recovery).

**Keywords:** autoimmune encephalitis; encephalitis symptoms; anti-NMDA encephalitis; diagnosis of autoimmune encephalitis; treatment of autoimmune encephalitis

### Вклад авторов:

С.А. Сушков: разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста рукописи;  
О.М. Клименко: разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста рукописи;  
Д.М. Хайретдинова: написание и редактирование текста рукописи;  
А.В. Мокина: написание и редактирование текста рукописи;  
О.С. Крымская: написание и редактирование текста рукописи;  
Ю.И. Доян: написание и редактирование текста рукописи.

### Authors' contributions:

S.A. Sushkov: study design development, writing and editing the text of the manuscript;  
O.M. Klimenko: study design development, writing and editing the text of the manuscript;  
D.M. Khairetdinova: writing and editing the text of the manuscript;  
A.V. Mokina: writing and editing the text of the manuscript;  
O.S. Krymskaya: writing and editing the text of the manuscript;  
Yu.I. Doyan: writing and editing the text of the manuscript.

Финансирование: Данное исследование не имело финансовой поддержки.

Financing: The study was performed without external funding.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 17.03.2023. Принята к публикации / Accepted for publication: 16.04.2023.

Для цитирования: Сушков С.А., Клименко О.М., Хайретдинова Д.М., Мокина А.В., Крымская О.С., Доян Ю.И. Современное представление об аутоиммунном энцефалите. *Академический журнал Западной Сибири*. 2023; 19 (2): 3-9. DOI: 10.32878/sibir.23-19-02(99)-3-9

For citation: Sushkov S.A., Klimenko O.M., Khairetdinova D.M., Mokina A.V., Krymskaya O.S., Doyan Yu.I. Modern views of autoimmune encephalitis. *Academic Journal of West Siberia*. 2023; 19 (2): 3-9. (In Russ) DOI: 10.32878/sibir.23-19-02(99)-3-9

## **АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВЕРИФИЦИРОВАННЫХ СЛУЧАЕВ МИАСТЕНИИ В ЦЕНТРАЛЬНОМ КАЗАХСТАНЕ**

*М.А. Григолашвили, Н.А. Евстафьева, Ш.С. Муратбекова, М.Б. Бейсембаева,  
А.А. Серёгина, Ю.А. Приходченко, Д.Х. Насырова*

НАО «Медицинский Университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан

### **ANALYSIS OF INCIDENCE OF VERIFIED CASES OF MYASTHENIA IN CENTRAL KAZAKHSTAN**

*М.А. Grigolashvili, N.A. Evstaph'yeva, S.S. Muratbekova,  
M.B. Beusembaeva, A.A. Seryogina, Y.A. Prikhodchenko,  
D.H. Nassyrova*

Karaganda Medical University,  
Karaganda, Kazakhstan

Сведения об авторах:

Григолашвили Марина Арчиловна – к.м.н., профессор (ORCID iD: 0000-0001-6722-1762). Место работы и должность: заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии, психиатрии и реабилитологии НАО «Медицинский Университет Караганды». Адрес: Республика Казахстан, 100012, г. Караганда, ул. Гоголя, 40. Телефон: +7 (747) 250-22-88, электронная почта: Grigolashvili@qmu.kz

Евстафьева Наталья Александровна (ORCID iD: 0000-0002-4458-6424). Место работы и должность: заведующая неврологическим отделением КПП «Областная клиническая больница» Управления здравоохранения Карагандинской области. Адрес: Республика Казахстан, 100012, г. Караганда, ул. Ерубаева, 41/43. Электронная почта: kochkina.n72@mail.ru

Муратбекова Шынар Сабитовна (ORCID iD: 0000-0002-4657-4021). Место работы и должность: ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии, психиатрии и реабилитологии НАО «Медицинский университет Караганды». Адрес: Республика Казахстан, 100012, г. Караганда, ул. Гоголя, 40. Электронная почта: muratbekovas@qmu.kz

Бейсембаева Мира Байкызыровна – врач-невролог (ORCID iD: 0000-0001-5691-8804). Место работы и должность: ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии, психиатрии и реабилитологии НАО «Медицинский университет Караганды». Адрес: Республика Казахстан, 100012, г. Караганда, ул. Гоголя, 40. Электронная почта: beimb@mail.ru

Серёгина Алина Алексеевна – резидент-невролог 2 курса обучения НАО «Медицинский университет Караганды». Адрес: Республика Казахстан, 100012, г. Караганда, ул. Гоголя, 40. Телефон: +7 (707) 622-11-87, электронная почта: seryoginaaa@list.ru

Приходченко Юлия Алексеевна – резидент-невролог 2 курса обучения НАО «Медицинский университет Караганды». Адрес: Республика Казахстан, 100012, г. Караганда, ул. Гоголя, 40.

Насырова Диана Хамитовна – резидент-невролог 2 курса обучения НАО «Медицинский университет Караганды». Адрес: Республика Казахстан, 100012, г. Караганда, ул. Гоголя, 40.

Миастения – это хроническое аутоиммунное заболевание, которое проявляется синдромом патологической мышечной утомляемости. Эпидемиологические исследования показывают изменение в течение заболевания в связи с пандемией COVID-19. Цель исследования – анализ особенностей когорты пациентов с миастенией в Центральном Казахстане. Проведён ретроспективный анализ историй болезни 98 пациентов с миастенией, проходивших лечение в неврологических отделениях Карагандинской области (Центральный Казахстан) с января 2020 по декабрь 2022 года. Соотношение мужчин и женщин составило 1:2,2. У 46% пациентов дебют заболевания отмечен в возрасте от 18 до 39 лет. В дебюте заболевания глазная и генерализованная формы представлены в равном соотношении. Коморбидность преобладает у лиц пожилого возраста. Выявлены КТ-признаки тимомы у 23% пациентов. Отдельно обсуждён вопрос эффективности медикаментозного лечения у пациентов с миастенией, а также сравнение получаемой медикаментозной терапии в Карагандинской области с терапией за рубежом.

*Ключевые слова:* миастения гравис, нервно-мышечное заболевание, эпидемиология, COVID-19

Миастения – хроническое аутоиммунное заболевание, которое проявляется синдромом патологической мышечной утомляемости, ассоциированное с нарушением нервно-

мышечной передачи в ацетилхолиновых, никотиновых рецепторах поперечнополосатой мускулатуры.

В последние годы отмечается рост заболеваемости, а также увеличение количества больных разных возрастных категорий [1]. Это связано с улучшением диагностики и лечения миастении, а также увеличением продолжительности жизни больных. Однако растёт число больных с дебютом миастении в зрелом и пожилом возрасте [1]. Согласно исследованиям, заболеваемость миастенией в Европейских популяциях составляет около 30 на 1 млн населения ежегодно [2]. Показатели заболеваемости в пределах 15,5–36,6 на млн жителей были зарегистрированы в большом исследовании, проведённом в Китае [3]. Сообщается о широком диапазоне заболеваемости с оценкой примерно от 2,0 до 21,27 на 1 млн человек в год в Барселоне (Испания) [4].

По предварительным данным, коэффициент распространённости МГ в Казахстане оценивается в пределах от 0,5 до 5,0 на 100 000 населения [5]. Пациенты находятся под наблюдением через Электронный регистр диспансерного наблюдения, в котором за июль 2019 года зарегистрировано 1187 больных, выявлено увеличение больных на 24% в период с 2017 по 2019 год в городе Алматы [5]. Рост заболеваемости и отсутствие исчерпывающей информации о миастении в Казахстане побуждают к её дальнейшему изучению для повышения эффективности диагностики и лечения этой редкой патологии и оценки социально - экономических последствий.

*Цель:* анализ особенностей когорты пациентов с миастенией в Карагандинской области (Казахстан).

*Задачи:*

1. Определить основные клинико - эпидемиологические характеристики миастении в Карагандинской области.
2. Определить наличие и особенности сопутствующих заболеваний у больных миастенией.
3. Определить особенности течения, длительности заболевания.
4. Изучить особенности иммунологической и инструментальной диагностики миастении.
5. Провести сравнительный анализ оперативного вмешательства и его эффективности у больных с тимомой и гиперплазией тимуса.

6. Определить эффективность медикаментозного лечения у пациентов с миастенией, а также сравнить получаемую медикаментозную терапию в Карагандинской области с терапией зарубежом.

*Материалы и методы*

Проведён ретроспективный анализ историй болезни 98 пациентов с верифицированным диагнозом МГ, проходивших лечение с января 2020 по декабрь 2022 г. в неврологических отделениях Карагандинской области (Центральный Казахстан). Диагноз верифицирован с учётом жалоб, анамнеза, неврологического осмотра с проведением тестов на физическую нагрузку, фармакологического теста (положительной прозергиновой пробы), данных электронейромиографии по миастеническому протоколу, а также по результатам анализа на определение уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам. В исследование включены жители Карагандинской области (Центральный Казахстан). Проведён обзор литературы по ключевым словам «Миастения гравис» и «эпидемиология» по базам данных PubMed, Google Scholar.

*Гендерные особенности и возраст дебюта заболевания.* Миастения может поражать любую возрастную группу [6]. По данным Vern C Jueland Janice M Massey, среди пациентов с миастенией моложе 40 лет преобладают женщины в соотношении 7:3. В пятом десятилетии новые случаи миастении равномерно распределяются между мужчинами и женщинами. После 50 лет новые случаи несколько чаще встречаются у мужчин с соотношением 3:2 [7]. Имеются данные, что в европеоидной популяции наблюдается ранний пик заболеваемости миастенией во второй и третьей декадах жизни (с преобладанием лиц женского пола), а поздний пик – в шестой-восьмой декадах (преобладание мужчин) [8].

Среди исследованных пациентов с миастенией в Карагандинской области выявлено преобладание лиц женского пола более чем в два раза. Из 98-и пациентов мужчин 31,6% (n=31), женщин 68,4% (n=67). Соотношение мужчин и женщин составило 1:2,2.

По возрасту дебюта заболевания все пациенты были распределены на четыре подгруппы: 0-17 лет (n=6), 18-39 лет (n=45), 40-59 лет (n=32), 60 лет и старше (n=5) (табл.

1). Таким образом, большинство пациентов представлено в возрастной группе от 18 до 39 лет (n=45).

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту дебюта миастении в Центральном Казахстане

Возраст дебюта, лет	Пол				Всего	
	Мужчины		Женщины			
	n	%	n	%	n	%
0-17	1	17	5	83	6	6
18-39	11	24	34	76	45	46
40-59	12	37	20	63	32	33
60 и >	7	46	8	54	15	15

Максимальный возраст дебюта заболевания зафиксирован в возрасте 84 лет, минимальный – в 11 лет. Известно, что наиболее частый возраст начала – от 20 до 39 лет у женщин и от 50 до 70 лет у мужчин [5]. Однако во всех возрастных группах преобладают лица женского пола, но имеется тенденция к равномерному распределению у лиц пожилого возраста (8 женщин, 7 мужчин). По данным источников, заболеваемость миастенией снижается после 70 лет [9], что также выявлено в нашей работе.

*Миастения и сопутствующие заболевания*

В структуре коморбидных состояний у больных миастенией доминируют заболевания сердечно-сосудистой системы, болезни желудочно-кишечного тракта и аутоиммунный тиреоидит, что необходимо учитывать при подборе лечения. Согласно исследованию А.І. Calbus, аутоиммунный тиреоидит регистрировался у 45,7% больных глазной и у 20,9% генерализованной миастенией, что может свидетельствовать о системности аутоиммунных нарушений, причинно - следственные связи, которые требуют дальнейшего изучения [10]. К другим аутоиммунным заболеваниям, связанным с миастенией, относятся ревматоидный артрит, пернициозная анемия, системная красная волчанка, саркоидоз, полимиозит, болезнь Шегрена, язвенный колит. Важно регулярно проводить скрининг этих аутоиммунных заболеваний у пациентов с миастенией [9].

По нашим данным, сопутствующие заболевания отмечены у 77 пациентов (78,5%), из них более одной сопутствующей патоло-

гии выявлено у 40 больных. Выявлена чёткая статистически значимая зависимость между возрастом больных и наличием сопутствующих патологий.

Наиболее часто миастении сопутствовала артериальная гипертензия и другие заболевания сердечно-сосудистой системы (35% случаев), эндокринные расстройства, в том числе заболевания щитовидной железы – 13 случаев (табл. 2). Бронхолегочные заболевания у пациентов с миастенией сопутствовали в 10% случаев, патология желудочно-кишечного тракта у 12%, сахарный диабет 2 типа – у 17 больных. Сопутствующие аутоиммунные заболевания отмечены у 10, из них на учёте у эндокринолога с аутоиммунным тиреоидитом состоит 8 человек (7 женщин, 1 мужчина), двое пациентов страдают геморрагическим васкулитом. Фактически, аутоиммунный тиреоидит является наиболее связанной патологией с миастенией гравис. Эти две патологии имеют много общего, например, органоспецифичность с явным патогенным эффектом антител, патологические механизмы, такие как нарушение регуляции иммунной системы и влияние генетической предрасположенности [11].

Таблица 2

Структура сопутствующих заболеваний у пациентов с миастенией в Центральном Казахстане

Сопутствующие нозологии	Кол-во
Сердечно-сосудистые заболевания:	35,7% (n=35)
– артериальная гипертензия	32,6% (n=32)
– кардиомиопатии	5,1% (n=5)
– нарушения ритма	6,1% (n=6)
Эндокринологические заболевания:	13,2% (n=13)
– заболевания щитовидной железы	12,2% (n=12)
– сахарный диабет 2 типа	17,3% (n=17)
– микроаденома гипофиза	2% (n=2)
– жирение	2% (n=2)
Заболевания ЖКТ (ГЭРБ, хр. гастрит, ЯБ, панкреатит, холецистит)	12,2% (n=12)
Заболевания дыхательной системы:	10,2% (n=10)
– бронхиальная астма	3% (n=3)
– хронический бронхит, ХОБЛ	5,1% (n=5)
– бронхоэктатическая болезнь	2% (n=2)
Заболевания почек (хр. пиелонефрит)	5,1% (n=5)
Гинекологические заболевания (мастопатии, миома матки, эндометриоз)	5,1% (n=5)
Инфекционные заболевания (гепатит С, В, токсоплазмоз)	5,1% (n=5)
Болезни костно-суставной системы (ДОА)	3% (n=3)

Таблица 3

Случаи дебюта миастении после перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе в Центральном Казахстане

Показатель	Степень тяжести миастении		
	Лёгкая (n=1)	Средняя (n=1)	Тяжелая (n=1)
Пол	Женский	Мужской	Мужской
Время до дебюта миастении	2 года	3 месяца	1 год
Возраст на момент дебюта миастении, лет	29	66	58
Форма миастении в дебюте	Генерализованная	Генерализованная	Глазная
Антитела	Анти-AChR (+)	Анти-AChR (+)	Анти-AChR (+)

В нашей работе отмечено повышение количества сопутствующей соматической патологии (сердечно-сосудистые, бронхолегочные заболевания) и патологии опорно-двигательного аппарата у лиц пожилого возраста, что снижает диагностическую значимость отдельных клинических симптомов в практике врача и приводит к наслоению одних признаков на другие, затрудняя своевременную диагностику болезни.

*Влияние пандемии COVID-19 на когорту пациентов с миастенией в Карагандинской области.* В период пандемии COVID-19 всё чаще стали появляться сообщения о возникновении различных аутоиммунных заболеваний у пациентов после перенесённой вирусной инфекции, в том числе миастении. Согласно исследованиям, появление первых симптомов миастении после COVID-19 возможно через 10 дней – 8 недель [12]. Из 98 пациентов на момент исследования коронавирусной инфекцией различной степени тяжести переболели 24. У 3 человек дебют миастении зарегистрирован в различные (и более поздние) сроки в анамнезе – от 3 месяцев до 2 лет (табл. 4). Возникновение миастении не зависело от тяжести течения COVID-19.

COVID-19 был установлен у 21 пациента во время верифицированного диагноза миастении (все пациенты состояли на учёте с генерализованной формой заболевания). 12 случаев с лёгкой степенью тяжести COVID-19 получали амбулаторное лечение, 8 случаев средней и 1 пациент тяжелой степенью тяжести находились на стационарном лечении. Все пациенты вне зависимости от степени тяжести вирусного заболевания отмечали ухудшение состояния в виде нарастания общей слабости, утомляемости. Один пациент через 6 месяцев после перенесенной

COVID-19 вновь отмечал усиление слабости в конечностях, а также нарастание бульбарной симптоматики.

*Длительность заболевания.*

По продолжительности заболевания с момента выявления среди пациентов было обнаружено следующее соотношение: от 6 мес до 4 лет (n=47), от 4-10 лет (n=30), более 10 лет (n=21). Проведена корреляция с пациентами г. Ростов-на-Дону [13] (табл. 4).

Таблица 4

Сравнение длительности заболевания в Карагандинской области, в Ростове-на-Дону

Период	Карагандинская область	Ростов-на-Дону
От 6 мес до 4 лет	47	45
От 4 до 10 лет	30	21
Более 10 лет	21	33

Число пациентов со стажем заболевания от 6 месяцев до 4 лет примерно одинаково как в Карагандинской области, так и в Ростове-на-Дону. Несколько больше пациентов с продолжительностью заболевания от 4 до 10 лет в Карагандинской области, в Ростове-на-Дону преобладают пациенты, болеющие более 10 лет.

*Иммунологические данные.*

Причиной миастении являются аутоиммунные нарушения. Патогномонично выявление определенных антител к различным тканям. Антитела к рецептору ацетилхолина положительны у 90% пациентов с МГ. Разрушается постсинаптическая мембрана, так как аутоиммунный ответ направлен на ацетилхолиновые рецепторы [14].

В ходе исследования повышение антител к АХР было выявлено у 55% участников. У 98 исследованных пациентов были взяты

анализы на определение АТ к АХР, ввиду чего поделены на группы: в норме (n=16), показатели повышены (n=55), не было данных у (n=27).

Повышение концентрации антител к АХР определяется в сыворотке крови у 80–85% больных миастенией, что позволило использовать этот показатель в качестве важного диагностического критерия и привело к выделению серопозитивной и серонегативной миастении [15].

Отсутствие антител к АХР, выявляемых при иммунопреципитации, свидетельствует о сложности патогенеза миастении. Эти «анти-тело-отрицательные» формы отличаются от серопозитивных форм, которые имеют высокую частоту чистого поражения глаз, и от инфантильных форм, при которых регрессирует тимус. «Антител-отрицательная» миастения гравис может быть опосредована антителами, направленными против замыкательной пластинки [16]. Анти-AChR обнаружены у всех пациентов, связанных с анти-титином и -RyR1 у пациентов с тимомой [17].

#### *Формы миастении*

Выделяют несколько форм миастении: миастенические эпизоды, миастеническое состояние, прогрессирующая форма, злокачественная форма [18]. Среди исследованных пациентов злокачественная форма миастении зарегистрирована у 1 пациента, 60% составили пациенты с миастеническим состоянием, миастенические эпизоды зафиксированы у 10% больных, прогрессирующая форма у 16% исследуемых. По локализации выделяют ограниченные и генерализованные процессы. Среди исследованных 98 пациентов локальный процесс отмечается у 18% пациентов, генерализованный процесс составил 82%.

Слабость экстраокулярных мышц присутствует у 90% больных миастенией. В то время как анти-AChR обнаруживаются у большинства пациентов с генерализованной миастенией, у пациентов с глазной миастенией эти антитела практически не определяются. С другой стороны, эпидемиологические, клинические и иммуносерологические исследования показывают, что глазная миастения и генерализованная миастения представляют собой два отдельных заболевания. Обе формы миастении могут быть связаны с

другими аутоиммунными нарушениями с поражением глаз, например, такими как офтальмопатия аутоиммунного тиреоидита [19].

У исследованных пациентов только у одного с глазной формой миастении АТ к АХР были в пределах референсных значений, то есть необходим дополнительный дифференциальный диагноз с целью верификации этиологии данной офтальмопатии, у другого пациента напротив при наличии глазной формы миастении АТ к АХР были повышены. Остальные лица с нормальным уровнем АТ к АХР наблюдаются с генерализованной формой миастении.

Глазная форма миастении представляет собой вариант заболевания, который ограничивается глазными мышцами, но со временем часто становится генерализованной [20].

У большинства больных с МГ впервые проявляются глазные симптомы. Из них от 12 до 80% разовьется генерализованное заболевание, причем примерно в 90% случаев это происходит в течение 2-3 лет после постановки диагноза [21]. Большую часть пациентов составляют именно лица с генерализованной формой миастенией – 79%.

Для всех форм МГ заболеваемость глазной формой составляет от 0,04 до 5 на 100000 в год, а предполагаемая распространенность составляет от 0,5 до 12,5 на 100000 в год [22].

При оценке локализации первых симптомов миастении в дебюте заболевания, в сочетании или изолированно у 68 (87,1%) пациентов отмечались «глазные» симптомы в виде различных глазодвигательных нарушений и птоза. Для 16 (21,8%) пациентов первыми симптомами болезни стали бульбарные симптомы в виде дисфонии и дисфагии. Мышечное утомление в скелетной мускулатуре преимущественно в руках, мышцах шеи и нижних конечностях отмечались в дебюте миастении у 8 (10,2%) пациентов [6].

При сравнительном сопоставлении локализации и скорости развития симптомов в дебюте заболевания выявлено, что для больных с острым началом характерны в равной мере глазные и бульбарные симптомы по 45,5%. Наибольшее же количество первичных скелетно-мышечных расстройств –

17,8% отмечается у больных с хроническим дебютом миастении. Глазодвигательные нарушения и птоз развиваются примерно с одинаковой частотой как при подостром, так и при хроническом начале заболевания [23].

У 98 больных в дебюте отмечались следующие формы: бульбарная – 9%, глазная форма – 38%, краниальная форма – 5%, скелетная – 8%, генерализованная – 38%.

*ЭНМГ.* Обязательным для выявления нарушения нервно-мышечной передачи является проведение электронейромиографического исследования. Всем 98 пациентам с целью верификации диагноза проводилась электронейромиография; патогномичным для миастении является регистрация декремента амплитуды М-ответа более 10% при повторяющейся ритмической стимуляции нерва частотами 3 и 50 импульса в секунду.

*Проведение КТ средостения* (выявленное наличие тимомы, гиперплазии вилочковой железы) у больных с миастенией.

Отличительные черты миастении в сравнении с другими аутоиммунными заболеваниями нервной системы – это связь с вилочковой железой. Считается, что тимус играет роль в патогенезе миастении. Большинство пациентов с миастенией гравис и аутоантителами к АХР имеют аномалии тимуса. На сегодняшний день выделяют несколько значимых клинически форм патологии тимуса при миастении: тимома, гиперплазия и атрофия тимуса. Среди которых выявляют гиперплазию в 60-70% и тимому в 10-15% случаев [24, 25]. Пациентам с миастенией гравис, которым планируется оперативное вмешательство, необходимо проводить компьютерную томографию грудной клетки с контрастным усилением. Если миастения сопровождается тимомой, томография необходима для оценки массы переднего средостения и выявления возможных сосудистых инвазий.

Среди 98 пациентов с целью уточнения состояния вилочковой железы было проведено КТ органов грудной клетки и переднего средостения у 85 человек. Данные о наличии тимомы подтверждены у 23 (27%), гиперплазия вилочковой железы выявлена у 3 (4%), персистирующая вилочковая железа обнаружена у 7 (8%) пациентов. Тимома не обнаружена у 52 человек, что составляет 61% от всех обследованных пациентов.

*Консультация торакального хирурга, оперативное вмешательство и его эффективность.*

На решение о тимэктомии влияют пол, возраст пациента, наличие тимомы, тяжесть миастении, наличие антител к АХР или антител к MuSK, формирование серонегативной миастении [26].

Все наши пациенты с выявленной тимомой и гиперплазией вилочковой железы были проконсультированы торакальным хирургом. У 2 пациентов выявлен рецидив заболевания после оперативного вмешательства, в связи с чем, проведена повторная операция. Согласно исследованиям, клинический эффект тимэктомии обычно проявляется ретроспективно через несколько лет у части больных [27]. У 6 оперированных пациентов положительный эффект от проведенной терапии наблюдался в течение первых нескольких лет, однако спустя 3 года отмечалось ухудшение состояния в виде нарастания симптоматики. У 1 пациента наблюдалось ухудшение состояния через 2 года после оперативного вмешательства ввиду отмены препаратов.

Недавнее проспективное рандомизированное исследование с участием больных с генерализованной миастенией показало, что у лиц моложе 60 лет и с течением заболевания продолжительностью менее 3-5 лет может быть эффективна тимэктомия даже при отсутствии аномалии тимуса. У пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с миастенией без тимомы был продемонстрирован положительный эффект тимэктомии, в котором одна группа пациентов получала лечение преднизолоном с выполненной тимэктомией, в сравнении со второй группой, получавшей лечение монотерапией преднизолона [28] и его продлением на 2 года [29]. В результате был подтвержден положительный эффект тимэктомии на клиническое состояние пациентов с генерализованной миастенией гравис без тимомы. Такое преимущество было также недавно показано и у пожилых пациентов (старше 50 лет) с генерализованной миастенией без тимомы [30].

Полная ремиссия описывается в 10–20% случаев через 5 лет по сравнению с 30–60% при миастении без тимомы. Таким образом, тимома является плохим прогностическим



фактором из-за меньшего ответа на лечение и большей тяжести симптомов у пациентов [31-35].

Роль тимэктомии у пациентов с двойной серонегативной МГ ещё не до конца изучена. Однако большинство клиник рекомендуют в этих случаях тимэктомию. G.R. Guillermo и соавт. [36] сообщили, что в ретроспективном когортном исследовании случаи с положительным и отрицательным ответом на антитела к AChR имеют одинаковую частоту ответа в течение как минимум 3 лет наблюдения.

Существующие результаты в литературе не подтверждают пользу тимэктомии при миастении, связанной с антителами MuSK [37]. J.T. Gupthill и соавт. [38] сравнили послеоперационный статус 110 пациентов с MuSK-позитивной МГ, из которых 40 паци-

ентов перенесли тимэктомию, с оперированными 70 пациентами из их серии. В данном исследовании не исключалась возможная польза от тимэктомии, однако многие клиники у MuSK-положительных пациентов без тимома не рекомендуют тимэктомию. Медикаментозное лечение должно быть первым выбором в этих случаях.

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в целом тимэктомию не следует рекомендовать при МГ, связанной с антителами к MuSK. Однако, поскольку сообщалось, что у немногих пациентов с положительными антителами к MuSK наблюдается явное улучшение после тимэктомии, её можно рассматривать в единичных случаях с плохим контролем заболевания в других отношениях [39, 40].

Таблица 5

Распределение клинических, иммунологических и инструментальных характеристик миастении в зависимости от возраста дебюта заболевания в Центральном Казахстане

Показатель	1 группа (0-17 лет)	2 группа (18-39 лет)	3 группа (40-59 лет)	4 группа (60 лет и >)
Количество пациентов, n (%)	6 (6)	45 (46)	32 (33)	15 (15)
Пол, n (%)				
– женский	5 (5)	34 (35)	20 (20)	8 (8)
– мужской	1 (1)	11 (11)	12 (12)	7 (7)
Форма в дебюте, n (%)				
– глазная	1 (1)	14 (14)	15 (15)	8 (8)
– бульбарная	–	5 (5)	3 (3)	1 (1)
– краниальная	–	2 (2)	3 (3)	–
– скелетная	3 (3)	4 (4)	1 (1)	–
– генерализованная	2 (2)	20 (20)	10 (10)	6 (6)
Характер течения, n (%)				
– миастенические эпизоды	–	6 (6)	3 (3)	3 (3)
– миастеническое состояние	5 (5)	30 (31)	21 (21)	11 (11)
– прогрессирующая форма	2 (2)	8 (8)	6 (6)	1 (1)
– злокачественная форма	–	–	1 (1)	–
Антитела, n (%)				
Положительные	5 (4)	38 (26)	24 (16)	12 (9)
Серонегативные	1 (1)	4 (5)	7 (8)	2 (2)
Данные КТ ОГК, n (%)				
– тимома	1 (1)	14 (16)	5 (6)	3 (4)
– персистирующая вилочковая железа	–	6 (7)	1 (1)	–
– гиперплазия вилочковой железы	–	3(4)	–	–
– тимома нет	4 (5)	14 (16)	23 (27)	11 (13)

Некоторые авторы утверждают, что клинический ответ на тимэктомия проявляется лучше на ранней стадии заболевания. Это связано с лучшими показателями ремиссии при тимэктомии на ранней стадии, чем при поздней. Кроме того, частота ремиссий выше на ранних стадиях заболевания [25, 27]. Хотя ранняя тимэктомия не имеет доказанной пользы, в основном её рекомендуется выполнять в течение первых 3 лет заболевания [37, 41].

*Кризовое течение и декомпенсация состояния у пациентов с миастенией*

Все пациенты, имеющие в анамнезе кризовое течение, были поделены на 3 группы. 1 группа (n=13), у которых наблюдался миастенический криз, 2 группа, состоящая из 2 пациентов, которые в анамнезе имели холинергический криз, и 3 группа – смешанный криз (миастенический, холинергический) – 2 больных.

У 15-25% больных миастенический криз, обычно с выраженной дыхательной недостаточностью, возникает в течение первых 3-х лет. С годами миастенические жалобы уменьшаются, но заболевание характеризуется колебаниями ремиссий и рецидивов [42].

Обобщая вышеуказанные данные (гендерные различия, форму заболевания, данные серологических и инструментальных исследований), выявлено следующее распределение пациентов согласно дебюту заболевания (табл. 5).

Как было указано ранее, наибольшее количество пациентов представлено в возрастной группе от 18 до 39 лет (n=45), в которой лица женского пола преобладают в 3 раза (34:11), однако имеется тенденция к равномерному распределению возраста дебюта миастении в группе лиц пожилого возраста (8 женщин, 7 мужчин). В дебюте заболевания у пациентов выявлена одинаковая частота встречаемости глазной и генерализованной формы, реже начало миастении проявляется в виде бульбарной, краниальной, скелетной форм. Во всех возрастных группах преобладает характер течения заболевания в виде миастенического состояния. Соотношение серонегативной, серопозитивной формы миастении составляет 1:4. Среди всех групп на компьютерной томографии органов грудной

клетки и средостения преобладает наличие тимомы, гиперплазии и персистирующей вилочковой железы в возрастной категории от 18 до 39 лет.

Приём АХЭ-препаратов, степень компенсации двигательных нарушений (полная; достаточная; недостаточная (плохая), неполная компенсация)

Все пациенты были распределены на 5 групп, в зависимости от степени компенсации двигательных нарушений на фоне приема антихолинэстеразных препаратов (АХЭ-препаратов, пиридостигмина бромид): 1 группа с полной компенсацией – 4% больных; 2 группа (достаточная компенсация) – 9%; 3 группа (недостаточная (плохая) компенсация) – 31%; 4 группа (неполная компенсация) – 35%; 5 группа – 16% пациентов, у которых невозможно было оценить степень компенсации ввиду различных факторов. От оставшихся 3% больных нет данных по поводу приема терапии пиридостигмина бромидом.

Ингибиторы холинэстеразы, такие как пиридостигмина бромид (калимин), остаются препаратами первой линии для облегчения симптомов миастении [43, 44]. У обследованных нами 98 больных нет данных о приеме АХЭ-препаратов только у 3%, остальные пациенты принимают пиридостигмина бромид как препарат первой линии терапии.

Высокие дозы пероральных кортикостероидов, назначаемые в течение нескольких месяцев, а затем низкие дозы, часто в течение многих лет, являются иммунотерапией первой линии, рекомендуемой для пациентов, которые испытывают функционально ограничивающую глазную или генерализованную слабость и не могут быть адекватно улучшены ингибиторами АХЭ [45, 46, 47, 48].

Кортикостероиды являются наиболее эффективным средством для лечения миастении, но их применение скомпрометировано многочисленными побочными эффектами. Оптимальная дозировка кортикостероидов неизвестна, и мнения экспертов и исследования значительно различаются [49]. В международных согласованных рекомендациях предусмотрены варианты, которые либо начинаются с высокой дозы, либо с низкой дозы и постепенно увеличиваются до высо-

кой [24]. Кроме того, возможно, до 30% пациентов плохо реагируют на кортикостероиды из-за отсутствия улучшения или непереносимости [50, 51, 52]. Устойчивость к лечению, вероятно, больше зависит от индивидуальных различий в реакции на кортикостероиды, чем от тяжести заболевания [51, 52, 53, 54] и от сопутствующей патологии.

В ретроспективных исследованиях было показано, что глюкокортикостероиды (ГКС), такие как преднизон, преднизолон и метилпреднизолон, улучшают клинические симптомы в течение от нескольких недель до месяцев (обычно в течение 4–8 недель) примерно у 70–80% пациентов [37, 47, 55].

М. Venatar и соавт. сообщают о рандомизированном исследовании пациентов с глазной формой миастении, получавших одновременно пиридостигмина бромид и преднизолон, в котором были получены данные, что пиридостигмин сам по себе не может вызвать ремиссию заболевания [56].

Среди наших пациентов, проживающих в Карагандинской области, гормональную терапию (метипред, преднизолон) получали 53 пациента, из них 8 человек – преднизолон в таблетированной форме, 45 пациентов – метилпреднизолон. Оставшиеся 45 больных лечение ГКС не принимали.

Лечение преднизолоном приводило к значительному уменьшению мышечной утомляемости в течение двух-трех недель в ретроспективных исследованиях МГ [55, 57], а в Кокрейновском обзоре указывается на значительное краткосрочное улучшение миастении гравис при применении кортикостероидов [47]. Заметное улучшение или ремиссия были достигнуты у 80% пациентов с миастенией в одной большой серии со средним временем до заметного улучшения 3,1 месяца и средним временем до максимального улучшения между пятью и шестью месяцами [55]. Наиболее надёжные клинические ответы на кортикостероиды проявляются при ежедневном приеме высоких доз, которые постепенно снижаются.

Наиболее часто используемая иммуносупрессивная нестероидная терапия при миастении включает: азатиоприн (AZA), микофенолатамофетил (MMF), метотрексат (MTX), циклоспорин (CsA) и такролимус (TAC). Многие центры применяют цик-

лофосфамид (CYC) при тяжёлых формах (класс IV, основание МГ по американской классификации) [58] и ритуксимаб (RTX) в рефрактерных случаях или при миастении, связанной с мышечно-специфическими антителами к рецепторной тирозинкиназе (MuSK) [59, 60].

В группе наших пациентов в Карагандинской области с миастенией гравис цитостатическую терапию получал 1 пациент (азатиоприн) и 1 пациент – иммуноглобулин G (Октагам).

#### *Выводы*

1. Среди исследованных 98 пациентов с миастенией выявлено преобладание лиц женского пола более чем в два раза (мужчин 31,6%, женщин 68,4%). Соотношение мужчин и женщин составило 1:2,2. Не отмечен бимодальный характер дебюта заболевания, выявленный во многих исследованиях (нет преобладания лиц мужского пола в старшей возрастной группе), однако имеется тенденция к равномерному распределению у лиц пожилого возраста (8 женщин и 7 мужчин). Во всех возрастных группах преобладают лица женского пола. Дебют заболевания максимально отмечен в возрастной группе от 18 до 39 лет (n=45), в отличие от исследований других стран, в которых возраст начала заболевания у обоих полов увеличивается с возрастом, достигнув максимума между 60–80 годами. В возрастной группе «60 лет и старше» представлено лишь 15% всех пациентов.

2. Миастении чаще сопутствовали заболевания сердечно-сосудистой системы (35%), из которых преобладала гипертоническая болезнь, эндокринологические заболевания с преобладанием сахарного диабета 2 типа (17 пациентов). Наиболее связанная патология с миастенией гравис – аутоиммунный тиреоидит – зафиксирован у 8 пациентов (7 женщин и 1 мужчина). Из аутоиммунных ревматологических заболеваний двое пациентов страдают геморрагическим васкулитом (1 женщина, 1 мужчина). Не зарегистрированы такие аутоиммунные заболевания, связанные с миастенией, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, саркоидоз, полимиозит, болезнь Шегрена, язвенный колит. Отмечено повышение количества сопутствующей соматической патологии у лиц

пожилого возраста, что определяется в первую очередь возрастными инволютивными особенностями организма.

3. Согласно мировой статистике миастения чаще дебютирует в виде глазных, бульбарных симптомов, реже в виде скелетно-мышечных расстройств. Но со временем локальная форма преобразуется в генерализованную, что вероятно объясняет преобладание в численном соотношении именно генерализованной формы. У пациентов Карагандинской области в дебюте заболевания глазная и генерализованная формы представлены в равном соотношении.

4. Среди исследованных пациентов наибольшее число составили больные, продолжительность заболевания которых была от 6 месяцев до 4 лет. Титр антител различен у пациентов с глазной формой миастении: могут быть как в пределах референсных значений, так и повышены, в то время как в дру-

гих странах отмечено, что при глазной форме миастении антитела практически не определяются.

5. В исследуемой группе при проведении компьютерной томографии грудной клетки и переднего средостения тимомы была выявлена у 23 пациентов, персистирующая вилочковая железа – у 7, гиперплазия вилочковой железы выявлена у 3. У 52 человек данные за тимому не обнаружены. Прогноз у пациентов с тимомой продолжает ухудшаться в длительный срок, даже после удаления тимомы.

6. В сравнении с международными стандартами пациенты в Карагандинской области получают терапию пиридостигмина бромидом, глюкокортикостероидами, цитостатическую терапию получает 1 пациент, иммуноглобулин G получает 1 пациент, моноклональные антитела ни один из исследованных нами пациентов не получал.

#### Литература:

- Hellmann M.A., Mosberg-Galili R., Steiner I. Myasthenia gravis in the elderly. *J Neurol Sci.* 2013 Feb 15; 325 (1-2): 1-5.
- McGrogan A., Sneddon S., de Vries C.S. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology.* 2010; 34 (3): 171-183.
- Fang W., Li Y., Mo R., Wang J. Hospital and healthcare insurance system record-based epidemiological study of myasthenia gravis in southern and northern China. *Neurol Sci.* 2020 May; 41 (5): 1211-1223.
- Aragonès J.M., Bolibar I., Bonfill X. Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly. *Neurology.* 2003 Mar 25; 60 (6): 1024-1026.
- Bubuioc A.M., Kudebayeva A., Turuspekova S. The epidemiology of myasthenia gravis. *J Med Life.* 2021 Jan-Mar; 14 (1): 7-16.
- Nair A.G., Patil-Chhablani P., Venkatramani D.V., Gandhi R.A. Ocular myasthenia gravis: a review. *Indian J Ophthalmol.* 2014 Oct; 62 (10): 985-991.
- Juel V.C., Massey J.M. Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Nov 6; 2: 44.
- Lin C.W., Chen T.C., Jou J.R., Woung L.C. Update on ocular myasthenia gravis in Taiwan. *Taiwan J Ophthalmol.* 2018 Apr-Jun; 8 (2): 67-73.
- Thanvi B.R., Lo T.C. Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J.* 2004 Dec; 80 (950): 690-700.
- Кальбус А.И. Коморбидные состояния у больных миастенией. Актуальні проблеми с учасної медицини. *Вісник української медичної стоматологічної академії.* 2019; 1 (65).
- Lopomo A., Berrih-Aknin S. Autoimmune Thyroiditis and myasthenia gravis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017 Jul 13; 8: 169.
- Григолашвили М.А., Муратбекова Ш.С., Бейсембаева М.Б. и др. Новые случаи миастении гравис после перенесенной COVID-19: описание клинического слу-  
чая. *Современные проблемы науки и образования.* 2022; 3: 40-55. DOI: 10.17513/spno.31777
- Дрозд О.А. Изменение клинических и иммунологических характеристик у больных с генерализованной формой миастении на фоне применения плазмафереза и озонотерапии, кандидатская диссертация. Москва, 2019, 168 с.
- Ergüven S. Myasthenia gravis veotoimmunité. *Mikrobiyol Bul.* 1986 Apr; 20 (2): 105-108.
- Dedaev S.I. Antibodies to autoantigen targets in myasthenia and their value in clinical practice. *Neuromuscular Diseases. Moscow Myasthenia Center.* 2014; (2): 6-15
- Eymard B., Chillet P. Myasthénie autoimmune: données physiopathology quesré centes [Autoimmune myasthenia: recent physiopathological data]. *Presse Med. French.* 1997 May 31; 26 (18): 872-879.
- Garibaldi M., Fionda L., Vanoli F., Leonardi L., Loreti S., Bucci E. Muscle involvement in myasthenia gravis: expanding the clinical spectrum of myasthenia-myositis association from a large cohort of patients. *Autoimmun Rev.* 2020 Apr; 19 (4): 102498.
- РЦРЗ (Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК). Версия: Клинические протоколы МЗ РК – 2016. Категории МКБ: Myastheniagravis и другие нарушения нервно-мышечного синапса (G70).
- Bogdan I., Crisanda V. Ophthalmoplegia pseudo-internucleară din miastenia gravis [Pseudo-internuclear ophthalmoplegia in myasthenia gravis]. *Oftalmologia. Romanian.* 2011; 55 (3): 70-73.
- Fortin E., Cestari D.M., Weinberg D.H. Ocular myasthenia gravis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018 Nov; 29 (6): 477-484.
- Hehir M.K., Silvestri N.J. Generalized myasthenia gravis: classification, clinical presentation, natural history, and epidemiology. *Neurol Clin.* 2018 May; 36 (2): 253-260.
- Vaphiades M.S., Bhatti M.T., Lesser R.L. Ocular myasthenia gravis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012 Nov; 23 (6): 537-542.

23. Smith S.V., Lee A.G. Update on ocular myasthenia gravis. *Neurol Clin.* 2017 Feb; 35 (1): 115-123.
24. Sanders D.B., Wolfe G.I., Benatar M., Evoli A., Gilhus N.E. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology.* 2016 Jul 26; 87 (4): 419-425.
25. Silvestri N.J., Wolfe G.I. Myasthenia gravis. *Semin Neurol.* 2012 Jul; 32 (3): 215-226.
26. Hess N.R., Sarkaria I.S., Pennathur A., Levy R.M., Christie N.A., Luketich J.D. Minimally invasive versus open thymectomy: a systematic review of surgical techniques, patient demographics, and perioperative outcomes. *Ann Cardiothorac Surg.* 2016 Jan; 5 (1): 1-9.
27. Gronseth G.S., Barohn R.J. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000 Jul 12; 55 (1): 7-15.
28. Wolfe G.I., Kaminski H.J., Aban I.B., Minisman G., Kuo H.C., Marx A., Ströbel P. MGTX Study Group. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 2016 Aug 11; 375 (6): 511-522.
29. Wolfe G.I., Kaminski H.J., Aban I.B., Minisman G., Kuo H.C., Marx A. MGTX Study Group. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *Lancet Neurol.* 2019 Mar; 18 (3): 259-268.
30. Kim S.W., Choi Y.C., Kim S.M., Shim H.S., Shin H.Y. Effect of thymectomy in elderly patients with non-thymomatous generalized myasthenia gravis. *J Neurol.* 2019 Apr; 266 (4): 960-968.
31. Vachlas K., Zisis C., Rontogianni D., Tavernarakis A. Thymoma and myasthenia gravis: clinical aspects and prognosis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2012 Feb; 20 (1): 48-52.
32. Maggi G., Casadio C., Cavallo A., Cianci R. Thymectomy in myasthenia gravis. Results of 662 cases operated upon in 15 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1989; 3 (6): 504-509.
33. Lucchi M., Ricciardi R., Melfi F., Duranti L. Association of thymoma and myasthenia gravis: oncological and neurological results of the surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 May; 35 (5): 812-816.
34. Ito S., Fujita Y., Sasano H., Sobue K. Latent myasthenia gravis revealed by protracted postoperative effect of non-depolarizing neuromuscular blockade. *J Anesth.* 2012 Dec; 26 (6): 953-954.
35. Evoli A., Iorio R., Bartoccioni E. Overcoming challenges in the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016; 12 (2): 157-168.
36. Guillermo G.R., Téllez-Zenteno J.F., Weder-Cisneros N., Mimenza A. Response of thymectomy: clinical and pathological characteristics among seronegative and seropositive myasthenia gravis patients. *Acta Neurol Scand.* 2004 Mar; 109 (3): 217-221.
37. Skeie G.O., Apostolski S., Evoli A., Gilhus N.E., Illa I., Harms L. European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol.* 2010 Jul; 17 (7): 893-902.
38. Guptill J.T., Sanders D.B., Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve.* 2011 Jul; 44 (1): 36-40.
39. Evoli A., Tonali P.A., Padua L., Monaco M.L., Scuderi F. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain.* 2003 Oct; 126 (Pt 10): 2304-2311.
40. Sanders D.B., El-Salem K., Massey J.M., McConville J., Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology.* 2003 Jun 24; 60 (12): 1978-80.
41. Kumar V., Kaminski H.J. Treatment of myasthenia gravis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011 Feb; 11 (1): 89-96.
42. Meriggioli Matthew N. Myasthenia gravis: immunopathogenesis, diagnosis, and management. *Lifelong Learning in Neurology.* 2009; 15: 35-62.
43. Haines S.R., Thurtell M.J. Treatment of ocular myasthenia gravis. *Curr Treat Options Neurol.* 2012 Feb; 14 (1): 103-112.
44. Kerty E., Elsais A., Argov Z., Evoli A., Gilhus N.E. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol.* 2014 May; 21 (5): 687-693.
45. Bedlack R.S., Sanders D.B. Steroid treatment for myasthenia gravis: steroids have an important role. *Muscle Nerve.* 2002 Jan; 25 (1): 117-121.
46. Rivner M.H. Steroid treatment for myasthenia gravis: steroids are overutilized. *Muscle Nerve.* 2002 Jan; 25 (1): 115-117.
47. Schneider-Gold C., Gajdos P., Toyka K.V., Hohlfeld R.R. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18; 2005 (2): CD002828.
48. Hoffmann S., Kohler S., Ziegler A., Meisel A. Glucocorticoids in myasthenia gravis - if, when, how, and how much? *Acta Neurol Scand.* 2014 Oct; 130 (4): 211-221.
49. Gilhus N.E. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016 Dec 29; 375 (26): 2570-2581.
50. Evoli A., Batocchi A.P., Palmisani M.T., et al. Long-term results of corticosteroid therapy in patients with myasthenia gravis. *Eur Neurol.* 1992; 32: 37-43
51. Xie Y., Li H.F., Sun L., Kusner L.L., Wang S. The role of osteopontin and its gene on glucocorticoid response in myasthenia gravis. *Front Neurol.* 2017 May 31; 8: 230.
52. Xie Y., Meng Y., Li H.F., Hong Y., Sun L. GR gene polymorphism is associated with inter-subject variability in response to glucocorticoids in patients with myasthenia gravis. *Eur J Neurol.* 2016 Aug; 23 (8): 1372-1379.
53. Imai T., Suzuki S., Tsuda E., Nagane Y., Murai H. Oral corticosteroid therapy and present disease status in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2015 May; 51 (5): 692-696.
54. Quax R.A., Manenschijn L., Koper J.W., Hazes J.M. Glucocorticoid sensitivity in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2013 Nov; 9 (11): 670-686.
55. Pascuzzi R.M., Coslett H.B., Johns T.R. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol.* 1984 Mar; 15 (3): 291-298.
56. Benatar M., McDermott M.P., Sanders D.B., Wolfe G.I., Barohn R.J. Muscle Study Group (MSG). Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthenia (EPITOME): A randomized, controlled trial. *Muscle Nerve.* 2016 Mar; 53 (3): 363-369.
57. Johns T.R. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 1987; 505: 568-583.
58. Jaretzki A. 3<sup>rd</sup>, Barohn R.J., Ernstoff R.M., Kaminski H.J., Keeseey J.C. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task force of the medical scientific advisory board of the myasthenia gravis

- foundation of America. *Neurology*. 2000 Jul 12; 55 (1): 16-23.
59. Beecher G., Anderson D., Siddiqi Z.A. Rituximab in refractory myasthenia gravis: Extended prospective study results. *Muscle Nerve*. 2018 Sep; 58 (3): 452-455.
60. Hehir M.K., Hobson-Webb L.D., Benatar M., Barnett C. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. *Neurology*. 2017 Sep 5; 89 (10): 1069-1077.

## ANALYSIS OF INCIDENCE OF VERIFIED CASES OF MYASTHENIA IN CENTRAL KAZAKHSTAN

M.A. Grigolashvili, N.A. Evstaph'yeva, S.S. Muratbekova,  
M.B. Beysembaeva, A.A. Seryogina, Y.A. Prikhodchenko,  
D.H. Nassyrova

Karaganda Medical University,  
Karaganda, Kazakhstan

### Abstract:

Myasthenia gravis is a chronic autoimmune disease that manifests itself as a syndrome of pathological muscle fatigue. Epidemiological studies show a change in the course of the disease due to the COVID-19 pandemic. The aim of the study is to analyze the characteristics of the cohort of patients with myasthenia gravis in Central Kazakhstan. A retrospective analysis of case histories of 98 patients with myasthenia gravis treated from January 2020 to December 2022 in the neurological departments of Karaganda region (Central Kazakhstan) was carried out. The ratio of men and women was 1:2.2. 46% of patients had onset of the disease aged 18 to 39 years. In the debut of disease, the ocular and generalized forms are presented in an equal ratio. Comorbidity prevails in the elderly. CT-signs of thymoma were detected in 23% of patients. The issue of the effectiveness of drug treatment in patients with myasthenia gravis was discussed separately, as well as the comparison of the received drug therapy in the Karaganda region with therapy abroad.

*Keywords:* myasthenia gravis, neuromuscular disease, epidemiology, COVID-19

### Вклад авторов:

M.A. Григолашвили: разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста рукописи;  
H.A. Евстафьева: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание и редактирование текста рукописи;  
Ш.С. Муратбекова: анализ полученных данных, написание и редактирование текста рукописи;  
M.B. Бейсембаева: разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста рукописи;  
A.A. Серёгина: анализ полученных данных;  
Ю.А. Приходченко: анализ полученных данных;  
Д.Х. Насырова: анализ полученных данных.

### Authors' contributions:

M.A. Grigolashvili: study design development, analysis of the obtained data, writing and editing the text of the manuscript;  
N.A. Evstaph'yeva: study design development, analysis of the obtained data, writing and editing the text of the manuscript;  
S.S. Muratbekova: analysis of the obtained data, writing and editing the text of the manuscript;  
M.B. Beysembaeva: study design development, analysis of the obtained data, writing and editing the text of the manuscript;  
A.A. Seryogina: analysis of the obtained data;  
Y.A. Prikhodchenko: analysis of the obtained data;  
D.H. Nassyrova: analysis of the obtained data.

Финансирование: Данное исследование не имело финансовой поддержки.

Financing: The study was performed without external funding.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 29.04.2023. Принята к публикации / Accepted for publication: 20.05.2023.

Для цитирования: Григолашвили М.А., Евстафьева Н.А., Муратбекова Ш.С., Бейсембаева М.Б., Серёгина А.А., Приходченко Ю.А., Насырова Д.Х. Анализ заболеваемости верифицированных случаев миастении в Центральном Казахстане. *Академический журнал Западной Сибири*. 2023; 19 (2): 10-21.  
DOI: 10.32878/sibir.23-19-02(99)-10-21

For citation: Grigolashvili M.A., Evstaph'yeva N.A., Muratbekova S.S., Beysembaeva M.B., Seryogina A.A., Prikhodchenko Y.A., Nassyrova D.H. Analysis of incidence of verified cases of myasthenia in Central Kazakhstan. *Academic Journal of West Siberia*. 2023; 19 (2): 10-21. (In Russ)  
DOI: 10.32878/sibir.23-19-02(99)-10-21

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ В УСЛОВИЯХ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ

С.С.-Х. Гаиров, Д.П. Воробьев, Е.В. Захарчук

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Тюмень, Россия  
ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2», г. Тюмень, Россия

### SOME ASPECTS OF TRAUMATIC BRAIN INJURY IN COMBAT CONDITIONS

S.S. Gaibov, D.P. Vorobjov, E.V. Zaharchyk

Tyumen state Medical University, Tyumen, Russia  
Regional Clinical Hospital №2, Tyumen, Russia

Сведения об авторах:

Гаиров Сайди Саит-Хусейнович – к.м.н. (SPIN-код: 4193-2273; AuthorID: 775592; ORCID iD: 0000-0002-5554-4588). Место работы и должность: доцент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; врач-нейрохирург ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2». Адрес: Россия, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75. Электронная почта: s-stavros@mail.ru

Воробьев Дмитрий Петрович – к.м.н. (SPIN-код: 9738-2219; AuthorID: 290896; ORCID iD: 0000-0003-4967-6047). Место работы и должность: доцент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; врач-нейрохирург ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2». Адрес: Россия, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75.

Захарчук Екатерина Владимировна – врач-нейрохирург (SPIN-код: 2595-5224; AuthorID: 1034679; ORCID iD: 0000-0002-1317-5219). Место работы и должность: ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; врач-нейрохирург ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2». Адрес: Россия, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75.

В настоящее время проблема боевой ЧМТ становится одной из актуальных проблем отечественного здравоохранения. Особенности патогенеза, клинической картины, диагностики лечения травматических поражений нервной системы, делают востребованными работы, посвященные данной тематике не только нейрохирургам, но и врачам других специальностей.

*Ключевые слова:* черепно-мозговая травма, боевая травма, травма головы

Проблема черепно-мозговой травмы (ЧМТ) является одной из трудных задач здравоохранения. Учитывая распространённость, тяжесть медицинских и экономических последствий ЧМТ имеет огромное социальное значение.

Несмотря на быстрый прогресс в развитии вооружений, инновации в методах ведения боя, растущую тенденцию к применению «беспилотных» боевых машин, количество пострадавших в военных конфликтах остаётся очень высоким. По данным Военно-медицинской академии г. Санкт-Петербурга, число раненых, получивших повреждения от боеприпасов взрывного действия, растёт от войны к войне, составляя приблизительно в среднем 25%. Распространённость ЧМТ среди них также является высокой. По данным Центра мониторинга здоровья вооруженных

сил США в период с 2000-2016 гг. ЧМТ была выявлена у 375230 военнослужащих [1].

*Цель работы:* провести анализ литературы и представить наиболее характерные особенности эпидемиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики и общих принципов лечения ЧМТ в условиях боевых действий.

*Материал и методы*

Проведён анализ доступной литературы по данным PubMed и eLibrary с использованием ключевых слов «traumatic brain injury», «head trauma», «combat trauma», «wartime injury», «черепно-мозговая травма». В найденных публикациях проанализированы сведения об особенностях эпидемиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики и общих принципов лечения ЧМТ в условиях боевых действий.

### *Обсуждение*

Военная ЧМТ привлекла внимание медицинской общественности в период Первой мировой войны. В 1915 г. появились первые публикации с описанием симптомов поражения ЦНС, теории их патогенеза и предложением термина «контузия» [3].

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) – повреждения черепа, головного мозга, мозговых оболочек, сосудов и черепно-мозговых нервов сопровождающиеся клинической симптоматикой и в большинстве случаев морфологическими изменениями. ЧМТ определяется как вызванное травмой структурное повреждение головного мозга или физиологическое нарушение нормальной функции головного мозга в результате воздействия внешней силы. Пациенты с ЧМТ могут демонстрировать сочетание симптомов и признаков, включая периоды потери или изменения уровня сознания и амнезии, а также неврологический дефицит и/или внутричерепные поражения при визуализации [4].

По данным периода Великой Отечественной войны, огнестрельные травмы черепа и головного мозга составили 6-7% от всех огнестрельных травм, а в вооружённых конфликтах последних десятилетий на Северном Кавказе частота их возросла до 20%. Несмотря на быстрые достижения в области вооружения, инновации в методах ведения боя и растущую тенденцию к беспилотной войне, нельзя отрицать, что сокращение числа раненых солдат не равно уменьшению процента военнослужащих, страдающих ЧМТ. На самом деле, распространённость ЧМТ в современных военных операциях точно не определена и по некоторым данным достигает 15,2–22,8% [5, 6]. Примерно 75% из них могут классифицированы как лёгкие [7].

В отдельных работах приводятся более высокие цифры. Так, Т. Taielian и L.H. Jaусох показали, что ЧМТ среди военных встречается у 82,5% среди пострадавших [8] и до 56% могут быть связаны с воздействием взрывной волны [9]. Наиболее распространёнными типами военной ЧМТ является баллистическая травма, вызванная мгновенным воздействием высокой энергии ранящего снаряда, которая сопровождается разрушением структур

нервной системы, а также взрывная травма, воздействие, которой обусловлено формированием большого градиента давления и деформацией черепа [10, 11, 12].

Пулевые ранения, детонация взрывчатых веществ и связанные с этим обрушение конструкций и разлет осколков – наиболее частые причины ЧМТ в боевых условиях. По разным оценкам они достигают 20% от всех причин ЧМТ. Важнейшим поражающим фактором взрыва является волна избыточного давления, которая возникает при этом. Ее воздействие на нервную систему приводит к изменениям, которые по своим патоморфологическим характеристикам похожи на диффузное аксональное повреждение [5].

Механизм повреждения ЦНС взрывной волной до конца не ясен. Остаётся непонятным, происходит ли избирательное воздействие взрывной волны на конкретные области мозга или это воздействие связано с влиянием на пучки белого вещества [13]. В основе современной теории травматического поражения нервной системы, лежит концепция первичных и вторичных повреждений. Первичные повреждения возникают результате непосредственного воздействия механической энергии. Вторичные повреждения – возникают вследствие сложных и многообразных механизмов, которые «включаются» в момент травмы. При воздействии внешнего травмирующего фактора возникают контактные повреждения черепа, его оболочек, сосудов головного мозга и его вещества. При травме высоких скоростей (автоаварии, падение с высоты) возникают линейные и угловые ускорения головы, происходят смещение и ротация мозга в полости черепа, полусферий мозга относительно его оси, кавитационные процессы, что также приводит к первичному повреждению головного мозга. В зависимости от особенностей биомеханики травмы выделяют локальные и диффузные повреждения мозга. Локальные повреждения, как правило, возникают в результате прямого воздействия травмирующей силы или в результате контрудара. Диффузные повреждения мозга, среди которых выделяют диффузное аксональное и диффузное сосудистое повреждения, возникают в результате ротационных механизмов. Чаще всего при



ЧМТ наблюдают сочетание как локальных, так и диффузных повреждений головного мозга. При первичном повреждении происходит нарушение структуры нейронов и глияльных клеток, образуются синаптические разрывы, возникает тромбоз сосудов и нарушается целостность сосудистой стенки. Вокруг очага первичного повреждения формируется перифокальная зона, в которой клетки сохраняют свою жизнеспособность, но становятся крайне чувствительными к малейшим изменениям доставки кислорода и питательных веществ. Вследствие сложных и многообразных патофизиологических механизмов, которые индуцируются в момент травмы и развиваются с течением времени, возникают вторичные повреждения мозга. В ответ на первичное механическое повреждение в веществе мозга возникает патологический процесс, являющийся эволюционно выработанной воспалительной реакцией [14, 15, 16]. В связи с этим предупреждение и своевременная коррекция факторов вторичного повреждения мозга являются важнейшей задачей лечения пострадавших с тяжелой ЧМТ.

Травмы головы, вызванные проникновением пули, сильным ударом или ударной волной от взрывоопасного оружия, являются основными причинами военной черепно-мозговой травмы. Боевые травмы черепа и головного мозга составляют огнестрельные травмы (пулевые, осколочные ранения, МБР, взрывные травмы), неогнестрельные травмы (открытые и закрытые механические травмы, неогнестрельные ранения) и их различные сочетания.

Классическая клиническая картина ЧМТ зависит от тяжести травмы и её анатомических вариантов и складывается из общемозговых, оболочечных, очаговых, полушарных симптомов и стволовой дисфункции, что и определяет состояние больных.

Ранняя диагностика даже самой легкой ЧМТ важна для военных. С одной стороны, существующие исследования подтвердили патологическую и молекулярную основу ЧМТ, которая обеспечивает потенциальные терапевтические мишени. С другой стороны, военная ЧМТ может привести к ряду неоптимистичных последствий, включая расстройства самочувствия, когнитивные нару-

шения, нарушения внимания и даже суицидальные попытки [17]. Проведенные исследования В.В. Лебедева и Л.Д. Буковникова позволили заметить, что диффузные ушибы полушарий мозга, возникающие вследствие удара головой о твёрдый неподвижный предмет, отличаются преобладанием общемозговой и стволовой клинической картины над очаговой полушарной симптоматикой с крайне тяжёлым течением травмы. С другой стороны, конвекситальные ушибы полушарий мозга, являющиеся следствием удара тупым предметом по голове, характеризуются доминирующей очаговой полушарной симптоматикой над умеренно выраженными общемозговыми расстройствами с благоприятным исходом. Наиболее тяжёлым клиническим течением с некоторым углублением очаговых расстройств на фоне волнообразно изменяющихся общемозговых симптомов характеризуются полно-базальные ушибы больших полушарий, которые связаны с механизмом противоудара, локализуются преимущественно в лобных или височных долях. Очаговая симптоматика характерна для поражения соответствующих долей и структур головного мозга. В неврологическом контузионном синдроме сочетаются органические и функциональные нарушения. Органические проявления в виде недостаточности черепной иннервации, пирамидной симптоматики (изменение сухожильных рефлексов, парезы и параличи), мозжечковые расстройства, эпилептические приступы [18, 19].

ЧМТ также может снизить качество жизни ветеранов и оказать серьёзное влияние на их социальные функции. Соккрытие лёгкой ЧМТ, непредсказуемость патологических изменений и задержка посттравматической оценки являются основными факторами, ограничивающими раннюю диагностику военной ЧМТ [20, 21].

Показания очевидцев и самоотчёты пострадавших являются единственными доступными инструментами для диагностики ЧМТ в критических ситуациях, когда на месте нет специалистов. Однако, к сожалению, клиницисты часто теряют доступ к этим двум аспектам информации за короткий период времени, особенно в условиях боевых действий.

Военная ЧМТ характеризуется типовыми морфологическими изменениями, которые возникают и при «невоенной» ЧМТ. Их можно диагностировать с помощью традиционных методов визуализации, таких как компьютерная томография и магнитно-резонансная томография [22, 23, 24]. Ожидается, что клинические шкалы и методы нейровизуализации предоставят ценные данные для диагностики военной ЧМТ. Хотя нейропсихиатрические симптомы относительно сложны, у большинства солдат с острой ЧМТ имеется преходящая или стойкая мозговая дисфункция, поэтому ШКГ можно использовать для первоначального определения тяжести ЧМТ [25].

Лечение и реабилитация пациентов с ЧМТ требует значительных финансовых затрат и имеет важные социальные последствия [26, 27]. В некоторых работах отмечено, что ЧМТ сама по себе, независимо от её

механизма, является основной причиной, которая влияет на неблагоприятный исход [28, 29]. Для успешного лечения пациентов с ЧМТ полученной в боевых условиях необходимо использовать мультидисциплинарный подход, ориентированный на различные состояния, возникающие у пострадавших [30, 31].

#### Заключение

На сегодняшний день проблема боевой ЧМТ становится одной из актуальных проблем отечественного здравоохранения. Особенности патогенеза, клинической картины, диагностики лечения травматических поражений нервной системы, делают востребованными работы, посвященные данной тематике не только нейрохирургам, но и врачам других специальностей.

#### Литература:

1. US Department of Defense. DoD TBI worldwide numbers. <http://dvbic.dcoe.mil/dod-worldwide-numbers-tbi>. Accessed October 9, 2016.
2. Management of Concussion / mTBI Working Group. VA/DoD. Clinical Practice Guideline for Management of Concussion / Mild Traumatic Brain Injury. Washington, DC: US Department of Veterans Affairs, US Department of Defense; 2016.
3. Bagalman E. Traumatic Brain Injury Among Veterans. Washington, DC: Congressional Research Service; 2013.
4. Сирко А.Г. Результаты хирургического лечения боевых огнестрельных черепно-мозговых ранений. *Медицина неотложных состояний*. 2017; 87 (8): 80-86.
5. Elder G.A., Mitsis E.M., Ahlers S.T., Cristian A. Blast-induced mild traumatic brain injury. *Psychiatr Clin North Am*. 2010; 33 (4): 757-781.
6. Schmid K.E., Tortella F.C. The diagnosis of traumatic brain injury on the battlefield. *Front Neurol*. 2012; 3: 90.
7. Owens B.D., Kragh J.F., Wenke J.C., Macaitis J., Wade C.E., Holcomb J.B. Combat wounds in Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom. *J Trauma*. 2008; 64 (2): 295-299.
8. Taiehan T., Jaycox L.H. Invisible Wounds of War: Psychological and Cognitive Injuries, Their Consequences, and Services to Assist Recovery. Santa Monica, CA: RAND Corp; 2008.
9. Sayer N.A., Chiro C.E., Sigford B., Scott S., Clothier B., Pickett T., Lew H.L. Characteristics and rehabilitation outcomes among patients with blast and other injuries sustained during the Global War on Terror. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008; 89 (1): 163-70.
10. Ponsford J., Draper K., Schönberger M. Functional outcome 10 years after traumatic brain injury: its relationship with demographic, injury severity, and cognitive and emotional status. *J Int Neuropsychol Soc*. 2008; 14 (2): 233-242.
11. Busch R.M., McBride A., Curtiss G., Vanderploeg R.D. The components of executive functioning in traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2005; 27 (8): 1022-1032.
12. Dinkel J., Drier A., Khalilzadeh O. Long-term white matter changes after severe traumatic brain injury: a 5-year prospective cohort. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014; 35 (1): 23-29.
13. Moore D.F., Jaffee M.S. Military traumatic brain injury and blast. *Neuro Rehabilitation*. 2010; 26 (3): 179-181.
14. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Роль окислительного стресса в патогенезе неврологических заболеваний. *Медицинская наука и образование Урала*. 2019; 20 (2-98): 192-195.
15. Доян Ю.И., Сидорова Ю.К., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Биохимический и клинический взгляд на нейротрофический фактор мозга (BDNF). *Медицинская наука и образование Урала*. 2018; 19 (1-93): 165-169.
16. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Кичерова К.П. Вред и польза окислительного стресса. *Медицинская наука и образование Урала*. 2019; 20 (4-100): 193-196.
17. Isaacson B.M., Weeks S.R., Pasquina P.F., Webster J.B., Beck J.P., Bloebaum R.D. The road to recovery and rehabilitation for injured service members with limb loss: a focus on Iraq and Afghanistan. *US Army Med Dep J*. 2010; 4: 31-36.
18. Сирко А.Г. Огнестрельные ранения черепа и головного мозга во время вооруженного конфликта на востоке Украины. Сообщение 1. Клинические и структурно-функциональные особенности. *Украинский нейрохирургический журнал*. 2015; 2: 40-45.
19. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Прилепская О.А. Пропедевтика нервных болезней. *Учебник для студентов медицинских вузов*. Тюмень. 2016.
20. Переходов С.Н., Зуев В.К., Фокин Ю.Н., Курицын А.Н. Опыт организации хирургической помощи в

- вооруженном конфликте. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2011; 4: 36-41.
21. Рейхерт Л.И., Кичерова О.А., Ахметьянов М.А. Связанное со здоровьем качество жизни в неврологической практике / в кн. «Качество жизни» в клинической практике / Коллективная монография. Под редакцией проф. П.Б. Зотова. Тюмень: Вектор Бук, 2022. ISBN 978-5-91409-565-6. С. 68-86.
22. Shenton M.E., Namoda H.M., Schneiderman J.S. A review of magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging findings in mild traumatic brain injury. *Brain Imaging Behav.* 2012;6(2):137-192.
23. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Бовт О.Н. Дифференциальная диагностика спонтанных внутричерепных кровоизлияний у молодых. *Медицинская наука и образование Урала*. 2021; 22 (1-105): 83-86.
24. Гаиров С. С.-Х., Воробьев Д.П., Захарчук Е.В., Кичерова О.А., Закревская Н.В. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2018; 4 (58): 61-64.
25. Palacios E.M., Sala-Llonch R., Junque C. Long-term declarative memory deficits in diffuse TBI: correlations with cortical thickness, white matter integrity and hippocampal volume. *Cortex*. 2013; 49 (3): 646-657.
26. Zhang J.K., Botterbush K.S., Bagdady K., Lei C.H., Mercier P., Mattei T.A. Blast-Related Traumatic Brain Injuries Secondary to Thermobaric Explosives: Implications for the War in Ukraine. *World Neurosurg.* 2022; 167: 176-183.e4.
27. Рейхерт Л.И., Остапчук Е.С., Кичерова О.А., Скорикова В.Г., Зуева Т.В. Сравнительный анализ отдаленных результатов консервативного и хирургического лечения пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием. *Научный форум. Сибирь*. 2018; 4 (2): 95-98.
28. Mac Donald C.L., Johnson A.M., Wierzechowski L., Kassner E., Stewart T., Nelson E.C., Werner N.J., Zonies D., Oh J., Fang R., Brody D.L. Prospectively assessed clinical outcomes in concussive blast vs nonblast traumatic brain injury among evacuated US military personnel. *JAMA Neurol.* 2014; 71 (8): 994-1002.
29. Кабаллеро Кастельянос А.Д., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Современные представления о посттравматическом менингите: обзор литературы. *Академический журнал Западной Сибири*. 2020; 16 (1): 26.
30. Рейхерт Л.И., Остапчук Е.С., Кичерова О.А., Доян Ю.И., Граф Л.В., Муратова Л.Х. Сравнительный анализ прогностической значимости факторов неблагоприятного исхода субарахноидального кровоизлияния. *Научный форум. Сибирь*. 2021; 7 (1): 16-17.
31. French L.M. Military traumatic brain injury: an examination of important differences. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1208: 38-45.

## SOME ASPECTS OF TRAUMATIC BRAIN INJURY IN COMBAT CONDITIONS

S.S. Gaibov<sup>1,2</sup>, D.P. Vorobjov<sup>1,2</sup>,  
E.V. Zaharchyk<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Tyumen state Medical University, Tyumen, Russia  
<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital №2, Tyumen, Russia

### Abstract:

To date, the problem of combat TBI is becoming one of the urgent problems of domestic health care. Peculiarities of pathogenesis, clinical picture, diagnostics of treatment of traumatic lesions of the nervous system make the works devoted to this topic in demand not only for neurosurgeons, but also for doctors of other specialties.

*Keywords:* traumatic brain injury, head trauma, combat trauma

### Вклад авторов:

С.С.-Х. Гаиров: разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста рукописи;  
Д.П. Воробьев: написание и редактирование текста рукописи;  
Е.В. Захарчук: написание и редактирование текста рукописи.

### Authors' contributions:

S.S. Gaibov: study design development, writing and editing the text of the manuscript;  
D.P. Vorobjov: writing and editing the text of the manuscript;  
E.V. Zaharchyk: writing and editing the text of the manuscript.

Финансирование: Данное исследование не имело финансовой поддержки.

Financing: The study was performed without external funding.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 27.04.2023. Принята к публикации / Accepted for publication: 16.05.2023.

Для цитирования: Гаиров С.С.-Х., Воробьев Д.П., Захарчук Е.В. Некоторые аспекты черепно-мозговой травмы в условиях боевых действий. *Академический журнал Западной Сибири*. 2023; 19 (2): 22-26.  
DOI: 10.32878/sibir.23-19-02(99)-22-26

For citation: Gaibov S.S., Vorobjov D.P., Zaharchyk E.V. Some aspects of traumatic brain injury in combat conditions. *Academic Journal of West Siberia*. 2023; 19 (2): 22-26. (In Russ) DOI: 10.32878/sibir.23-19-02(99)-22-26

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМАТИКУ КЛАССИФИКАЦИИ И ВЕРИФИКАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

*М.Б. Бейсембаева, М.А. Григолашвили, А.А. Гуреев, И.Ф. Рустамбек*

НАО «Медицинский Университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан

### A CONTEMPORARY PERSPECTIVE ON THE ISSUES OF CLASSIFICATION AND VERIFICATION OF CHRONIC TRAUMATIC ENCEPHALOPATHY

*M.B. Beysembaeva, M.A. Grigolashvili,  
A.A. Gureev, I.F. Rustambek*

Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

#### Сведения об авторах:

Бейсембаева Мира Байконыровна – врач-невролог (ORCID iD: 0000-0001-5691-8804). Место работы и должность: ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии, психиатрии и реабилитологии НАО «Медицинский университет Караганды». Адрес: Республика Казахстан, 100012, г. Караганда, ул. Гоголя, 40. Телефон: +7 (701) 523-87-28, электронная почта: beimb@mail.ru

Григолашвили Марина Арчиловна – к.м.н., профессор (ORCID iD: 0000-0001-6722-1762). Место работы и должность: заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии, психиатрии и реабилитологии НАО «Медицинский Университет Караганды». Адрес: Республика Казахстан, 100012, г. Караганда, ул. Гоголя, 40. Телефон: +7 (747) 250-22-88, электронная почта: Grigolashvili@qmu.kz.

Гуреев Александр Александрович – резидент-невролог 2 курса обучения НАО «Медицинский университет Караганды», Республика Казахстан, 100012, г. Караганда, ул. Гоголя, 40. Телефон: +7 (747) 817-20-26, электронная почта: dex10010@gmail.com

Рустамбек Ибрахим Фархадулы – резидент-невролог 2 курса обучения НАО «Медицинский университет Караганды». Адрес: Республика Казахстан, 100012, г. Караганда, ул. Гоголя, 40. Телефон: +7 (775) 263-13-43, электронная почта: ibrahim.rustambek@mail.ru

Представлен обзор о хронической посттравматической энцефалопатии. Обсуждаются вопросы классификации, стадирования и диагностики. Отмечена сложность соотношения клинических проявлений и характера травмы как их причины. С учетом полученной информации авторами предложены варианты опросника и диагностического поиска для пациентов с сомнительным диагнозом травматической болезни головного мозга. Данная статья предлагает объективные критерии верификации данного диагноза.

*Ключевые слова:* черепно-мозговая травма, хроническая травматическая энцефалопатия, нейродегенерация, таупатия

Черепно-мозговая травма – это приобретенное повреждение головного мозга в результате воздействия внешней механической силы, которое может привести к временному или постоянному нарушению функции головного мозга [1]. Последствия ЧМТ – эволюционно предопределенный и генетически закрепленный комплекс процессов, развивающихся в ответ на повреждение головного мозга и его покровов. К последствиям также относятся стойкие нарушения анатомической целостности головного мозга, его оболочек и костей черепа, возникшие в результате ЧМТ. Наряду с анатомическими повреждениями (дефекты черепа, очаги размозжения, интракраниальные гематомы), нейротравма запускает среди ряда других два противоположно

направленных процесса: дистрофически-деструктивный и регенераторно-репаративный, которые на протяжении многих месяцев и лет протекают параллельно с постоянным или переменным преобладанием одного из них, определяя, в конечном итоге, наличие или отсутствие тех или иных последствий повреждения головного мозга [2].

Значительную роль в патогенезе ТБГМ играет тау-белок, который принадлежит к группе белков, ассоциированных с микротрубочками. Альтернативный сплайсинг гена МАРТ порождает в организме человека шесть известных изоформ белка. Белок часто встречается в нейронах центральной нервной системы, и редко – в других местах, однако слабо экспрессируется в астроцитах и олиго-

дендропитах ЦНС. Например, при болезни Альцгеймера и некоторых других нейродегенеративных заболеваниях избыточно фосфорилированный тау-белок образует нейрофибрилярные клубки, прекращая стабилизировать микротрубочки, в результате чего нарушается внутриклеточный транспорт [3, 4].

Актуальность изучения травматической болезни головного мозга не вызывает сомнений, о чём свидетельствуют многочисленные исследования и ежедневная клиническая практика. Согласно публикуемым данным, в 2016 году общее количество людей, пострадавших вследствие ЧМТ, в мире составило более 27,1 млн случаев. Общемировой стандартизированный показатель по возрасту составил 369 случаев на 100 тыс. населения. Отмечается значительное превалирование стандартизированного показателя по возрасту в странах Центральной Европы, Восточной Европы и Центральной Азии. Заболеваемость в ряде регионов была значительно выше. В частности, в Республике Казахстан в 2016 году заболеваемость ТБГМ составила 609 случаев на 100 тысяч населения, а именно 108784, что практически в 1,6 раз выше общемирового показателя. При этом, отмечается тенденция к её увеличению: относительно 1990 года данный показатель возрос на 9,8%. Самый высокий показатель заболеваемости зафиксирован в Центральной Европе: 857 случаев на 100 тыс. населения [5].

ЧМТ останется одной из трех основных причин смерти и инвалидности, связанных с травмами, до 2030 года. От ЧМТ значительно чаще страдают люди молодого возраста, что приводит к длительной инвалидности, что так же сказывается на экономической составляющей. В целом, данное заболевание обходится мировой экономике примерно в 400 миллиардов долларов США в год. Из всех распространённых неврологических расстройств ЧМТ встречается чаще всего и представляет собой существенное бремя для общественного здравоохранения [6, 7, 8].

Изучение последствий ЧМТ важно и для Карагандинской области, так как значительная часть населения трудится на горнодобывающих шахтах, где сохраняется высокий уровень травматизации. Таким образом, тема представляет теоретический и практический интересы, так как травматическая болезнь го-

ловного мозга характеризуется распространённостью среди активных возрастных групп в социальном и трудовом отношении. В течение последних нескольких десятков лет отмечается нарастание заболеваемости.

*Цель:* обзор данных литературы о современных принципах классификации, верификации диагноза хронической травматической энцефалопатии с целью определения необходимых критериев диагностики, обобщения и составление опросника на основе собранных данных.

#### *Материалы и методы*

Для данной работы были отобраны публикации по заболеваемости, классификации и верификации травматической болезни головного мозга, полученные из открытых баз данных PubMed, Medline, NCBI, Центра по изучению травматической энцефалопатии при медицинской школе Бостонского университета.

#### *Результаты*

Статистика. Во всём мире на долю легкой ЧМТ приходится 81%, средней – 11%, тяжелой – 8% от всех зарегистрированных случаев ЧМТ. Многие случаи легкой степени поражения не распознаются медицинскими работниками или не сообщаются самими пациентами (описываются термином “тихой эпидемии”), что значительной степени снижают эпидемиологические показатели [9].

Возрастные категории подверженные ЧМТ разнятся, причём как молодые, так и пожилые люди подвергаются высокому риску ЧМТ, а падения являются наиболее частым механизмом травм у детей в возрасте 0–4 лет и пожилых людей [10, 11, 12, 13].

Как указано выше, важной проблемой остаётся травма на производстве, так как ведёт к потере рабочей единицы и к затратам со стороны работодателя. Для большей наглядности приводим данные по США, ввиду отсутствия данных по Казахстану. Основные причины смерти от ЧМТ на рабочем месте в США: автотранспортные средства (31%); падения (29%); нападения и насильственные действия (20%); контакт с предметами / оборудованием (18%). Показатели летальности в 15 раз выше у мужчин по сравнению с женщинами [14].

Важно отметить, что в Казахстане основными профессиями с высоким риском трав-

матизации являются горнодобывающая промышленность, металлургия и строительство. Ввиду отсутствия данных по Казахстану взяты данные по другим странам: в отраслевом анализе за один год, проведённом по данным NEISS-Work за 2007 г., была дана следующая стратификация случаев ЧМТ среди профессиональных групп: сельское хозяйство, лесное хозяйство, рыболовство и охота – 5%, транспортировка и складирование – 8%, искусство, развлечения и отдых – 3%, строительство – 12%, услуги по размещению и питанию – 8%, государственное управление – 5%, розничная торговля – 11%, здравоохранение и социальная помощь – 11%, оптовая торговля – 3%, производство – 8%, образовательные услуги – 5%, другие службы (кроме публичного администратора) – 2%, профессиональные и деловые услуги – 5%, финансовая деятельность – 2%, другой – 3%, неизвестно – 9% [15].

Появляется все больше эпидемиологических данных о том, что черепно-мозговая травма средней или тяжёлой степени (ЧМТ) является важным фактором риска нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера (БА) [16-18] и болезнь Паркинсона (БП) [19-38]. Относительно меньшее количество исследований оценивают связь конкретно между лёгкой ЧМТ и нейродегенеративными заболеваниями, и поэтому эта связь не так хорошо установлена [21, 22, 23]. В отдельных работах после отчёта о серии вскрытий профессиональных игроков в американский футбол с хронической травматической энцефалопатией (ХТЭ) [24, 25] обсуждаются вопросы по выявлению потенциальной связи между лёгкой ЧМТ и нейродегенеративными заболеваниями, включая ТБГМ.

#### *Проблематика*

В настоящее время нет чёткого набора критериев для диагностики ТБГМ при жизни. Однако разумно задаться вопросом, существуют ли специфические функциональные дефициты у живого человека, которому позже был поставлен посмертный диагноз ТБГМ. Как и при многих других нейродегенеративных состояниях, при которых заболевание подтверждается после смерти, попытки приписать ТБГМ определённый набор симптомов были затруднены из-за обязательного ретроспективного дизайна исследований и сбивающего с толку наличия сопутствующей

нейродегенеративной патологии, которая особенно распространена в пожилом возрасте у группы с более поздней стадией ТБГМ. Тем не менее, существуют убедительные доказательства связи ТБГМ с нейропсихологическими симптомами, основанные на исследованиях людей с «чистой» ТБГМ [26].

#### *Обзор вариантов классификации*

В 2013 г. Центром по изучению травматической энцефалопатии при медицинской школе Бостонского университета, было проведено исследование, опубликовано Ann C. McKee и соавт. [27]. Данное исследование было выполнено с целью стадирования посттравматической энцефалопатии. В рамках данной работы, были всесторонне исследованы 85 образцов головного мозга бывших спортсменов, ветеранов вооружённых сил и гражданских лиц с повторяющимися лёгкими черепно-мозговыми травмами в анамнезе; восемнадцать дополнительных образцов головного мозга от когнитивно-интактных людей без ЧМТ в анамнезе. Образцы были получены при содействии Банка мозга Центра болезни Альцгеймера Бостонского университета.

Стоит отметить, что патологоанатомические изменения при ТБГМ являются характерными и их легко отличить от других схожих патологий, включая болезнь Альцгеймера [28, 29]. Данные патологоанатомические признаки ТБГМ включают генерализованную атрофию коры головного мозга, медиальной височной доли, промежуточного мозга и сосочковых тел с увеличенными желудочками; прозрачная перегородка часто имеет фенестрации. Данной патологии характерны обширные p-TAU-иммунореактивные нейрофибриллярные астроцитарные клубки в лобной и височной отделах коры, особенно данные нейрофибриллярные белки локализованы вокруг мелких сосудов головного мозга и на глубине их мозговых борозд. Обширные p-TAU-иммунореактивные нейрофибриллярные клубки визуализируются так же в лимбической системе, промежуточном мозге и ядрах ствола мозга. Выявляется обширная дегенерация аксонов и пучков волокон белого вещества, в большинстве случаев откладывается так же TAR (transactiveresponse) ДНК-связывающий белок 43 (TDP-43), иммунореактивные интранейрональные в виде внутриглиальных включений, на фоне которых

развиваются нейриты. При этом обращает на себя внимание относительное отсутствие отложений в ткани  $\beta$ -амилоидного пептида [27].

Классификация, предложенная McKee и соавт. представляет собой разделение течения заболевания на 4 стадии:

Стадия I: Бессимптомная или умеренная потеря памяти и депрессивные симптомы. Патологоанатомически был выявлен нормальный вес мозга. Очаги периваскулярного накопления р-ТАУ, а также нейрофибрилярные и астроцитарные клубки, вовлекающие глубины борозд и обычно поражающие верхнюю и дорсолатеральную лобную кору.

Стадия II: Симптомы включают эмоциональные вспышки и тяжёлую депрессию. Вес мозга на данной стадии сохранялся нормальным. Выявлялись множественные очаги р-ТАУ в глубине борозд с локализованным распространением от эпицентров к поверхностным слоям прилегающей коры.

Стадия III: Когнитивный дефицит, включая потерю памяти и нарушение работоспособности. На данном этапе выявлялось умеренное снижение массы мозга. Лёгкая церебральная атрофия с расширением боковых и третьего желудочков. Выявлялась умеренная депигментация черной субстанции. Атрофия сосочковых тел и таламуса. Широ-

ко распространённой была патология р-ТАУ в лобной, островковой, височной и теменной долях коры. Патологии нейрофибрилл выявлялись в миндалинах, гиппокампе и энторинальной коре гиппокампа.

Стадия IV: Прогрессирующее нарушение вербального взаимодействия, психотические симптомы, глубокий когнитивный дефицит и двигательные нарушения. Выявлялось выраженное снижение массы головного мозга, выраженная атрофия коры головного мозга медиальной части височной доли, таламуса, гипоталамуса и сосочковых тел. Выявлялась также тяжёлая р-ТАУ патология, поражающая большинство областей коры головного мозга. Тяжёлая патология р-ТАУ выявлялась в промежуточном мозге, базальных ганглиях, стволе головного мозга, очаги скопления р-ТАУ находились даже в спинном мозге. Так же снижалось количество функционирующих аксонов белого вещества головного мозга.

Следующий вариант классификации предложен в 2013 году [30]. В ней рассмотрены вопросы определения посттравматической энцефалопатии, в числе прочего была предложена классификация, оценивающая вероятность посттравматической энцефалопатии как причины имеющихся у пациента симптомов. Результат указан в табл. 1.

Таблица 1

Диагностические критерии ХТЭ (Jordan B.D., 2013)

Показатель	Определение	Клинический пример
Определённый случай ТБГМ	Любой неврологический процесс, соответствующий клинической картине ТБГМ, наряду с патологическим подтверждением (таупатия $\pm$ диффузное отложение амилоида $\pm$ отложение TDP-43)	Когнитивные, поведенческие и/или двигательные нарушения.
Наиболее вероятный случай ТБГМ	Любой неврологический процесс, характеризующийся двумя или более из следующих состояний: когнитивным и/или поведенческим нарушением; дисфункция мозжечка; пирамидные или экстрапирамидные синдромы; клинически отличается от любого известного патологического процесса и соответствует клиническому описанию СТЕ.	Когнитивные нарушения и Экстрапирамидные синдромы, свидетельствующие о паркинсонизме. Ассоциированная дисфункция мозжечка, несовместимая с паркинсонизмом.
Менее вероятный случай ТБГМ	Любой неврологический процесс, который соответствует клиническому описанию посттравматической энцефалопатии, но потенциально может быть объяснен другими известными неврологическими расстройствами	Болезнь Альцгеймера или другая первичная деменция Болезнь Паркинсона Первичная дегенерация мозжечка Синдром Вернике–Корсакова Боковой амиотрофический склероз
Маловероятно ТБГМ	Любой неврологический процесс, который не соответствует клиническому описанию посттравматической энцефалопатии и может быть объяснен патофизиологическим процессом, не связанным с травмой головного мозга	Цереброваскулярное заболевание Рассеянный склероз Новообразование головного мозга Другие наследственные неврологические расстройства

С данной целью приводятся общепринятые характеристики ТБГМ:

*Поведенческие и психиатрические особенности:* агрессия и/или возбуждение, апатия, импульсивность, депрессия, заблуждения (такие как паранойя), склонность к самоубийству.

*Когнитивные особенности:* нарушение внимания и концентрации, проблемы с памятью, исполнительная дисфункция, слабоумие, визуально-пространственные трудности, нарушение речи.

*Моторные синдромы:* дизартрия, включая сканирующую речь, спастичность, атаксия, включая координацию, паркинсонизм, включая тремор, нарушение походки, заболевание двигательных нейронов (возможно).

В данной работе также, предлагается выделить четыре фенотипов.

*NFT - Нейрофибриллярные клубки*

Фенотип I: характеризуется редкими скоплениями нейрофибриллярных белков и нейритными нитями в коре головного мозга и стволе головного мозга, но без вовлечения подкорковых ядер (базальных ганглиев) и мозжечка. Отсутствие диффузных амилоидных бляшек в коре головного мозга.

Фенотип II: Редкие или частые скопления нейрофибриллярных белков и нейритные нити в коре головного мозга и стволе головного мозга с такой же патологией в подкорковых ядрах (базальных ганглиях) и мозжечке или без нее. Диффузные амилоидные бляшки в коре головного мозга.

Фенотип III: преобладают изменения ствола головного мозга: умеренные или частые NFT и нейритные нити в ядрах ствола головного мозга, отсутствуют или редкие скопления нейрофибриллярных белков и нейритные нити в коре головного мозга, подкорковых ядрах (базальных ганглиях) и мозжечке. Отсутствие диффузных амилоидных бляшек в коре головного мозга.

Фенотип IV: Начальная стадия: отсутствие или редкие скопления нейрофибриллярных белков и наличие нейритных нитей в коре головного мозга, стволе головного мозга и подкорковых ядрах (базальных ганглиях). Никакого поражения мозжечка не наблюдается. Отсутствие диффузных амилоидных бляшек в коре головного мозга.

В учении о последствиях ЧМТ Л.Б. Лихтермана [2] так же отмечается проблематика современной классификации последствий черепных травм, таким образом, данная работа заключает, что системная классификация последствий ЧМТ ещё не создана. По данной классификации последствия ЧМТ разделены на 3 большие категории: тканевые, ликвородинамические и сосудистые. Они в свою очередь разделены на подкатегории. Среди представленных вариантов наиболее близким к ХТЭ является посттравматическая атрофия головного мозга.

В 2014 г. Р.Н. Montenegro с коллегами предложили классифицировать признаки ТБГМ как «синдром травматической энцефалопатии» (ХТЭ) с подтипами настроения, поведения, когнитивных функций и движений [31]. На основании обзора авторы предложили диагностические критерии ХТЭ с использованием только тех клинических признаков и симптомов, которые присутствовали в более чем 70% зарегистрированных случаев ХТЭ, требующих повторной травмы головы, персистенции симптомов более 1 года и отсутствия другого неврологического расстройства, которое в противном случае могло бы объяснить для симптомов. Кроме того, по крайней мере, 1 основной клинический признак (когнитивное, поведенческое или расстройство настроения) и 2 поддерживающих признака (импульсивность, тревога, апатия, паранойя, суицидальные наклонности, головная боль, моторные симптомы, прогрессирующее снижение или отсроченное начало) требуется для диагностики ХТЭ. К определению было добавлено несколько модификаторов, включая поведенческий вариант или вариант настроения, когнитивный вариант, смешанный вариант или слабоумие ХТЭ; прогрессирующее течение, стабильное течение или неизвестное, или непоследовательное течение. Критерии стремились установить вероятность ХТЭ (основное патологическое изменение) на основе соответствия критериям ХТЭ и наличия или отсутствия положительных биомаркеров (включая данные магнитно-резонансной томографии или позитронно-эмиссионной томографии и изменения спинномозговой жидкости). Эти критерии ХТЭ не предназначались для диагностики ХТЭ, а скорее для облегчения её исследования.



Критерии, предложенные Р.Н. Montenegro, затем были адаптированы для исследования UNITE [32] в котором предлагается применять критерии Р.Н. Montenegro в отношении основных и вспомогательных клинических признаков, а также модификаторов подтипа и течения. Исследование UNITE ограничено предвзятостью, ретроспективной клинической оценкой и отсутствием контрольной популяции, и поэтому не может говорить о специфике патологических признаков ТБГМ при наличии клинически значимого заболевания. Более позднее уточнение критериев ХТЭ оказалось полезным в клинических исследованиях [33, 34], но оказалось более точным для исключения диагноза ХТЭ, чем для положительной идентификации ХТЭ по данным исследования J. Mez и соавт. [35, 39, 40, 42].

В ходе изучения публикаций, историй болезни пациентов, они выделили 2 группы критериев А и В, включающих в себя различные нарушения в эмоциональной сфере, поведенческие изменения и двигательные нарушения. Таким образом, данные критерии могут послужить базисным ориентиром в постановке диагноза: для верификации посттравматической энцефалопатии должен со-

блюдаться, по крайней мере, 1 критерий из группы «А» и минимум 5 критериев из группы «В» [31].

Учитывая вышеизложенные варианты классификаций, первоначальный клинический подход к пациенту с нейрокогнитивными проблемами и возможной хронической травматической энцефалопатией может выглядеть следующим образом (рис. 1) [36, 37].

Опросник для оценки вероятности наличия ТБГМ, как отправной точки для более углубленного исследования пациентов предложен [38]. Максимальное значение по данному опроснику – 12, минимальное – 0 баллов. Люди, которые сообщают об отсутствии событий ЧМТ в части I, считаются отрицательными, и их не просят заполнять части II или III. Часть II представляет собой перечень когнитивных, физических, эмоциональных и поведенческих симптомов, которые можно использовать для характеристики преходящих или хронических симптомов после черепно-мозговой травмы. Часть III предназначена для того, чтобы помочь прояснить связь сообщаемых симптомов с предшествующей травмой головного мозга.

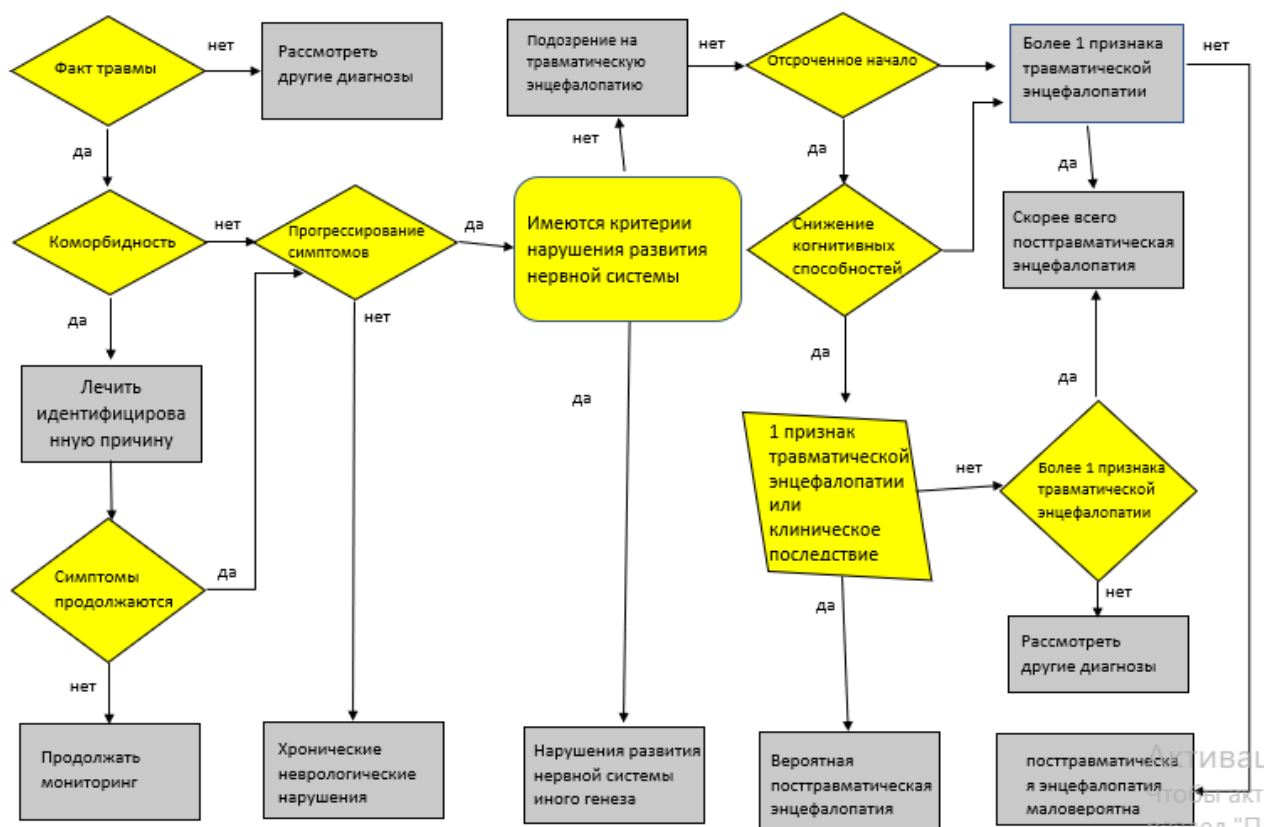


Рис. 1

Опросник для оценки вероятности наличия ТБГМ

*Часть I*

Укажите, как часто происходили следующие события:		Отметьте количество событий, которые происходили с вами:			
		Когда-нибудь теряли сознание? (*1)		Ощущение дезориентировки, растерянности после травмы (*1)	
Как часто вы получали травмы головы (x2)	Количество эпизодов	Количество эпизодов	Время наиболее длительного периода?	Количество эпизодов	Время наиболее длительного периода?
В ДТП					
В спорте					
В результате нападения или ограбления					
Падение с высоты					

*Часть II*

Как часто Вы отмечали данные проявления за последний месяц?	Всегда (1)	Часто (0,5)	Иногда (0,2)	Никогда (0)	Затрудняюсь ответить
Эпизоды двоения в глазах и/или нечеткого зрения					
Нарушение координации движений					
Затруднение концентрации внимания					
Совершение необдуманных, импульсивных поступков					

*Часть III*

Можете ли Вы самостоятельно ...?	Справляюсь (0)	Справляюсь, но с трудом (0,2)	Справляюсь с посторонней помощью (0,5)	Не справляюсь (1)
Одеваться				
Есть				
Принимать ванну				
Ходить в туалет				
Ходить в магазин				
Готовить				

*Часть III*

	Да (*0,5)	Нет (1)	Не знаю (0)
Приходилось ли когда-нибудь принимать психотропные препараты			
Переносили ли Вы инфекционные болезни головного мозга в прошлом (менингиты, энцефалиты, энцефаломиелиты)?			

*Примечание:* 9–12 баллов – вероятно ТБГМ; 5–9 баллов – ТБГМ маловероятна; 0–5 баллов – продолжить диагностический поиск.

В нем запрашивается возраст на момент первого и самого последнего удара по голове, приведшего к изменению психического состояния, а также наличие других состояний здоровья, которые могут способствовать или объяснять симптомы, о которых сообщает человек, включая использование определенных

лекарств, задержки развития или неврологические состояния.

Данный опросник может стать клинически значимым инструментом, который можно использовать для документирования ЧМТ и/или для выявления возможной ТБГМ. Когда части I, II и III используются как часть клинической оценки, можно сделать вывод о

том, в какой степени текущие симптомы человека связаны с ЧМТ в анамнезе [38].

#### Заключение

Проблема последствий ЧМТ остаётся недостаточно изученным. Требуется более точная квалификация критериев и проработка вопросов структурированной верификации диагноза на основе крупных, специализированных исследований. Важно изучение связи характера и механизма травмы, специфики морфологических изменений и более чёткой структуризации клинических прояв-

лений, унифицированной оценки данных нейровизуализации.

В настоящее время основными ориентирами являются: документально подтверждённый факт перенесенной травмы, длительность клинических проявлений от 2 и более лет, как правило, отсроченный дебют и отсутствие иных заболеваний у человека с подобной клинической картиной. Предложенные критерии отражают лишь базисный паттерн для верификации данного диагноза и свидетельствуют о необходимости продолжения исследований.

#### Литература:

1. Capizzi A., Woo J., Verduzco-Gutierrez M. Traumatic brain injury: An overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management. *Med. Clin.* 2020; 104: 213–238.
2. Лихтерман Л.Б. Учение о последствиях черепно-мозговой травмы. *Российский журнал нейрохирургии.* 2019; 21 (1): 83–89.
3. Stern R.A., Daneshvar D.H., Baugh C.M., et al. Clinical presentation of chronic traumatic encephalopathy. *Neurology.* 2013; 81: 1122–1129.
4. Mariani M., Alosco M.L., Mez J., Stern R.A. Clinical presentation of chronic traumatic encephalopathy. *Semin Neurol.* 2020; 40 (4): 370–383.
5. GBD 2016 Traumatic brain injury and spinal cord injury collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18 (1): 56–87.
6. Biswas R.K., Kabir E., King R. Effect of sex and age on traumatic brain injury: a geographical comparative study. *Arch Public Health.* 2017; 75: 43.
7. Giordano K.R., Rojas-Valencia L.M., Bhargava V., Lifshitz J. Beyond binary: influence of sex and gender on outcome after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2020; 37: 2454–2459.
8. Gupte R., Brooks W., Vukas R., Pierce J., Harris J. Sex differences in traumatic brain injury: what we know and what we should know. *J Neurotrauma.* 2019; 36: 3063–3091.
9. Iaccarino C., Carretta A., Nicolosi F., Morselli C. Epidemiology of severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci.* 2018; 62: 535–541.
10. Rates of TBI-Related Emergency Department Visits by Age Group – United States, 2001–2010. Published 31 January 2019. Available online: [https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/data/rates\\_ed\\_byage.html](https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/data/rates_ed_byage.html) (accessed on 24 October 2022).
11. Centers for disease control and prevention. surveillance report of traumatic brain injury-related emergency department visits, hospitalizations, and deaths 2014. Published 2014. Available online: [https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pdf/TBI-Surveillance-Report-FINAL\\_508.pdf](https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pdf/TBI-Surveillance-Report-FINAL_508.pdf) (accessed on 22 October 2022).
12. Haarbauer-Krupa J., Haileyesus T., Gilchrist J. Fall-related traumatic brain injury in children ages 0–4 years. *J. Saf. Res.* 2019, 70, 127–133.
13. Thompson H.J., McCormick W.C., Kagan S.H. Traumatic Brain Injury in Older Adults: Epidemiology, Outcomes, and Future Implications. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006; 54: 1590–1595.
14. Tiesman H.M., Konda S. and Bell J.L. The Epidemiology of Fatal Occupational Traumatic Brain Injury in the U.S. *American Journal of Preventive Medicine.* 2011; 41: 61–67.
15. Konda S., Reichard A., Tiesman H.M. Non-fatal work-related traumatic brain injuries treated in US hospital emergency departments, 1998–2007. *Inj Prev.* 2015; 21 (2): 115–120.
16. Mortimer J.A., van Duijn C.M., Chandra V., et al. Head trauma as a risk factor for Alzheimer’s disease: A collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int. J. Epidemiol.* 1991; 20 (Suppl. S2): S28–S35.
17. Fleminger S., Oliver D.L., Lovestone S., Rabe-Hesketh S., Giora A. Head injury as a risk factor for Alzheimer’s disease: The evidence 10 years on; a partial replication. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2003; 74: 857–862.
18. Montine T.J., Phelps C.H., Beach T.G., et al. National Institute on Aging-Alzheimer’s Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer’s disease: a practical approach. *Acta Neuropathol.* 2012; 123: 1–11.
19. Jafari S., Etminan M., Aminzadeh F., Samii A. Head injury and risk of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* 2013; 28: 1222–1229.
20. Goldman S.M., Tanner C.M., Oakes D., Bhudhikanok G.S., Gupta A., Langston J.W. Head injury and Parkinson’s disease risk in twins. *Ann. Neurol.* 2006; 60: 65–72.
21. Kristman V.L., Borg J., Godbolt A.K., et al. Methodological issues and research recommendations for prognosis after mild traumatic brain injury: results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014; 95 (3) (suppl): 265–277
22. Marras C., Hincapié C.A., Kristman V.L., Cancelliere C., Soklaridis S., et al. Systematic review of the risk of Parkinson’s disease after mild traumatic brain injury: results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014; 95 (3 Suppl): 238–244
23. Mohammad Balabandian, Maryam Noori, Behina Lak Traumatic brain injury and risk of Parkinson’s disease: a meta-analysis *Acta Neurologica Belgica.* 2023; 1: 45–79
24. Omalu B.I., DeKosky S.T., Hamilton R.L., et al. Chronic traumatic encephalopathy in a national football league player: part II. *Neurosurgery.* 2006; 59: 1086–1092.
25. O Omalu B.I., DeKosky S.T., Minster R.L., et al. Chronic traumatic encephalopathy in a national football league player. *Neurosurgery.* 2005; 57: 128–134.
26. Buckland M.E., et al. Chronic Traumatic Encephalopathy as a Preventable Environmental Disease. *Front Neurol.* 2022; 13: 880905.
27. McKee A.C., Stein T.D., Nowinski C.J., Stern R.A., Daneshvar D.H., Alvarez V.E., et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain.* 2012; 36, 43–64.
28. Fesharaki-Zadeh A. Chronic Traumatic Encephalopathy: A Brief Overview. *Front Neurol.* 2019; 10: 713.
29. Victoroff J. Traumatic encephalopathy: review and provisional research diagnostic criteria. *Neuro Rehabilitation.* 2013; 32 (2): 211–224.

30. Jordan B.D. The clinical spectrum of sport-related traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol.* 2013; 9: 222–230.
31. Montenigro P.H., Baugh C.M., Daneshvar D.H., et al. Clinical subtypes of chronic traumatic encephalopathy: literature review and proposed research diagnostic criteria for traumatic encephalopathy syndrome. *Alzheimer's Res Ther.* 2014; 6: 68.
32. Mez J., Solomon T.M., Daneshvar D.H., et al. Assessing clinicopathological correlation in chronic traumatic encephalopathy: rationale and methods for the UNITE study. *Alz Res Ther.* 2015; 7: 62.
33. Katz D., Bernick C., et al. National institute of neurological disorders and stroke consensus diagnostic criteria for traumatic encephalopathy syndrome. *Neurology* 2021; 96: 848–863.
34. Kenney K., Amyot F., Haber M., et al. Cerebral vascular injury in traumatic brain injury. *Exp. Neurol.* 2016; 275 (3): 353–366.
35. Mez J, Alosco ML, Daneshvar DH, et al. Validity of the 2014 traumatic encephalopathy syndrome criteria for CTE pathology. *Alzheimers Dement.* 2021; 17 (10): 1709–1724.
36. Reams N., et al. A Clinical Approach to the Diagnosis of Traumatic Encephalopathy Syndrome: A Review. *JAMA Neurol.* 2016; 73 (6): 743–749.
37. Orrison W.W., et al. Traumatic brain injury: a review and high-field MRI findings in 100 unarmed combatants using a literature-based checklist approach. *J Neurotrauma.* 2009; 26 (5): 689–701.
38. Dams-O'Connor K., Cantor J.B., Brown M., et al. Screening for Traumatic Brain Injury: Findings and Public Health Implications. *J. Head Trauma Rehabil.* 2014; 29: 479–489.
39. Murray HC, Osterman C, Bell P, Vinnell L, Curtis MA. Neuropathology in chronic traumatic encephalopathy: a systematic review of comparative post-mortem histology literature. *Acta Neuropath Comm.* 2022; 10: 108.
40. Butler M.L.M.D., Dixon E., Stein T.D., et al. Tau pathology in chronic traumatic encephalopathy is primarily neuronal. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2022; 81: 773–780.
41. Baugh C.M., Robbins C.A., Stern R.A., McKee A.C. Current understanding of chronic traumatic encephalopathy. *Curr Treat Options Neurol.* Sep 2014; 16 (9): 306.
42. Huang C.-H., Lin C.-W., Lee Y.-C., et al. Is traumatic brain injury a risk factor for neurodegeneration? A meta-analysis of population-based studies. *BMC Neurol.* 2018; 18 (1): 184.

## A CONTEMPORARY PERSPECTIVE ON THE ISSUES OF CLASSIFICATION AND VERIFICATION OF CHRONIC TRAUMATIC ENCEPHALOPATHY

M.B. Beysembaeva, M.A. Grigolashvili,  
A.A. Gureev, I.F. Rustambek

Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan;  
beimb@mail.ru

### Abstract:

This article presents a review of the contemporary understanding of traumatic brain injury. More than 40 publications by various authors focusing on chronic traumatic encephalopathy were studied and analyzed. The main emphasis was placed on the principles of classification, staging, and diagnosis of traumatic brain injury. The complex relationship between clinical manifestations in patients and traumatic brain injury as their underlying cause was noted, highlighting the current insufficient understanding of this issue. The works comparing the pathological manifestations of the disease with the clinical picture of living patients were given particular attention. Based on the gathered information, questionnaire options and diagnostic approaches were proposed for patients with ambiguous diagnoses of traumatic brain injury. This article aims to provide the most objective criteria for verifying this diagnosis.

*Keywords:* traumatic brain injury, chronic traumatic encephalopathy, neurodegeneration, tauopathy

### Вклад авторов:

M.B. Бейсембаева: разработка дизайна научной работы, написание и редактирование текста рукописи;  
M.A. Григолашвили: разработка дизайна научной работы, написание и редактирование текста рукописи;  
A.A. Гуреев: анализ и обработка литературы, оформление результатов;  
И.Ф. Рустамбек: анализ и обработка литературы, оформление результатов.

### Authors' contributions:

M.B. Beisembaeva: development of the scientific work's design, writing and editing of the manuscript text;  
M.A. Grigolashvili: development of the scientific work's design and manuscript, writing and editing of the manuscript text;  
A.A. Gureev: analysis and processing of literature, presentation of results;  
I.F. Rustambek: analysis and processing of literature, presentation of results.

Финансирование: Данное исследование не имело финансовой поддержки.

Financing: The study was performed without external funding.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 01.05.2023. Принята к публикации / Accepted for publication: 20.05.2023.

Для цитирования: Бейсембаева М.Б., Григолашвили М.А., Гуреев А.А., Рустамбек И.Ф. Современный взгляд на проблематику классификации и верификации хронической травматической энцефалопатии. *Академический журнал Западной Сибири.* 2023; 19 (2): 27-35. DOI: 10.32878/sibir.23-19-02(99)-27-35

For citation: Beysembaeva M.B., Grigolashvili M.A., Gureev A.A., Rustambek I.F. A contemporary perspective on the issues of classification and verification of chronic traumatic encephalopathy. *Academic Journal of West Siberia.* 2023; 19 (2): 27-35. (In Russ) DOI: 10.32878/sibir.23-19-02(99)-27-35

## **ФЕНОМЕН УСКОРЕННОГО НАРАСТАНИЯ ГРОМКОСТИ У ИМПЛАНТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ**

*С.М. Петров*

Медицинский центр ООО «Велес», г. Санкт-Петербург, Россия

### **ACCELERATED LOUDNESS INCREASE PHENOMENON (RECRUITMENT) IN COCHLEAR IMPLANTED PATIENTS**

*S.M. Petrov*

Medical Center "Veles", St. Petersburg, Russia

Сведения об авторе:

Петров Сергей Михайлович – к.м.н., ст.н.с. (SPIN-код: 5354-7710; AuthorID: 86973). Место работы и должность: врач Медицинского центра ООО «Велес». Адрес: Россия, 192212, г. Санкт-Петербург, ул. Турку, 5/13. Электронная почта: senn2001@mail.ru

Принимая во внимание стратегию обработки интенсивности звука в кохлеарном импланте научный и практический интерес представляет изучение у имплантированных пациентов восприятие интенсивности стимулов с точки зрения оценки их громкости. Ещё на начальном этапе работы по теме кохлеарной имплантации (КИ) у нас возникло предположение, что после операции кохлеарной имплантации у таких пациентов возможно наличие феномена ускоренного нарастания громкости (ФУНГ). С учётом результатов впервые в мире проведённого исследования стапедиального рефлекса на звуковые стимулы у испытуемых после КИ, мы рассмотрели результаты рефлексометрии у пациентов с сенсоневральной тугоухостью периферического типа первой степени, полученные при аналогичных условиях стимуляции-регистрации. В обеих группах пациентов наблюдается сходная картина результатов, что служит указанием на наличие ФУНГа у КИ-пациентов. Механизм ФУНГа, предложенный нами ранее у больных сенсоневральной тугоухостью периферического типа, обсуждается в данной работе при рассмотрении результатов КИ пациентов.

*Ключевые слова:* кохлеарный имплант, сенсоневральная тугоухость, стапедиальный рефлекс, звуковые стимулы, громкость, воотию, ФУНГ

Принимая во внимание стратегию обработки интенсивности звука в кохлеарном импланте научный и практический интерес представляет изучение у имплантированных пациентов восприятие интенсивности стимулов с точки зрения оценки их громкости. Ещё на начальном этапе работы по теме кохлеарной имплантации (КИ) у нас возникло предположение, что после операции КИ у таких пациентов возможно наличие феномена ускоренного нарастания громкости (ФУНГ) – рекруитмента. Это связано с тем, что кандидаты на операцию КИ – это пациенты с высокой степенью сенсоневральной тугоухости (СНТ), выявить ФУНГ, у которых психоакустическими методами невозможно. Но после операции КИ они начинают слышать пороговые звуки на уровне 40 дБ УЗД, а звуки с УЗД 106 дБ на пороговом уровне дискомфорта. С учётом результатов впервые в мире проведённого

исследования стапедиального рефлекса на звуковые стимулы у испытуемых после операции КИ [1] мы рассмотрели результаты, полученные у пациентов с СНТ периферического типа первой степени при аналогичных условиях стимуляции-регистрации.

Для более прозрачного рассмотрения предлагаемой темы необходимо определить некоторые опорные точки, опираясь на которые мы будем строить наше изложение. В последующем обсуждении мы будем опираться на результаты регистрации стапедиального рефлекса у КИ пациентов на акустические стимулы частотой 1123 Гц, представленные нами ранее [1].

1123 Гц – это центральная частота шестого канала кохлеарного импланта, выбранная для данной статьи из тех соображений, что в норме в области этой частоты интенсивность сигнала, измеренная в дБ УЗД, количественно равна громкости, выражен-

ной в фонах [2, 3], что упрощает понимание материала.

Несколько слов об обработке уровней интенсивности акустических стимулов в кохлеарном импланте. Все импланты обрабатывают звуковой сигнал в определённом диапазоне интенсивности. Этот динамический диапазон звука имеет нижнюю и верхнюю границы. Нижний предел – это триггерный уровень срабатывания процессора. Уровень триггера – это УЗД входного сигнала, при котором вырабатывается электрический стимул с амплитудой, записанной в программе процессора как пороговый уровень. У большинства имплантов триггерный уровень расположен в области 40 дБ SPL. Верхние пределы у разных фирм разные (до 118 дБ УЗД у Neuro). У Med-El он равен 106 дБ УЗД, то есть имплант фирмы Med-El обрабатывает входной сигнал в диапазоне 40-106 дБ УЗД.

Рассмотрим идеальный случай. Примем, что при оптимальной настройке процессора при входном сигнале 40 дБ УЗД пациент воспринимает звук на пороге слышимости. При входном сигнале с уровнем интенсивности 106 дБ УЗД пациент воспринимает звук на пороге дискомфорта с уровнем громкости, равном 106 фонов. Таким образом обрабатываемый динамический диапазон входного акустического сигнала составляет 66 дБ, а диапазон восприятия по громкости от 0 фонов (порог слышимости) до 106 фонов (порог дискомфорта). То есть динамический диапазон входного сигнала, равный 66 дБ преобразуется в динамический диапазон восприятия, равный 106 фонам. Уже это служит указанием на наличие ФУНГа у имплантированных пациентов.

Итак, какие параметры стимуляции, характеристики восприятия звукового сигнала и результаты регистрации стапедиального рефлекса мы имеем у КИ-пациента? Для наглядности в таблице 1 приведены резуль-

таты регистрации стапедиального рефлекса у КИ пациентов на тональный стимул частотой 1123 Гц, полученные нами ранее [1].

Что мы имеем?

– при входном сигнале с УЗД 40 дБ пациент слышит звук пороговой интенсивности и, следовательно, потеря слуха у него составляет 40 дБ;

– электрический максимально комфортный уровень (МКУ) установлен так, что при входном сигнале с УЗД 106 дБ пациент слышит громкие звуки на пороговом уровне дискомфорта с уровнем громкости 106 фонов;

– индивидуальные значения УЗД, при которых регистрируются пороговые рефлексы находятся в пределах 81-97 дБ УЗД. Эти результаты совпадают с результатами, полученными у испытуемых с нормальным слухом [4, 5];

– как видно по нарастанию амплитуды рефлекса, с увеличением интенсивности стимулов [1] громкость входных стимулов линейно увеличивается от пороговых уровней рефлекса до интенсивности 106 дБ УЗД, как это наблюдается в норме и у больных СНТ [6, 7];

– относительный порог стапедиального рефлекса, то есть величина превышения порогового уровня стапедиального рефлекса над порогом слышимости у КИ-пациентов (40 дБ УЗД) находится в пределах от 41,8 до 50,7 дБ. Аналогичные результаты имеются у больных СНТ периферического типа [8].

Из приведенного сравнения результатов имплантированных пациентов и пациентов с СНТ периферического типа первой степени, следует, что при аналогичной совокупности величин порогов слышимости, порогов дискомфорта и параметров стимуляции у больных этих двух групп имеется большое сходство результатов регистрации стапедиального рефлекса.

Таблица 1

Частота стимуляции (Гц), диапазон пороговых УЗД рефлекса (дБ), средний пороговый уровень (дБ УЗД) и относительный порог рефлекса (дБ)

Частота, Гц	Диапазон пороговых УЗД рефлекса, дБ	Среднее значение пороговых УЗД рефлекса, дБ	Относительный порог рефлекса, дБ
1123	81-97	88,4±5,4	41,8 - 50,7

Такие результаты рефлексометрии у пациентов с СНТ свидетельствуют о наличии у них феномена ускоренного нарастания громкости (ФУНГ) [9], суть которого заключается в том, что у пациентов с односторонней СНТ при равных изменениях уровня интенсивности стимуляции увеличение громкости на стороне поражения происходит быстрее, чем на стороне с нормальным слухом. У имплантированных пациентов так же 66 дБ интенсивности звука распределяются в 106 фонов по громкости, относительные пороги рефлекса одинаковы в двух группах испытуемых и с учётом того, что потери слуха у имплантированных пациентов и больных СНТ имеют одну природу мы можем сделать вывод, что у пациентов после операции КИ, так же как у больных СНТ, имеется феномен ускоренного нарастания громкости.

Ранее мы предложили объяснение механизма ФУНГа у больных СНТ с периферическим поражением звуковоспринимающего аппарата [2]. Мы предположили, что механизм этого феномена объясняется процессами, протекающими в волокнах слухового нерва. Медиаторы от внутренних волоковых клеток изменяют проницаемость мембраны волокон слухового нерва вследствие чего возникает возбуждающий постсинаптический потенциал, который инициирует возникновение потенциалов действия в волокне слухового нерва, далее поступающих в ЦНС. Динамический диапазон одиночных волокон слухового нерва составляет 20-50 дБ по звуку [10, 11], а передача всего слышимого диапазона звукового давления объясняется тем, что по мере увеличения интенсивности звукового сигнала в передачу информации подключаются волокна со всё более высокими порогами срабатывания [2].

Поскольку у КИ-пациентов восприятие звука начинается непосредственно с волокон слухового нерва, в качестве запускающих стимулов выступают электрические импульсы от электродов имплантата, которые также изменяют потенциал покоя дендритов волокон слухового нерва, что инициирует возникновение информативных спайков.

Динамический диапазон единичного волокна по току достигает 10 дБ [12, 13]. У больных СНТ при увеличении интенсивности стимуляции увеличивается ВПСП и в пе-

редачу информации подключаются все более высокопороговые волокна [14]. Аналогичную картину можно предположить у имплантированных пациентов – при увеличении амплитуды импульсов с электродов имплантата в работу также включаются все более высокопороговые волокна, что обеспечивает весь динамический диапазон восприятия тока имплантированными пациентами – до 20 дБ. Таким образом можно объяснить механизм ФУНГа у КИ-пациентов, который проявляется у них после операции. Эти рассуждения приложимы к любому диапазону частот, только использовать их следует с учётом соотношения уровней интенсивности и громкости в данной полосе частот, то есть дБ и фонов, которое различается в разных зонах спектра.

Как известно, в норме индивидуальные пороговые значения рефлекса на звук располагаются в определённом диапазоне интенсивности [4, 5]. Но у испытуемых с нормальным слухом громкость определяется по реальной интенсивности, то есть 106 дБ УЗД в области частот 1000 Гц равны 106 фонам. Иначе обстоит дело у КИ-пациентов – они сами определяют для себя максимальную амплитуду электрических стимулов в каждом канале, при которой они слышат максимально комфортный по громкости звук, то есть эти сигналы они воотию (на собственном ухе – ото) оценивают как свой пороговый уровень дискомфорта. Сигнал такой амплитуды вырабатывается при УЗД входного сигнала 106 дБ. Поскольку пороговый уровень дискомфорта – это субъективная категория [15], то пациенты устанавливают громкость на пороге дискомфорта по собственному усмотрению, и не обязательно на уровне громкости 106 фонов, а может быть ниже или выше.

Естественно, что пороговые уровни рефлекса на звук тоже изменятся. Если пациент установит МКУ по току так, что при входном сигнале 106 дБ УЗД он будет слышать, например, 116 фонов, то пороговый УЗД рефлекса на звук будет ниже по сравнению с описанным нами идеальным пациентом. Если пациент установит МКУ по току так, что при входном сигнале 106 дБ УЗД он будет слышать, например, 96 фонов, то порог рефлекса на звук будет выше по сравнению с

описанным нами идеальным пациентом. При условии нормального состояния среднего уха и рефлекторной дуги пороговый УЗД стапедального рефлекса на звук у КИ-пациентов зависит от положения значения порогового уровня рефлекса данного индивида в границах нормального диапазона пороговых УЗД рефлекса – от минимального – 70 дБ УЗД, до максимального – 100 дБ УЗД [4] и от субъективно установленного в канале максимально-го значения тока, который он по громкости воотию оценивает как МКУ.

На основании представленных результатов можно рассмотреть программы, используемые пациентом в качестве повседневных – рабочих, – выбранных в соответствии с нашей инструкцией [16]. Как правило, при создании конфигурации (4 программы, записанные в процессоре) первая программа создаётся в области пороговых значений стапедального рефлекса. Наше исследование рефлекса на звуковые стимулы проводилось на выбранной родителями рабочей программе – второй, третьей или четвёртой. Выбор программы демонстрирует разные превышения МЭУ над пороговыми уровнями рефлекса. Следует отметить, что при категориальном шкалировании громкости (КШГ) воотию [17] разные испытуемые давали оценку громкости уровней тока в районе порога рефлекса как «громко» или «хорошо». По рефлексам на звук можно объяснить выбор ребёнком рабочей программы. Если порог рефлекса низок по УЗД и оценка громкости при КШГ «хорошо», то они выбирают рабочей программой третью или четвёртую. А если порог рефлекса по УЗД высок и оценка громкости при КШГ «громко», то программу 1-2. Следовательно, нельзя забывать о субъективной установке уровня тока, который они воотию оценивают по громкости как порог дискомфорта. Этот вопрос требует дополнительного исследования.

В качестве иллюстрации рассмотрим минимальные и максимальные значения пороговых УЗД рефлекса. Пороговая величина 73 дБ УЗД может быть получена по двум причинам: либо это минимальное значение в диапазоне нормальных пороговых величин рефлекса (70-100 УЗД), либо МКУ громкости установлен при громкости более 106 фонов. Возможно и совместное влияние этих двух

причин. При рассмотрении порога при 97 дБ УЗД также можно предположить, что это либо нормальный верхний предел диапазона пороговых значений рефлекса, либо в данном канале МКУ громкости установлен при громкости менее 106 фонов. Идеально было бы провести тест Фаулера у КИ-пациентов с нормальным слухом на одной стороне и имплантом на другой, но, к сожалению, у нас нет пока такой возможности.

Если взглянуть на все наши результаты регистрации порогов рефлекса у КИ-пациентов, то из 24 регистраций только в двух случаях пороговые уровни рефлекса (97 и 101 дБ УЗД) близки к максимально комфортным УЗД (106 дБ УЗД), в остальных ниже, причём у разных пациентов на разные величины тока, иногда значительно ниже. Эти результаты ещё раз подтверждают положение, что пороговые уровни рефлекса нельзя использовать как МКУ громкости оптимальной – рабочей – программы.

Аналогичная картина: 1) разброса пороговых УЗД рефлекса; 2) меньших, чем в норме, относительных порогов рефлекса и 3) линейного увеличения амплитуды рефлексов от пороговых величин до максимальных при 106 УЗД наблюдается и в НЧ и ВЧ каналах. Следовательно, ФУНГ там тоже имеется, но следует помнить, что соотношение УЗД в дБ и уровней громкости в фонах отличается от средних частот.

На основании обсуждения результатов проведённого исследования стапедального рефлекса на акустические стимулы у имплантированных пациентов [1] можно сделать вывод о наличии у них феномена ускоренного нарастания громкости. Пороговый УЗД стапедального рефлекса на звук и степень рекруитмента зависят от УЗД, который пациент субъективно воотию оценивает как максимальный комфортный уровень громкости звука.

#### *Выводы*

1. После операции кохlearной имплантации у пациентов обнаруживается ФУНГ, механизм которого заложен в дендритах волокон слухового нерва.

2. Весь диапазон восприятия тока от порога слышимости до порога дискомфорта (до 20 дБ) обеспечивают волокна слухового нерва с разными порогами срабатывания.



3. Одним из факторов, определяющим величину порогового УЗД стапедального рефлекса на звук у КИ-пациентов, является

субъективно установленный в канале максимальный уровень тока, который пациент во-отною оценивает как МКУ громкости звука.

Литература:

1. Петров С.М. Стапедальный рефлекс на акустические стимулы у имплантированных пациентов. *Chronos*. 2022; 9 (71): 10-15.
2. Петров С.М. Нарушение восприятия интенсивности стимулов при периферическом поражении звуковоспринимающего аппарата. *Физиология человека*. 1995; 21 (4): 167-170.
3. Fletcher H., Munson W.A. Loudness, its definition, measurement and calculation. *Journal of the Acoustical Society of America*. 1933; 5: 82-108.
4. Лопотко А.И. Некоторые характеристики акустического мышечного рефлекса в норме и при патологии органа слуха. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*. 1977; 2: 39-41.
5. Гельфанд С.А. Слух: введение в физиологическую и психологическую акустику. М: Медицина, 1984. 350 с.
6. Silman S., Popelka G. R., Gelfand S. Effect of sensorineural hearing loss on acoustic stapedius reflex growth functions. *JASA*. 1978; 64 (5): 1406-1411.
7. Кочкин Р.В. Импедансная аудиометрия. 2006. 48 с.
8. Альтман Я.А., Таварткиладзе Г.А. Руководство по аудиологии. М: ДМК-Пресс, 2003. 360 с.
9. Благовещенская Н.С. Феномен ускоренного нарастания громкости и критический анализ трактовки его возникновения. *Вестник оториноларингологии*. 1985: 1: 21-24.
10. Sachs M.B., Abbas P.J. Rate versus level functions for auditory-nerve fibers in cats: tone burst stimuli. *J. Acoust. Soc. Amer.*, 1974; 56: 1835-1847.
11. Smith R.L., Brachman M.L. Operating range and maximum response of the single auditory nerve fibers. *Brain Res.* 1980; 184 (5): 499-505.
12. Kiang N.Y.S., Moxon E.C. Physiological consideration in artificial stimulation of the inner ear. *Annals Otol.* 1972; 81 (5): 715-730.
13. Shepherd R K, Javel E. Electrical stimulation of the auditory nerve. I. Correlation of physiological responses with cochlear status. *Hear Res.* 1997: 108 (1-2): 112-144.
14. Katsuki Y., Suga N., Kanno Y. Neural mechanism of the peripheral and central auditory system in monkeys. *JASA*. 1962; 34 (8-2): 1396-1410.
15. Knobel K.A.B., Sanchez T.G. Loudness discomfort level in normal hearing individuals. *Pro Fono*. 2006; 18 (1): 31-40.
16. Петров С.М., Цюк А.А. Памятка по кохlearной имплантации для аудиологов и родителей имплантированных пациентов 2021. ISBN-13: 978-620-3-30704-7
17. Петров С.М. Способ шкалирования громкости для настройки кохlearных имплантов и слуховых аппаратов. *Школа Науки*. 2021; 10 (47): 24-27.

## ACCELERATED LOUDNESS INCREASE PHENOMENON (RECRUITMENT) IN COCHLEAR IMPLANTED PATIENTS

S.M. Petrov

Medical Center "Veles", St. Petersburg, Russia; senn2001@mail.ru

**Abstract:**

Taking into account the strategy of processing sound intensity in a cochlear implant, it is of scientific and practical interest to study the perception of the intensity of stimuli in implanted patients from the point of view of assessing their loudness. Even at the initial stage of work on the topic of cochlear implantation (CI), we had an assumption that after CI surgery, such patients may have the phenomenon of accelerated loudness increase - recruitment. Taking into account the results of the world's first study of the stapedial reflex to sound stimuli in subjects after CI, we examined the results of patients with peripheral sensorineural hearing loss (SNHL) of the first degree obtained under similar conditions of stimulation-registration. In both groups of patients, a similar pattern of results is observed, which serves as an indication of the presence of a recruitment in CI patients. The recruitment mechanism, proposed by us earlier in patients with (SNHL) of peripheral type is discussed in this paper when considering the results of CI patients.

**Keywords:** cochlear implant, sensorineural hearing loss, stapedial reflex, sound stimuli, loudness, recruitment

**Финансирование:** Данное исследование не имело финансовой поддержки.  
**Financing:** The study was performed without external funding.

**Конфликт интересов:** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest:** The author declares no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 11.03.2023. Принята к публикации / Accepted for publication: 16.04.2023.

Для цитирования: Петров С.М. Феномен ускоренного нарастания громкости у имплантированных пациентов. *Академический журнал Западной Сибири*. 2023; 19 (2): 36-40. DOI: 10.32878/sibir.23-19-02(99)-36-40

For citation: Petrov S.M. Accelerated loudness increase phenomenon (recruitment) in cochlear implanted patients. *Academic Journal of West Siberia*. 2023; 19 (2): 36-40. (In Russ) DOI: 10.32878/sibir.23-19-02(99)-36-40

## ПОСЛЕРОДОВАЯ ДЕПРЕССИЯ КАК ВЕРОЯТНАЯ ПРИЧИНА ПОСТГОМИЦИДНОГО САМОУБИЙСТВА

А.В. Голенков

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия

### POSTPARTUM DEPRESSION AS A PROBABLE CAUSE OF POSTHOMICIDAL SUICIDE

A.V. Golenkov

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Сведения об авторе:

Голенков Андрей Васильевич – д.м.н., профессор (SPIN-код: 7936-1466; Researcher ID: C-4806-2019; ORCID iD: 0000-0002-3799-0736; Scopus Author ID: 36096702300). Место работы и должность: заведующий кафедрой психиатрии, медицинской психологии и неврологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Адрес: Россия, г. Чебоксары, ул. Пирогова, 6. Электронная почта: [golenkovav@inbox.ru](mailto:golenkovav@inbox.ru)

*Цель исследования* – изучить детские ПГСУ, совершённые женщинами (имеющими ПД и другие психические расстройства). *Материалы и методы.* Проанализировано 12 случаев ПГСУ (основная группа), совершённых женщинами в возрасте от 23 до 50 лет (средний возраст –  $34,1 \pm 8,1$  года), имеющих детей в возрасте от одного до восьми месяцев (в среднем –  $5,1 \pm 2,5$  месяца). Данные деликты были собраны в электронных региональных средствах массовой информации (10 субъектов РФ) в 2012-2023 гг. Группой сравнения явились 35 ПГСУ с убийством матерью (от 23 лет до 44 года, средний возраст –  $34,1 \pm 5,6$  года) детей в возрасте от одного года и старше, совершённых в 29 регионах РФ в 2008-2021 гг.). Математико-статистическая обработка осуществлялась с помощью описательной статистики и  $\chi^2$  распределения. *Результаты.* В девяти случаях мать убила одного своего ребёнка, а в трех – двух детей (второй ребёнок был в возрасте 3, 7 и 8 лет). Ведущим способом лишения жизни детей грудного возраста было утопление, а методом самоубийств матерей – прыжки (падения) с высоты; способы убийств и самоубийств совпадали в 66,7% случаев. Однако только утопление встречалось как способ убийства грудных детей достоверно чаще. У этих матерей также чаще выявлялась депрессия. *Заключение.* Проведённое исследование показало высокую распространённость психических расстройств (депрессивных состояний) при детских ПГСУ (инфантицидах).

*Ключевые слова:* постгомицидные самоубийства (инфантицид-суицид), дети грудного возраста, послеродовая депрессия

Послеродовая депрессия (ПД) – психическое расстройство, которое развивается у женщин (родильниц, рожениц) в период от одной недели до одного месяца после родов (со сниженным настроением, беспокойством, эпизодами плача, раздражительностью, нарушениями сна, поведения и др.) и оказывающее существенное и разнообразное влияние на все ее семью [1, 2]. Распространённость ПД колеблется от 11,9% до 25% [3, 4]. В России более 300000 женщин ежегодно имеют проблемы с депрессивными расстройствами. В выборке из 190 женщин 36,4% страдали пренатальной депрессией, а 34,3% – ПД [5].

Эти депрессивные расстройства нередко являются причиной убийства детей [6, 7]. Так, в США они составляют 8 случаев на

100000 населения, или около 500 детоубийств каждый год; риск филицида может достигать 4% [8]. В ряде случаев убийства детей сопровождаются самоубийством матери [9], по данным E.A. Anderson, D.R. Kim – 2 случая на 1000, а саморазрушающее поведение – 3,6-11% [10]. Такие деликты были названы нами детскими постгомицидными самоубийствами (ПГСУ) [11]. В литературе зачастую детские ПГСУ специально не выделяются, а описываются в рамках семейных (домашних) ПГСУ, когда дети являются жертвами вместе с другими членами семьи [12], и это создает определённые трудности в системе выявления, регистрации и учёта подобных деликтов [13].

*Цель исследования* – изучить детские ПГСУ (инфантициды-суициды), совершённые

ные женщинами (имеющими ПД и другие психические расстройства).

*Материал и методы*

Проанализировано 12 случаев ПГСУ (основная группа), совершённых женщинами в возрасте от 23 до 50 лет (средний – 34,1±8,1 года), имеющих детей в возрасте от одного до восьми месяцев (в среднем – 5,1±2,5 месяца). Данные деликты были собраны в электронных региональных средствах массовой информации 10 субъектов Российской Федерации в 2012-2023 гг. Группой сравнения явились 35 ПГСУ с убийством матерью (от 23 лет до 44 года, средний – 34,1±5,6 года) детей от одного года и старше, совершённых в 29 регионах Российской Федерации в 2008-2021 гг. Математико - статистическая обработка осуществлялась с помощью описательной статистики (M – среднее значение, SD – стандартное отклонение), распределения (теста)  $\chi^2$ .

*Результаты исследования*

В девяти случаях мать убила одного своего ребёнка, а в трех – двух детей (второй ребенок был в возрасте 3, 7 и 8 лет). Как видно из таблицы 1, ведущим способом лишения жизни детей грудного возраста было утопление, а методом самоубийств матерей – прыжки (падения) с высоты; способы убийств и самоубийств совпадали в 66,7%

случаев. Однако только утопление встречалось как способ убийства грудных детей достоверно чаще (41,7% vs 4,3%;  $\chi^2=9,220$ ;  $df=1$ ;  $p=0,002$ ). У этих матерей также чаще встречалась депрессия 12,9% vs 8,5% и 1,5%;  $\chi^2=7,906$ ;  $df=2$ ;  $p=0,019$ ). По другим показателям различий между сравниваемыми группами обнаружить не удалось; в 29,8% (14 из 47 ПГСУ) мать убила двух своих детей.

*Обсуждение.*

Нам не встретились убийства детей сразу после рождения (в течение 24 часов). Если такие деликты и случаются, то они не сопровождаются самоубийствами матерей. Большинство этих женщин страдают психическими расстройствами, очень редко признаются невменяемыми на судебно - психиатрической экспертизе (один случай из 43); утопление как способ убийства встречается относительно редко (четыре случая из 43) [13].

Поэтому можно согласиться с мнением G. Milia и M. Noonan, разделившим все детоубийства на три группы: неонациды (убийство детей в течение 24 часов после рождения), инфантициды (убийства детей в течение первого года жизни) и филициды (убийства детей старше одного года) [7].

Таблица 1

Способы убийств и самоубийств в двух сравниваемых группах

Способы убийств / самоубийств	ПГСУ матерей с грудными детьми (от 1 мес до 1 года)			ПГСУ матерей с детьми от 1 года до 18 лет		
	УБ	СБ	Совпадение методов УБ и СУ	УБ	СБ	Совпадение методов УБ и СУ
Утопление	5 <sup>1</sup>	2	2	2	1	2
Падение с высоты	3 <sup>1</sup>	4	3 <sup>1</sup>	6	13	6
Удушение (повешение)	2	3	2	14	12	11
Использование колюще-режущих предметов	2 <sup>1</sup>	1	1	13	6	5
Отравление	-	2	-	-	-	-
Избиение	-	-	-	7	-	-
Самоподжог	-	-	-	-	1	-
Несколько способов	-	-	-	4	2	1
Всего	12 <sup>3</sup>	12	8 <sup>1</sup>	46	35	25

Примечание: ПГСУ – постгомицидные самоубийства; УБ – убийства, СУ – самоубийства; надстрочная цифра указывает на случаи у детей в возрасте от 1 года до 18 лет

Эта классификация представляется нам уместной и для детских ПГСУ. Её значимость подтверждается большой частотой психических расстройств (депрессий) у матерей, убивших грудных детей. Согласно последнему систематическому обзору и мета-анализу (589 исследований с 616708 женщинами из 51 страны мира), ПД встречается в 24,7% случаев [14]. Наше ранее исследование с использованием русской версии Эдинбургской шкалы ПД выявило аффективную патологию у 25% женщин, имеющих детей в возрасте до трёх лет, а у 23% – регистрировались случаи возможной депрессии [4].

От 50% до 80% женщин, у которых ранее была послеродовая депрессия, возникает рецидив болезни после рождения нового ребёнка. У 57% наблюдаются «навязчивые мысли» относительно причинения вреда своим детям, включая мысли о детоубийстве. Нередко у них возникают мысли и о самоубийстве. Особенно опасен в плане возможных убийств и самоубийств психотический уровень психической патологии. Известно, что психозы в послеродовом периоде у женщин встречаются с частотой около одного случая на 1000 родов, риск убийства ребёнка в течение первого года жизни составляет 4%, а риск самоубийства матери – 5%. Когда матери маленьких детей совершают самоубийство, примерно 5% также убивают, по крайней мере, одного из своих детей [цит. по 8].

Способ убийства обычно связан с возрастом ребёнка. Убийство новорождённых и детей младшего возраста, как правило, совершается подручными (доступными) средствами и редко с помощью какого-либо оружия с высокой летальной способностью. Наиболее распространёнными способами убийства детей является избиение, удушение, утопление и падение с высоты [7, 8].

В нашем исследовании, кроме перечисленного встретилось использование холодного орудия (колото-резанных предметов), что объясняется большой распространённостью этого способа убийств в нашей стране, отчасти его нередким применением при ПГСУ как для убийств, так и самоубийств (12,7%, табл. 1) [15].

В наших наблюдениях зачастую мотивы ПГСУ отсутствовали, что связано со сбором материалов из электронных средств массовой информации. В отдельных случаях, кроме психических расстройств, причинами ПГСУ являлись экономические проблемы (бедность) и «супружеская месть» (заставить своих мужей-сожителей страдать). Последнее, правда, встречалось при убийствах детей в возрасте одного года и старше.

Таким образом, проведённое исследование показало высокую распространённость психических расстройств (депрессивных состояний) при детских ПГСУ, особенно в первый год после родов ребёнка и их связь с деликтами. Это указывает на необходимость их ранней (своевременной) диагностики и лечения [16].

#### Литература:

1. Филоненко А.В., Голенков А.В. Влияние послеродовой депрессии на семью. *Психическое здоровье*. 2011; 9 (6-61): 71-76.
2. Васильев В.В. Суицидальное поведение женщин (обзор литературы). *Суицидология*. 2012; 1: 18-28.
3. Woody C.A., Ferrari A.J., Siskind D.J., Whiteford H.A., Harris M.G. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *J. Affect. Disord.* 2017 Sep; 219: 86-92. DOI: 10.1016/j.jad.2017.05.003
4. Голенков А.В., Гартфельдер Д.В., Филоненко А.В., Родионов В.А., Филоненко В.А. Выявление послеродовой депрессии у женщин, имеющих малолетних детей, с использованием шкальных оценок. *Психическое здоровье*. 2016; 14 (11-126): 53-57.
5. Yakupova V., Liutsko L. Perinatal Depression, Birth Experience, Marital Satisfaction and Childcare Sharing: A Study in Russian Mothers. *Int. J. Environ Res. Public Health*. 2021 Jun 4; 18 (11): 6086. DOI: 10.3390/ijerph18116086
6. Raymond S., Ducasse M.V., Azoulay M., Gasman I. Maternal filicide and mental illness: A descriptive study of 17 women hospitalized in a French secure unit over a 24-year period. *J. Forensic Sci.* 2021 Sep; 66 (5): 1818-1828. DOI: 10.1111/1556-4029.14780
7. Milia G., Noonan M. Experiences and perspectives of women who have committed neonaticide, infanticide and filicide: A systematic review and qualitative evidence synthesis. *J. Psychiatr Ment Health Nurs.* 2022 Dec; 29 (6): 813-828. DOI: 10.1111/jpm.12828
8. Resnick P.J. Filicide in the United States. *Indian J. Psychiatry* 2016; 58: 203-209. DOI: 10.4103/0019-5545.196845
9. Anderson E.A., Kim D.R. Psychiatric consultation to the postpartum mother. *Curr. Psychiatry Rep.* 2015 Apr; 17 (4): 561. DOI: 10.1007/s11920-015-0561-5

10. Голенков А.В., Филоненко В.А., Сергеева А.И., Филоненко А.В. Суицидальная опасность послеродовой депрессии. *Академический журнал Западной Сибири*. 2021; 17, 1 (90): 32-36.
11. Голенков А.В. Постгомицидные самоубийства. *Суицидология*. 2018; 9 (3): 3-15.
12. Зотов П.Б., Спадерова Н.Н. Постгомицидные самоубийства в Тюменской области (Западная Сибирь) в 2008-2018 гг. *Девантология*. 2019; 3 (2): 52-58.
13. Зотов П.Б., Родяшин Е.В., Уманский С.М. Суицидологический регистр – важный организационный элемент системы суицидальной превенции. *Суицидология*. 2010; 1 (1): 8.
14. Цымбалова А.Б., Ковалёва Е.Ю., Голенкова В.А. Случаи убийств женщинами новорожденных детей (судебно-психиатрический аспект). В сборнике: Актуальные вопросы психиатрии и наркологии. Материалы Республиканской научно-практической конференции, посвященной 55-летию Республиканской психиатрической больницы. Чебоксары. 2017: 183-185.
15. Roddy Mitchell A., Gordon H., Lindquist A., Walker S.P., Homer C.S.E., Middleton A., Cluver C.A., Tong S., Hastie R. Prevalence of perinatal depression in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2023 Mar 8: e230069. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2023.0069
16. Голенков А.В., Зотов П.Б. Постгомицидные самоубийства. Монография. Тюмень, 2022: 424 с.
17. Совков С.В. Вопросы помощи женщинам с психическими нарушениями в послеродовом периоде. *Научный форум. Сибирь*. 2015; 1: 139-140.

## POSTPARTUM DEPRESSION AS A PROBABLE CAUSE OF POSTHOMICIDAL SUICIDE

A. V. Golenkov

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia; [golenkovav@inbox.ru](mailto:golenkovav@inbox.ru)

### Abstract:

The *purpose of the study* is to study children's PGSU committed by women (having PD and other mental disorders). *Materials and methods*. We analyzed 12 cases of PGSU (main group) committed by women aged 23 to 50 years (mean age  $34.1 \pm 8.1$  years) with children aged one to eight months (average  $5.1 \pm 2.5$  months). These torts were collected in the electronic regional media (10 constituent entities of the Russian Federation) in 2012-2023. The comparison group consisted of 35 PSGUs with mothers (from 23 to 44 years old, mean age  $34.1 \pm 5.6$  years) killing children aged one year and older, committed in 29 regions of the Russian Federation in 2008-2021). Mathematical and statistical processing was carried out using descriptive statistics and chi-squared distribution. *Results*. In nine cases, the mother killed one of her children, and in three cases, two of her children (the second child was aged 3, 7 and 8). The leading method of killing infants was drowning, and the method of suicide of mothers was jumping (falling) from a height; methods of murder and suicide coincided in 66.7% of cases. However, only drowning was encountered as a method of killing infants significantly more often. These mothers were also more likely to be depressed. *Conclusion*. The study showed a high prevalence of mental disorders (depressive states) in children with PGSU (infanticides).

*Keywords*: post-homicidal suicides (infanticide-suicide), infants, postpartum depression

Финансирование: Данное исследование не имело финансовой поддержки.

Financing: The study was performed without external funding.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 13.03.2023. Принята к публикации / Accepted for publication: 06.04.2023.

---

Для цитирования: Голенков А.В. Послеродовая депрессия как вероятная причина постгомицидного самоубийства. *Академический журнал Западной Сибири*. 2023; 19 (2): 41-44. DOI: 10.32878/sibir.23-19-02(99)-41-44

For citation: Golenkov A.V. Postpartum depression as a likely cause of post-homicidal suicide. *Academic Journal of West Siberia*. 2023; 19 (2): 41-44. (In Russ) DOI: 10.32878/sibir.23-19-02(99)-41-44

УДК 616.89-008

## О САМОУБИЙСТВАХ ВРАЧЕЙ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ (КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д.С. Савастьянов, А.В. Голенков

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия

### ABOUT SUICIDES OF ANESTHESIOLOGISTS-RESUSCITATORS (BRIEF REVIEW OF LITERATURE)

D.S. Savastyanov, A.V. Golenkov

Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Сведения об авторах:

Савастьянов Даниил Сергеевич (ORCID iD: 0009-0001-3480-7078). Место учёбы: студент 4 курса медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Адрес: Россия, г. Чебоксары, Московский пр., 15. Электронная почта: savastyanov.01@mail.ru

Голенков Андрей Васильевич – д.м.н., профессор (SPIN-код: 7936-1466; Researcher ID: C-4806-2019; ORCID iD: 0000-0002-3799-0736; Scopus Author ID: 36096702300). Место работы и должность: заведующий кафедрой психиатрии, медицинской психологии и неврологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Адрес: Россия, г. Чебоксары, ул. Пирогова, 6. Электронная почта: golenkovav@inbox.ru

*Цель исследования* – изучить по данным литературы случаи самоубийств у врачей анестезиологов-реаниматологов. *Материалы и методы.* Проводился поиск и анализ публикаций по проблеме. Стратегия поиска включала ключевые слова: врачи, реаниматологи-анестезиологи и суицидальное поведение (самоубийства). *Результаты.* По данным мета-анализов и систематических обзоров, вероятность совершения самоубийств у врачей выше, чем у населения в целом. Повышенный риск такой смерти регистрируется у врачей анестезиологов-реаниматологов и медиков некоторых других специальностей. Рассчитанный в зарубежных исследованиях риск совершения суицидов у них составил 4%, появление суицидальных мыслей колебалось от 3,2 до 25,0%, а совершение суицидальных попыток – от 0,5 до 2,0%. Половина врачей, совершивших самоубийства, сделали это с помощью различных средств для наркоза (чаще всего – Propofol, Thiopental; Fentanyl; Rocuronium, Atracurium; Midazolam и др.) и значительно чаще ими оказались врачи-мужчины трудоспособного возраста. По опросам коллег, эта цифра варьировала от 75,1 до 81,5%. Другие способы самоубийств среди врачей анестезиологов-реаниматологов зарубежом встречаются значительно реже. *Заключение.* Анестезиология - реаниматология является одной из наиболее уязвимой для формирования суицидального поведения областью медицины. Высокий риск самоубийств у врачей этой специальности объясняется легким доступом к потенциально смертельным препаратам, высокой распространенностью синдрома эмоционального выгорания и других факторов риска.

*Ключевые слова:* анестезиологи-реаниматологи, самоубийства, отравления, лекарственные средства

Среди областей медицины анестезиология-реаниматология считается особо стрессовой специальностью в связи с огромной (юридической) ответственностью, чрезвычайно насыщенным графиком работы, значительным уровнем психологической (эмоциональной) и физической нагрузки, постоянной готовностью врача принимать оперативные решения и умением действовать в кризисных ситуациях [1]. При этом специа-

листы регулярно подвергаются строжайшей, основанной на высочайших требованиях экспертной оценки своей деятельности [2, 3]. Использование в практике широкого арсенала сильнодействующих лекарств и легкий доступ к ним, повышают риск к злоупотреблению ими с развитием зависимости от психоактивных веществ и совершения самоубийства [4, 5].

Один из последних мета-анализов и систематических обзоров показал, что вероятность совершения самоубийств у врачей составляет 1,44 (95% доверительный интервал (ДИ) – 1,16-1,72) по сравнению с населением в целом. Некоторые специальности могут подвергаться повышенному риску такому виду смерти, например, анестезиологи-реаниматологи (ВАР), психиатры, семейные врачи и хирурги общей практики. Для врачей была рассчитана вероятность совершения в течение жизни суицидальных попыток (1,0%; 95% ДИ –1,0-2,0;  $p < 0,001$ ) и появление суицидальных мыслей (17%; 95% ДИ –12,0-21,0);  $p < 0,001$ ). По данным восьми исследований риск совершения суицидов ВАР составила 4% (95% ДИ –2,0-6,0). Мета-регрессионный анализ показал, что у ВАР он был выше, чем у педиатров, патологоанатомов, радиологов, кардиологов, врачей скорой помощи и неврологов; выше ВАР вероятность совершения суицидов оказалась только у врачей внутренней медицины (16%) и психиатров (11%) [6]. По данным систематического обзора, появление суицидальных мыслей у ВАР колеблется от 3,2 до 25,0% (шесть исследований), а совершение суицидальных попыток – от 0,5 до 2,0% (четыре исследования) [7].

Самоотравление лекарственными средствами встречается среди врачей в два раза чаще, чем среди населения в целом (57% против 26,6%; оценка шансов = 3,65, 95% ДИ 2,85–4,68), в том числе и у врачей, находящихся на пенсии. Большая доля самоотравлений может отражать тот факт, что врачи имеют свободный доступ к лекарствам и знают, какие лекарства и какие дозы могут вызвать смерть. Барбитураты раньше были наиболее часто используемой группой препаратов. В последнее время половина ВАР, совершивших самоубийства, сделали это с помощью различных средств, используемых для наркоза (обезболивания), и значительно чаще ими оказались врачими-мужчины [8].

Выявленная закономерность подтверждается ещё двумя работами, основанными на опросах ВАР. Так, в 1464 сообщениях респондентов о самоубийстве коллеги ВАР препараты для анестезии использовались в

81,5% случаев (чаще всего – Propofol, Thiopental; Fentanyl; Rocuronium, Atracurium; Midazolam и др.), другие группы лекарственных средств – в 35,8%; прочие способы самоубийств составили 14,9% (повешение, самопорезы, утопление, прыжки с высоты и др.). Треть респондентов сообщили о нескольких случаях самоубийств коллег, большинство (92%) из которых произошло на работе, а 41% – вне работы ( $> 100\%$ , так как некоторые дали несколько разных ответов) [9]. В опросе, проведённом в Колумбии, 80 (19,8%) ВАР из 403 заявили, что им известно о смерти, по крайней мере, одного коллеги, покончившего жизнь самоубийством. Большинство суицидентов оказались мужчинами в возрастной группе 25-29 лет. Основным способом самоубийства ВАР являлось самоотравление лекарственными препаратами для наркоза (75,1%), чаще всего отмечалась передозировка опиоидами (58,5%) [10]. В другом исследовании подчеркивалось использование ВАР анестезирующих препаратов, особенно Пропофола с суицидальной целью [7].

Анестезиология-реаниматология не случайно является одной из наиболее уязвимой медицинской специальностью. Высокий риск самоубийств у ВАР можно объяснить лёгким доступом к потенциально смертельным препаратам, высокой распространённостью синдрома эмоционального выгорания среди врачей анестезиологов - реаниматологов, запредельной рабочей нагрузкой со страхом причинения вреда пациентам и конфликтами с коллегами [6]. В России, у 73% ВАР рабочая неделя составляет выше 40 часов; треть – работают по три суточных смены и более в неделю, а каждый второй ВАР при такой высокой нагрузке имеет ещё и дополнительную работу либо в своей, либо в другой медицинской организации. Не случайно, что половина участников опроса рассматривает возможность смены работы и/или изменения характера труда, либо вообще уйти из профессии [1].

Мало что известно о причинах и переходах между суицидальными мыслями / планами / попытками самоубийства и суицидом, а также о факторах, провоцирующих или защищающих от этих переходов, особенно у

врачей. Но такая суицидальная активность чувствительным специфическим показателем суицидального риска, требующим пристального внимания. Обязательные профилактические стратегии должны включать не только распознавание и лечение депрессии и химических зависимостей, но и меры по снижению профессионального стресса, ограничение доступа к средствам суицидов, когда врачи находятся в депрессии [4, 8, 9, 10].

В департаментах и организациях здравоохранения следует проводить обучение ВАР по вопросам самоубийств и несуйцидальных самоповреждений. Такая образовательная деятельность должна включать усилия по борьбе со стигматизацией, связанной с психическими расстройствами, и по поддержке коллег, которые могут испытывать, например, финансовые трудности, проблемы в отношениях или профессиональные стрессы, включая жалобы и/или дисциплинарные процедуры [11].

Высокая распространённость врачей, совершивших суицидальные попытки, а также

лица с суицидальными мыслями должны получать профилактическую помощь на рабочем месте. Политика общественного здравоохранения должна быть направлена на улучшение среды социальной работы и содействие скринингу, оценке, направлению и дестигматизации суицидов у врачей. Наконец, отсутствие данных о других медицинских работниках предполагает проведение исследований по изучению тех профессий, которые также могут подвергаться риску самоубийства [6].

Опыт, описанный в исследованиях, подчеркивает необходимость дальнейшего повышения осведомлённости учреждений, самих врачей анестезиологов-реаниматологов и ординаторов о необходимости разработки плана поддержки коллег, нуждающихся в помощи из-за профессионального стресса, наркотической зависимости, депрессии, самоубийств и других психических расстройств, которые можно адекватно лечить, если выявить их на ранней стадии.

#### Литература:

1. Волков А.В., Ильин А.В., Лебединский К.М., Заболотских И.Б., Лазарев В.В., Мазурок В.А., Овезов А.М., Шифман Е.М., Щеголев А.В., Васильева Г.Н. Анестезиологи-реаниматологи России и их Федерация: ожидания, действительность и идеальная модель. *Анестезиология и реаниматология*. 2021; 4: 6–16. DOI: 10.17116/anaesthesiology20210416
2. Шень Н.П., Минин А.С., Шаповалов В.В., Назаров Н.С., Исмагуллин Ф.У., Бирюков Р.А. Дефицит кадров и профессиональное выгорание в мире и отделениях реанимации // «Качество жизни» в клинической практике / Коллективная монография. Под редакцией проф. П.Б. Зотова. Тюмень: Вектор Бук, 2022. С. 319-340. ISBN 978-5-91409-565-6
3. Полушин Ю.С. Отечественная анестезиология-реаниматология 2019 – к чему пришли и куда идем. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 16 (2): 6–14. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-6-14
4. Alexander B.H., Checkoway H., Nagahama S.I., Domino K.B. Cause specific mortality risks of anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2000 Oct; 93 (4): 922-930. DOI: 10.1097/00000542-200010000-00008
5. Филоненко А.В., Голенков А.В., Филоненко В.А., Орлов Ф.В., Деомидов Е.С. Самоубийства среди врачей и медицинских работников: Обзор литературы. *Суицидология*. 2019; 10 (3): 42-58. DOI: 10.32878/suiciderus.19-10-03(36)-42-58
6. Dutheil F., Aubert C., Pereira B., Dambrun M., Moustafa F., Mermillod M., Baker J.S., Trousselard M., Lesage F.X., Navel V. Suicide among physicians and healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Dec 12; 14 (12): e0226361. DOI: 10.1371/journal.pone.0226361
7. Plunkett E., Costello A., Yentis S.M., Hawton K. Suicide in anaesthetists: a systematic review. *Anaesthesia*. 2021 Oct; 76(10):1392-1403. DOI: 10.1111/anae.15514.
8. Hawton K., Clements A., Simkin S., Malmberg A. Doctors who kill the myself: a study of the methods used for suicide. *QJM*. 2000 Jun; 93 (6): 351-357. DOI: 10.1093/qjmed/93.6.351
9. Yentis S.M., Shinde S., Plunkett E., Mortimore A. Suicide amongst anaesthetists - an Association of Anaesthetists survey. *Anaesthesia*. 2019 Nov; 74 (11): 1365-1373. DOI: 10.1111/anae.14727
10. Chaves Vega A., Sánchez Bello N.F., Bocanegra Rivera J.C., Gómez Buitrago L.M. Suicide in Colombian anesthesiologists. National survey study. *Colombian J. Anesthesiology*. 2022; 50: e1026
11. Shinde S., Yentis S.M., Asanati K., Coetzee R.H., Cole-King A., Gerada C., Harding K., Hawton K., Hennessy A., Keats P., Kumar N., McGlennan A., Pappenheim K., Plunkett E., Prior K., Rowland A. Guidelines on suicide amongst anaesthetists 2019. *Anaesthesia*. 2020 Jan; 75 (1): 96-108. DOI: 10.1111/anae.14890



## ABOUT SUICIDES OF ANESTHESIOLOGISTS-RESUSCITATORS (BRIEF REVIEW OF LITERATURE)

*D.S. Savastyanov, A.V. Golenkov*

Chuvash State University, Cheboksary, Russia,  
savastyanov.01@mail.ru

### Abstract:

We aimed at reviewing the available published literature and some reports about suicide, among anesthesiologists-resuscitators. *Materials and methods.* A search and analysis of publications on the problem was carried out. The search strategy included keywords: doctors, resuscitators-anesthesiologists and suicidal behavior (suicides). *Results.* According to meta-analyses and systematic reviews, physicians are more likely to commit suicide than the general population. An increased risk of such death is recorded among anesthesiologists-resuscitators and some other specialties. The risk of committing suicide calculated in foreign studies was 4%, the appearance of suicidal thoughts ranged from 3.2% to 25.0%, and the commission of suicidal attempts – from 0.5% to 2.0%. Half of the doctors who committed suicide did so with the help of various anesthetics (most often Propofol, Thiopental; Fentanyl; Rocuronium, Atracurium; Midazolam, etc.) and much more often they were male doctors of working age. According to surveys of colleagues, this figure ranged from 75.1 to 81.5%. Other methods of suicide among anesthesiologists-resuscitators abroad are much less common. *Conclusion.* Anesthesiology-resuscitation is one of the most vulnerable areas of medicine for the formation of suicidal behavior. The high risk of suicide among physicians in this specialty is due to easy access to potentially lethal drugs, the high prevalence of burnout syndrome, and other risk factors.

*Keywords:* anesthesiologists-resuscitators, suicides, poisonings, medicines

### Вклад авторов:

*Д.С. Савастьянов:* поиск публикаций по теме исследования, написание текста рукописи;

*А.В. Голенков:* написание и редактирование текста рукописи.

### Authors' contributions:

*D.S. Savastyanov:* search for publications on the research topic, writing the text of the manuscript;

*A.V. Golenkov:* writing and editing the text of the manuscript.

**Финансирование:** Данное исследование не имело финансовой поддержки.

**Financing:** The study was performed without external funding.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 23.03.2023. Принята к публикации / Accepted for publication: 20.04.2023.

---

**Для цитирования:** Савастьянов Д.С., Голенков А.В. О самоубийствах врачей анестезиологов-реаниматологов (краткий обзор литературы). *Академический журнал Западной Сибири.* 2023; 19 (2): 45-48.  
DOI: 10.32878/sibir.23-19-02(99)-45-48

**For citation:** Savastyanov D.S., Golenkov A.V. About suicides of anesthesiologists-resuscitators (brief review of literature). *Academic Journal of West Siberia.* 2023; 19 (2): 45-48. (In Russ)  
DOI: 10.32878/sibir.23-19-02(99)-45-48

## ПАРАДОКС ПЕТО: ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ

А.М. Перцев, Н.М. Федоров

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Тюмень, Россия

### OVERVIEW OF PETO PARADOX INVESTIGATIONS

А.М. Pertcev, N.M. Fedorov

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Сведения об авторах:

Перцев Артём Михайлович (SPIN-код: 6074-3439; ResearcherID: AVK-2135-2022; ORCID iD: 0000-0003-4615-4681). Место учёбы: ординатор 2 года кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Электронная почта: artemispercev@yandex.ru

Фёдоров Николай Михайлович – к.м.н., доцент (SPIN-код: 5124-4964; ORCID iD: 0000-0003-1833-1687). Место работы и должность: профессор кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Электронная почта: fnm1948@mail.ru

В статье обсуждается парадокс Пето. На основе анализа данных литературы приводятся частные и общие решения. Также рассматривается критика самого подхода к парадоксу Пето, как к вопросу, который поставлен перед учёными.

*Ключевые слова:* онкология, парадокс Пето, канцерогенез, бремя мутаций

Парадокс Пето, названный в честь английского статистика и эпидемиолога Ричарда Пето обозначает наблюдаемый факт, что частота рака не зависит от количества клеток в организме. Например, заболеваемость раком у человека выше, чем у китов несмотря на то, что у китов больше клеток, чем у человека. Если предположить, что вероятность развития из клетки рака одинакова для всех клеток, то можно было бы ожидать, что чем больше клеток в организме, тем выше вероятность рака.

Ричард Пето сформулировал парадокс в 1977 году. В обзоре модели многостадийного рака Пето заметил, что люди намного меньше подвержены раку, чем мыши: у человека клеток в 1000 раз больше, чем у мыши, и живём мы в среднем в 30 раз дольше, чем мыши. Для двух одинаковых организмов, один из которых в 30 больше другого, такая разница давала бы в  $30^4$ – $30^6$  (примерно от миллиона до миллиарда) раз более высокий риск карциномы. Однако в реальности вероятность развития карциномы у мыши и у человека совершенно иная [1-2].

И действительно, в 2022 году Винце и соавт. провели анализ более 100000 животных из 191 различных видов в зоопарках, который показал, что основная предпосылка

работы, проведённой на мышах и людях, в более общем плане применима к этому широкому кругу видов: заболеваемость раком действительно не зависит от размера тела и ожидаемой продолжительности жизни [3].

Более того, исследования на животных в зоопарке предоставили важную информацию о причинно-следственной связи рака: смертность от рака была явно связана с питанием, поскольку у плотоядных животных была самая высокая смертность от рака среди всех исследованных видов. Эти данные имеют важные последствия из-за эпидемиологической связи потребления мяса и диеты с высоким содержанием жиров с заболеваемостью раком в человеческих популяциях [4].

*Цель этого обзора* – обобщить данные исследований по данному вопросу.

Парадокс Пето поднимает вопрос о механизмах устойчивости организмов к раку. Появляются всё новые исследования в фундаментальной онкологии, которые дают всё больше ответов об этих механизмах. Понимание различий в канцерогенезе различных видов способствует смещению онкологии в более профилактическое русло.

*Материалы и методы*

Для обзора используются данные исследований из баз PubMed и Google Scholar.

### *Парадокс Пето и гипотезы Пето*

Рак – это многоступенчатый процесс, в котором набор мутаций необходим как для инициации, так и для злокачественного прогрессирования. Учитывая, что каждое клеточное деление несёт в себе риск возникновения мутаций, организмы с большими телами (состоящими из большого количества клеток) и увеличенной продолжительностью жизни (с более длительным временем накопления мутаций) должны быть более склонны к развитию рака. Тем не менее, хотя текущие данные свидетельствуют о том, что больший размер тела и продолжительная продолжительность жизни приводят к увеличению риска развития рака внутри вида, эта взаимосвязь может отсутствовать у таксонов.

Хотя это парадоксальное соотношение важно для понимания, оно основывается на нескольких чрезмерно упрощённых предположениях (далее определяемых как гипотезы Пето):

1. Количество делящихся клеток в организме строго пропорционально его размеру.
2. Каждая делящаяся клетка имеет одинаковый риск мутации.
3. Накопление мутаций вызывают превращение нормальных клеток в злокачественные.

Исследуя данные гипотезы, как правило, и изучается парадокс Пето.

#### *Частные решения парадокса Пето*

В обзоре 2003 года был предложен ряд гипотез, которые разрешают парадокс [5].

Во-первых, частота соматических мутаций может изменяться обратно пропорционально размеру тела. Например, отбор может способствовать более эффективным механизмам репарации ДНК в крупных организмах, тем самым предотвращая раннюю злокачественную неоплазию.

Во-вторых, канцерогенные мутации могут быть более выгодными для клеток меньших, а не больших хозяев. Например, клетки более крупных хозяев могут быть менее чувствительны к мутациям, которые у более мелких организмов вызывают пролиферацию клеток в предраковых поражениях.

В-третьих, отбор может способствовать более избыточным противоопухолевым механизмам, таким как гены-супрессоры опухолей, в геномах более крупных организмов.

Разберём их по очереди.

### *Частота соматических мутаций*

В 2022 году было проведено полногеномное секвенирование 208 кишечных крипт в попытке выявить различия в бремени мутаций или мутационных процессах у 56 отдельных животных из 16 видов млекопитающих видов с широко различающимися характеристиками размера тела, продолжительности жизни и риска развития рака. Крипты клонируются из отдельных стволовых клеток и накапливают мутации с возрастом, обеспечивая идеальный сценарий для межвидовых сравнений [6].

Исследование показало, например, что частота соматических мутаций на геном в год в нормальном кишечнике мыши составила 796, но эквивалентная цифра для людей составила 47. Однако, поскольку люди живут примерно в 30 раз дольше, чем мыши, мутационная разница в конце жизни между этими двумя видами была всего лишь примерно в три раза. Интересно, что изменение частоты мутаций обратно пропорционально коррелировало с продолжительностью жизни, но незначительно с массой тела, что позволяет предположить, что у животных с очень большой массой тела и, соответственно, большим количеством клеток, подверженных риску трансформации, должны были развиваться особые биологические механизмы, которые контролируют мутации и предотвращают появление опухолей.

Тогда как же связаны устойчивость к раку и размеры тела? Это мы разберем чуть позднее.

#### *Воздействие канцерогенных мутаций на организмы разных размеров*

Заболееваемость раком может быть снижена за счёт уменьшения избирательного преимущества (на уровне конкурирующих клеточных линий) способствующих соматических мутаций. Например, если локус опухолевого супрессора является неполностью рецессивным на клеточном уровне (то есть он гаплонедостаточен), то нокаут одного аллеля может позволить клетке пролиферировать и, таким образом, увеличить вероятность появления двойного мутанта (или снизить время ожидания, пока это не произойдет). Следовательно, отбор на индивидуальном уровне будет благоприятствовать генотипам, в которых селективное преимущество

первой мутации снижено (или даже превращено в недостаток) [5].

*Развитие у крупных организмов избыточных механизмов защиты.*

Некоторые крупные виды позвоночных имеют многочисленные копии генов-супрессоров опухолей [7-8], например, слон (*Loxodonta africana*), который имеет двенадцать ортологов человеческого гена p53, ключевого супрессора опухолей, фундаментального для целостности всего генома.

Эксперименты показали, что клетки слонов, подвергшиеся воздействию ионизирующего излучения, ведут себя так, как и следовало ожидать от всех этих копий TP53 – они с гораздо большей вероятностью включают апоптотический путь и, следовательно, разрушают клетки, а не накапливают канцерогенные мутации [9].

В идеале, сравнительные исследования могли бы выделить потенциальные мишени, где генетические механизмы, лежащие в основе подавления рака у одного вида, могут быть перенесены на другой с клиническими последствиями. Например, было обнаружено, что генетическое изменение мышей с целью сверхэкспрессии формы белка TP53 придало им фенотип, подавляющий рак; однако у этих мышей также был обнаружен фенотип преждевременного старения [10].

Удивительно, но в другом исследовании были созданы мыши "super p53", которые содержали дополнительные копии гена TP53, похожие на геном слона, под их нормальными промоторами, и у этих мышей была обнаружена усиленная реакция на повреждение ДНК и подавление рака без эффекта старения [11].

Вероятно, в природе существует множество решений парадокса Пето, потому что большие размеры тела эволюционировали независимо много раз на протяжении всей истории жизни. Мы знаем, например, что у китов не развились дополнительные копии TP53, как у слонов [12].

Некоторые исключительно долгоживущие грызуны, такие как голые землекопы и слепые землекопы, известны очень низким уровнем заболеваемости раком. В случае с голыми землекопами (по-видимому, это связано с формой гиалуроновой кислоты и сверхчувствительным путём подавления

опухолей CDKN2A, который подавляет пролиферацию клеток голого землекопа [13-14]).

Слепые землекопы (*Spalax judaei* и *Spalax golani*) имеют другой механизм подавления рака. Чрезмерная пролиферация клеток слепого землекопа вызывает массовую некротическую гибель клеток, которая разрушает как пролиферирующие клетки, так и их соседей [15].

Однако это все частные явления, не отвечающие на вопрос о связи размера и заболеваемости раком.

*Три новых решения*

К этим трём возможным причинам John D. Nagy добавил ещё три [16].

Во-первых, возможно существует слабая корреляция между заболеваемостью раком и размером тела, но отмеченные выше механизмы вариации доминируют в схеме. И действительно, такая корреляция существует, но на внутривидовом уровне. Как говорилось ранее, больший размер тела внутри вида ассоциирован с большей частотой рака [17]. Или, например, исследования эквадорских популяций человеческих карликов показали только одну несмертельную злокачественную опухоль и ни одного случая диабета за 22 года мониторинга [18]. Поскольку генетический анализ эквадорских субъектов выявил мутацию в гене рецептора гормона роста, приводящую к серьёзному дефициту рецептора гормона роста (GHR) и IGF-I, было высказано предположение, что пониженная экспрессия специфических для роста генов защищает от рака и способствует продлению жизни.

Лучше внутривидовые отличия в заболеваемости раком исследованы у собак, у которых различия в размерах имеют значительную амплитуду. Так крупные породы собак демонстрируют более высокую частоту остеосарком и других канцерогенных мутаций [19].

Во-вторых, возможно заболеваемость раком на самом деле сильно зависит от размера тела и продолжительности жизни, но наше общее незнание эпидемиологии рака скрывает закономерность.

И наконец, возможно смертность от рака отрицательно коррелирует с размером тела и продолжительностью жизни. Например, злокачественная неоплазия у крупных организмов может иметь тенденцию к самопроиз-

вольному разрешению или оставаться сублетальным хроническим заболеванием, тогда как опухоль такого же размера убила бы меньшего хозяина. Если бы это было правдой, то парадокс Пето был бы пустым парадоксом – рак есть, но мы не замечаем. Похожее явление рассматривается в теории гиперопухолей.

Первые данные о возможности появления гиперопухоли появились в математической модели рака в 2004 году [20].

Согласно ей, так как популяция опухолевых клеток развивается по эволюционным принципам, со временем в ней должны возникнуть «пассажиры», которые тратят больше ресурсов на размножение и развитие, и меньше на производство ангиогенных сигналов, питаясь плодами трудов других клеток. Данное поведение может приводить к тому, что размеры опухолей будут саморегулироваться в пределе, при котором опухоль не будет способна привести к смерти организма, так называемый сублетальный размер.

Предполагается, что естественный отбор, действующий на конкурирующие фенотипы среди популяции раковых клеток, будет склоняться в пользу агрессивных «пассажиров», которые затем вырастают в виде опухоли на своей родительской опухоли, создавая гиперопухоль, которая повреждает или разрушает исходное новообразование. У более крупных организмов опухолям требуется больше времени, чтобы достичь смертельного размера, поэтому у гиперопухолей больше времени для развития. Таким образом, у крупных организмов рак может быть более распространённым и менее смертельным.

В статье 2007 года John D. Nagy иллюстрирует эту гипотезу *in silico* [16]. Результаты модели предсказывают, что злокачественные новообразования у более крупных организмов должны быть непропорционально некротическими, агрессивными и васкуляризованными, чем летальные опухоли у мелких млекопитающих.

В ходе исследований *in silico* в подавляющем большинстве симуляций гиперопухоли удерживали опухоли до сублетального размера в течение многих лет. Лишь небольшая часть смоделированных опухолей проявилась бы как клиническое заболевание у людей, причём вес большинства из них никогда не превышал 10-100 г. Модели роста

обычно включали ранние периоды быстрых эволюционных изменений, ведущих к более стабильной гистологии, перемежающиеся случайными, самоограничивающимися инвазиями. Смертность при моделировании отрицательно коррелирует с массой тела. Кроме того, опухолям требуется больше времени, чтобы достичь смертельного размера у более крупных организмов, но, в то же время смертельные опухоли у более крупных организмов растут намного быстрее, чем у мелких животных. В сочетании с высокими темпами роста смертельно опасные опухоли у более крупных организмов также более сильно васкуляризованы.

Гипотеза гиперопухолей не учитывает влияние метастазирования на смертность. Эволюционно метастазирование можно рассматривать как адаптацию, позволяющую избежать конкуренции за ресурсы внутри растущей опухоли. Если ишемия становится выраженной в опухоли из-за гипертумороза или какого-либо другого механизма, тогда можно ожидать, что отбор будет благоприятствовать метастатическому фенотипу. Следовательно, можно было бы предсказать более высокую метастатическую нагрузку у более крупных млекопитающих, таких как усатые киты, по сравнению с людьми. Однако результаты моделирования показывают, что гипертумороз также может сдерживать большинство этих метастатических опухолей. В конечном итоге, однако, основная движущая сила эволюционной динамики переклочится с конкуренции между клетками на конкуренцию между опухолями. Поэтому более подробное понимание закономерностей метастазирования у млекопитающих различных размеров представляло бы большой интерес.

*Размер клеток, размер организма и клеточный метаболизм*

Согласно одной из гипотез Пето количество клеток в организме прямо пропорционально его размеру. Но исследования показывают, что с увеличением размеров организма увеличивается и размер клеток [21].

Например, площадь эритроцитов сильно коррелирует со скорректированной на массу тела скоростью основного метаболизма, как у птиц, так и у млекопитающих. Фактически, размер клеток, количество клеток и клеточный / организменный метаболизм совместно

регулируются общими сигнальными путями, такими как PI3K / Akt / mTOR, Мус или Hippo-YAP [22, 23]. По сути, изменение размера клеток – это динамическая система, связывающая рост клеток и скорость их деления. Увеличение числа делений мелких клеток (например, стволовых клеток) может просто привести к увеличению заболеваемости раком из-за ошибок в копировании ДНК при каждом размножении одной клетки [24].

Также размер клеток является одним из факторов, определяющих скорость клеточного метаболизма и затраты на поддержание мембранных градиентов. В соответствии с гипотезой клеточного метаболизма [25], меньшие клетки поддерживают более высокие скорости метаболизма из-за большего отношения поверхности клетки к объёму. Постулируемое увеличение скорости клеточного метаболизма обычно связано с более высокой продукцией активных форм кислорода, что напрямую влияет на вероятность возникновения опухоли [26].

Однако появляющиеся данные свидетельствуют о том, что отрицательная связь между размером клетки и скоростью метаболизма не является общим правилом, и можно легко найти исключения. Например, размер клеток сам по себе может быть фактором, ограничивающим скорость клеточного метаболизма, особенно в специализированных клетках (таких как гепатоциты), участвующих во множестве одновременных метаболических процессов.

В статье 2022 года [21] сравнивались характеристики крыс из искусственно отобранных линий с высоким и низким BMR – базовым уровнем метаболизма. Крысы с высоким BMR показали ослабление иммунного ответа [27], усиление окислительного повреждения [28], усиление накопления тяжёлых металлов [29], увеличение заболеваемости колоректальным раком.

И наоборот, гепатоциты, клетки проксимальных канальцев почек и энтероциты двенадцатиперстной кишки, были значительно меньшего размера, а эритроциты и клетки эпителия кожи значительно крупнее у индивидуумов, характеризующихся низким уровнем расхода энергии.

*Мутационно-ориентированный подход*

Возможно, парадокса вообще нет. Возможно, заболеваемость раком сильно зависит

от размера тела и продолжительности жизни, но наше общее незнание эпидемиологии рака скрывает закономерность.

Третья гипотеза Пето говорит о том, что накопление мутаций вызывают превращение нормальных клеток в злокачественные.

Армитидж и Долл в 1954 г. опубликовали подробное исследование заболеваемости раком у людей, сделав вывод, что показатель увеличивается пропорционально 6-й степени возраста [30]. В 1975 году Пето провёл исследование на мышах, в ходе которого мышей многократно обрабатывали мутагеном (бензпиреном) в течение многих месяцев, показав, что уровень заболеваемости раком увеличился в зависимости от продолжительности воздействия канцерогена [2].

Эти данные широко интерпретировались как подтверждающие модель рака Армитиджа-Долла, как у мышей, так и у людей, как вызванного последовательными стадиями примерно из 4-6 мутаций из-за многократного длительного воздействия агентов, повреждающих ДНК. Проблема с этим выводом заключается в том, что исследования рака у мышей несколько десятилетий назад показали, что ограничивающим скорость этапом в развитии рака не является простое накопление мутаций в генах-драйверах рака.

Используя модель многоступенчатого канцерогенеза на коже мыши, было показано, что развитие рака происходит в две определённые стадии, завершаемые однократным введением низких доз “инициатора” (каменноугольной смолы), за которым через 1-2 недели следует повторное воздействие фактором, не канцерогенным, но способствующим раздражению (промотором – кротонным маслом) [31, 32].

На первый взгляд, эти данные о мышах приводят к выводу, что одной мутации достаточно, когда за ней следует ранение или воздействие промотора, для развития предраковых опухолей, хотя, очевидно, требуются дополнительные геномные события, даже на мышинных моделях, для прогрессирования до полной злокачественности. Однако это, по-видимому, противоречит огромному количеству данных о последовательности, демонстрирующих наличие сотен повторяющихся предполагаемых мутаций-драйверов в опухолях человека, а также химически индуцированных опухолях мыши [33-35].

Итак, сколько мутаций действительно необходимо для развития рака у мыши или человека? Модель инициации и клонального отбора явно не согласуется с эпидемиологией человека, рассмотренной выше, предполагающей, что заболеваемость увеличивается пропорционально 6-й степени возраста и, следовательно, включает в себя несколько стадий, каждая из которых требует своих причинных генетических или биохимических изменений. Одновременно с этим исследования показывают, что клетки могут сохранять нормальный фенотип, имея значительное количество мутаций.

Так, исследования модели Беренблума и Моттрама были воспроизведены в 1970-х и 1980-х годах с использованием специфических канцерогенов в качестве инициаторов, таких как диметилбензантрацен (DMBA), и промоторов (например, активный фактор в кротоновом масле: 12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетат, или ТРА) [36, 37]

Было проведено полногеномное секвенирование карцином кожи, вызванных стандартным протоколом, в котором промотирование происходит через 2 недели после инициации, и отложенным протоколом, с промоцией клеток, которые были инициированы 6-12 месяцами ранее. Результаты показали, что отложенные инициированные клетки имели те же мутации, вызывающие рак, мутационные сигнатуры DMBA и диапазон общего

мутационного бремени, что и те, которые были повышены вскоре после инициации. Некоторые карциномы из протокола “delay” имели 40000-50000 мутаций, несущих сигнатуру DMBA.

Другими словами, клетки, несущие тысячи мутаций по всему геному, которые были вызваны одним воздействием канцерогена, в том числе высокоонкогенные мутации Ras сохранялись неизменными в течение продолжительного периода жизни мыши, не удаляясь путём апоптоза или иммунного очищения, но также и без образования каких-либо опухолей или других очевидных патологических изменений в ткани.

Наши мысли о том, сколько реальных мутаций, приводящих к раку, необходимы для развития опухоли, могут потребовать переоценки в свете доказательств, свидетельствующих о том, что нормальные клетки и ткани имеют много мутаций, связанных с раком, но не обнаруживают патологии, связанной с раком. Некоторые недавно опубликованные исследования на других мышинных моделях канцероген-индуцированных, генетически инициированных или спонтанно возникающих опухолей у мышей начали проливать свет на эти вопросы и, кроме того, стимулировали возобновление интереса к промоции как к критически важному шагу в развитии рака у человека.

#### Литература:

1. Peto R., Hiatt N.H., Watson J.D., et al. *Origins of human cancer*. 1977; 3: 1403.
2. Peto R., Roe F.J., Lee P.N., et al. Cancer and ageing in mice and men. *Br J Cancer*. 1975; 32: 411-426.
3. Vincze O., Colchero F., Lemaître J.F., et al. Cancer risk across mammals. *Nature*. 2022; 601 (7892): 263-267.
4. Martincorena I., Roshan A., Gerstung M., et al. Tumor evolution. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. *Science*. 2015; 348 (6237): 880-886.
5. Leroi A.M., Koufopanou V., Burt A. Cancer selection. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3 (3): 226-231.
6. Cagan A., Baez-Ortega A., Brzozowska N., et al. Somatic mutation rates scale with lifespan across mammals. *Nature*. 2022; 604 (7906): 517-524.
7. Nunney L. Lineage selection and the evolution of multistage carcinogenesis. *Proc Biol Sci*. 1999; 266: 493-498.
8. Abegglen L.M., Caulin A.F., Chan A., et al. Potential Mechanisms for Cancer Resistance in Elephants and Comparative Cellular Response to DNA Damage in Humans. *JAMA*. 2015; 314 (17): 1850-1860.
9. Sulak M., Fong L., Mika K., et al. TP53 copy number expansion is associated with the evolution of increased body size and an enhanced DNA damage response in elephants. *Elife*. 2016; 5: e11994.
10. Tyner S.D., Venkatachalam S., Choi J., et al. p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes. *Nature*. 2002; 415 (6867): 45-53.
11. Garcia-Cao I., Garcia-Cao M., Martín-Caballero J., et al. "Super p53" mice exhibit enhanced DNA damage response, are tumor resistant and age normally. *EMBO J*. 2002; 21 (22): 6225-6235.
12. Tollis M., Boddy A.M., Maley C.C. Peto's Paradox: how has evolution solved the problem of cancer prevention? *BMC Biol*. 2017; 15 (1): 60.
13. Seluanov A., Hine C., Azpurua J., et al. Hypersensitivity to contact inhibition provides a clue to cancer resistance of naked mole-rat. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106 (46): 19352-19357.
14. Tian X., Azpurua J., Hine C., et al. High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat. *Nature*. 2013; 499 (7458): 346-349.
15. Gorbunova V., Hine C., Tian X., et al. Cancer resistance in the blind mole rat is mediated by concerted necrotic cell death mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109 (47): 19392-19396.
16. Nagy J.D., Victor E.M., Cropper J.H. Why don't all whales have cancer? A novel hypothesis resolving Peto's paradox. *Integr Comp Biol*. 2007; 47 (2): 317-328.

17. Gunnell D.J., Smith G.D., Holly J.M., Frankel S. Leg length and risk of cancer in the Boyd Orr cohort. *BMJ*. 1998; 317 (7169): 1350-1351.
18. Guevara-Aguirre J., Balasubramanian P., Guevara-Aguirre M., et al. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. *Sci Transl Med*. 2011; 3 (70): 70ra13.
19. Dobson J.M. Breed-predispositions to cancer in pedigree dogs. *ISRN Vet Sci*. 2013; 2013: 941275.
20. Nagy J.D. Competition and natural selection in a mathematical model of cancer. *Bull Math Biol*. 2004; 66 (4): 663-687.
21. Maciak S. Cell size, body size and Peto's paradox. *BMC EcolEvol*. 2022; 22 (1): 142.
22. Li Q., Rycak K., Chen X., et al. Cancer stem cells and cell size: A causal link? *Semin Cancer Biol*. 2015; 35: 191-199.
23. Maciak S., Sawicka D., Sadowska A., et al. Low basal metabolic rate as a risk factor for development of insulin resistance and type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020; 8(1): e001381.
24. Tomasetti C., Vogelstein B. Musings on the theory that variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of divisions of normal stem cells. *Science*. 2015; 347: 78–81.
25. Kozłowski J., Konarzewski M., Gawelczyk A.T. Cell size as a link between noncoding DNA and metabolic rate scaling. *PNAS*. 2003; 24: 14080–14085.
26. Maciak S., Michalak P. Cell size and cancer: a new solution to Peto's paradox? *Evol Appl*. 2015; 8: 2–8.
27. Książek A., Konarzewski M. Effect of dietary restriction on immune response of laboratory mice divergently selected for basal metabolic rate. *Physiol Biochem Zool*. 2012; 1: 51–61.
28. Sadowska J., Gębczyński A.K., Konarzewski M. Metabolic risk factors in mice divergently selected for BMR fed high fat and high carb diets. *PLoS ONE*. 2017; 12 (2): e0172892.
29. Maciak S., Włostowski T., Salińska A., et al. Tissue cadmium accumulation is associated with basal metabolic rate in mice. *Biol Trace Elem Res*. 2011; 144: 944–950.
30. Armitage P., Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer*. 1954; 8: 1–12.
31. Berenblum I. The cocarcinogenic action of croton resin. *Cancer Res*. 1941; 1: 44.
32. Mottram J.C. A developing factor in experimental blastogenesis. *J Path Bact*. 1944; 56: 181.
33. Martínez-Jiménez F., Muiños F., Sentís I., et al. A compendium of mutational cancer driver genes. *Nat Rev Cancer*. 2020; 20 (10): 555-572.
34. Martincorena I., Raine K.M., Gerstung M., et al. Universal patterns of selection in cancer and somatic tissues. *Cell*. 2018; 173 (7): 1823.
35. Westcott P.M., Halliwill K.D., To M.D., et al. The mutational landscapes of genetic and chemical models of Kras-driven lung cancer. *Nature*. 2015; 517 (7535): 489-492.
36. Goertler K., Loehrke H. Diaplacental carcinogenesis: initiation with the carcinogens dimethylbenzanthracene (DMBA) and urethane during fetal life and postnatal promotion with the phorbol ester TPA in a modified 2-stage Berenblum/Mottram experiment. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1976; 372 (1): 29-38.
37. Loehrke H., Schweizer J., Dederer E., et al. On the persistence of tumor initiation in two-stage carcinogenesis on mouse skin. *Carcinogenesis*. 1983; 4 (6): 771-775.

## OVERVIEW OF PETO PARADOX INVESTIGATIONS

A.M. Pertcev, N.M. Fedorov

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

### Abstract:

The article reviews particular and general solutions of the Peto paradox. Criticism of the approach to the Peto paradox itself is also considered, as to the question posed to scientists.

**Keywords:** cancer, Peto paradox, cancerogenesis, mutation burden

Вклад авторов:

A.M. Перцев: поиск публикаций по теме исследования, написание текста рукописи;

N.M. Федоров: написание и редактирование текста рукописи.

Authors' contributions:

A.M. Pertcev: search for publications on the research topic, writing the text of the manuscript;

N.M. Fedorov: writing and editing the text of the manuscript.

Финансирование: Данное исследование не имело финансовой поддержки.

Financing: The study was performed without external funding.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 03.03.2023. Принята к публикации / Accepted for publication: 23.03.2023.

Для цитирования: Перцев А.М., Федоров Н.М. Парадокс Пето: обзор исследований. *Академический журнал Западной Сибири*. 2023; 19 (2): 49-55. DOI: 10.32878/sibir.23-19-02(99)-49-55

For citation: Pertcev A.M., Fedorov N.M. Overview of Peto paradox investigations. *Academic Journal of West Siberia*. 2023; 19 (2): 49-55. (In Russ) DOI: 10.32878/sibir.23-19-02(99)-49-55



## **ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА ПОЧКИ В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ В 2017-2021 ГГ.**

*А.М. Агатаева, Н.М. Федоров, Е.Б. Подгальная*

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Тюмень, Россия  
ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень, Россия

### **DYNAMICS OF MORBIDITY AND MORTALITY FROM KIDNEY CANCER IN THE TYUMEN REGION IN 2017-2021**

*А.М. Agataeva, N.M. Fedorov,  
Е.В. Podgalnaya*

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia  
Medical center "Medical City", Tyumen, Russia

Сведения об авторах:

Агатаева Алия Маратовна (SPIN-код: 2124-7329; ResearcherID: ACT-9207-2022; ORCID iD: 0000-0001-7010-6634). Место учебы: ординатор кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Телефон: +7 (982) 927-30-55, электронная почта: [topassa@mail.ru](mailto:topassa@mail.ru)

Фёдоров Николай Михайлович – к.м.н., доцент (AuthorID: 566046; ORCID iD: 0000-0003-1833-1687). Место работы и должность: профессор кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Телефон: +7 (3452) 270-666, электронная почта: [fnm48@mail.ru](mailto:fnm48@mail.ru)

Подгальная Елена Борисовна – врач-онколог (SPIN-код: 2770-3950; AuthorID: 1173472; ORCID iD: 0000-0001-5848-2944). Место работы и должность: заведующая информационно-аналитическим отделом ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город». Адрес: Россия, 625041, г. Тюмень, ул. Барнаульская, 32. Телефон: +7 (908) 868-88-38, электронная почта: [ledo72@mail.ru](mailto:ledo72@mail.ru)

В работе проведён анализ динамики заболеваемости и смертности больных раком почек по данным канцер-регистра Тюменской области и Российской Федерации за период с 2017 по 2021 гг. За изучаемый период наблюдалось снижение показателей заболеваемости данной патологии – от 16,87 до 15,25 и смертности – от 5,71 до 5,61 на 100000 населения по РФ. Отмечено, что за пятилетний период удельный вес больных с морфологически подтвержденным диагнозом ЗНО почек, был отличен от общероссийского в отрицательную сторону. В России и в Тюменской области, в связи с эпидемиологической обстановкой произошёл спад показателей выявления больных со злокачественными новообразованиями почки при профилактических осмотрах, что снизило число начальных стадий. Пандемия коронавируса отрицательно сказалась на таких показателях как снижение доли активно выявленных больных раком почек и росте запущенности данной патологии.

*Ключевые слова:* рак почек, эпидемиология, заболеваемость, смертность, летальность, новая коронавирусная инфекция

Новообразования почек – актуальная проблема, связанная с динамическим ростом данной патологии и её поздней диагностикой, что является причиной неблагоприятного течения заболевания и короткой продолжительности жизни после установки диагноза [1, 2]. Это, в свою очередь, требует особого внимания к вопросам диагностики, лечения и определение прогноза развития заболевания. Ранняя диагностика и адекватное лечение позволяет улучшить качество жизни пациентов и сократить смертность больных раком почки [3].

*Цель исследования:* анализ статистических данных заболеваемости и смертности от рака почек населения по Тюменской области за 2017-2021 гг. и сопоставление с аналогичными общероссийскими показателями за аналогичный период.

*Материалы и методы:* Информационной основой послужили данные формы № 7 из региональных канцер-регистров ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» за 2017-2021 гг. [4], научных публикаций [5, 6]. В качестве сравнительных показателей использованы данные федеральной статистики за анализи-

руемый период времени [1, 2]. Сведения о больных были систематизированы в базе Microsoft Excel 2016.

*Результаты и обсуждение*

В Тюменской области (ТО) в 2021 году было выявлено 298 новых случаев рака почек (РП) (в Российской Федерации (РФ) зарегистрировано 20701). Показатель заболеваемости составил 19,38 на 100 тыс. населения, что было выше общероссийских значений (15,25 – в РФ). В структуре заболеваемости злокачественных новообразований (ЗНО) в 2021 году в Тюменской области РП находился на 5-м, в России – на 10-м месте.

На рис. 1 представлены данные, отражающие заболеваемость ЗНО почек в Тюменской области и целом по стране. При этом за период с 2017 по 2021 годы в ТО отмечается увеличение данного показателя с 16,37 (16,87 по РФ) до 19,38 (15,25 – РФ) на 100 тысяч населения. Общий прирост заболеваемости данной злокачественной опухоли составил 3,95% (-12,2 % – по РФ), при среднегодовом темпе прироста 0,97 % (-3,24 % – по РФ).

«Стандартизованные» показатели заболеваемости злокачественными образованиями (ЗО) почек (оба пола) за период с 2017 по 2021 гг. в регионе увеличились с 11,34 до 12,78 на 100 тыс. населения (в РФ – снизились с 10,35 до 8,99).

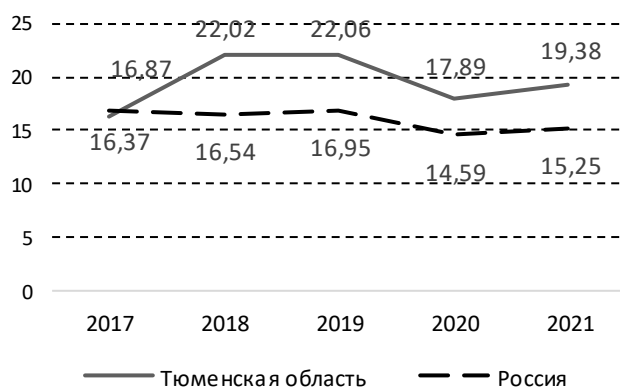


Рис. 1. Динамика заболеваемости ЗНО почек с 2017 по 2021 гг. в Тюменской области и России (оба пола).

Оценивая динамику заболеваемости РП в Тюменской области за исследуемый период, можно отметить, что до 2019 г. наблюдалось постепенное нарастание числа пациентов с данной онкологической патологией, при этом показатели заболеваемости превышали обще-

российские. В 2019 г. было зафиксировано максимальное число пациентов с ЗО почек за анализируемый период. В последующем в 2020 г. наметилась тенденция к снижению, однако в 2021 г. цифры снова возросли.

Благодаря введению и широкому использованию ультразвукового онкоскрининга, количество активно взятых на учёт пациентов с злокачественными новообразованиями почек увеличилось с 32,75 до 39,66% с максимальным значением в 2019 году – 46,71% (в РФ – соответственно с 24,6 до 23,0%, 24,4% соответственно), (рис. 2).



Рис. 2. Динамика доли активно выявленных больных с ЗНО почек при профилактических осмотрах с 2017 по 2021 гг.

О качестве специализированной онкоурологической помощи также можно судить по доле больных с морфологической верификацией диагноза.

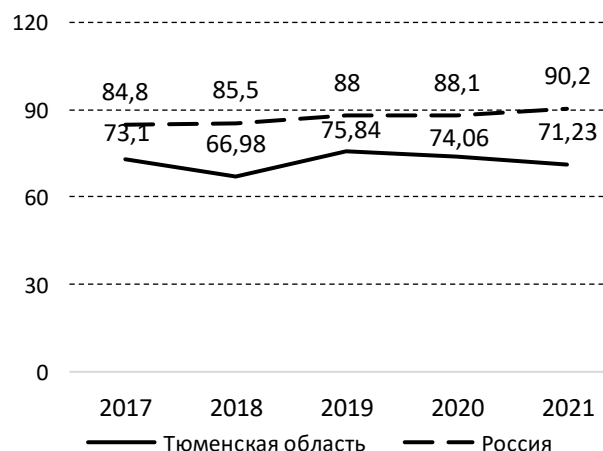


Рис. 3. Динамика удельного веса больных с морфологически подтвержденным диагнозом ЗНО почек с 2017 по 2020 гг.

К 2021 г. удельный вес морфологически подтвержденных диагнозов в регионе достиг 71,23%, в 2021 г. он был равен 71,1%, однако в 2019 г. данный показатель достиг максимальных значений – 75,84% (рис. 3). При этом удельный вес больных с диагнозом, подтвержденным морфологически, ниже такового по стране (в РФ 84,8% и 90,2% соответственно), что свидетельствует о необходимости совершенствования диагностики.

Выявляемость больных с РП на I стадии в ТО варьировалась от 60,93% в 2017 году до 69,13% в 2021, на II – 8,40% и 5,61% соответственно. В России выявляемость увеличилась за этот период с 47,9% до 53,0% на I стадии, но уменьшилась с 16,0% до 12,2% на II стадии соответственно (рис. 4, 6). Пациентов с III стадией с 2017 по 2021 годы в Тюменской области было выявлено 7,98% и 8,77%, 15,5% и 14,7% в РФ (рис. 6).

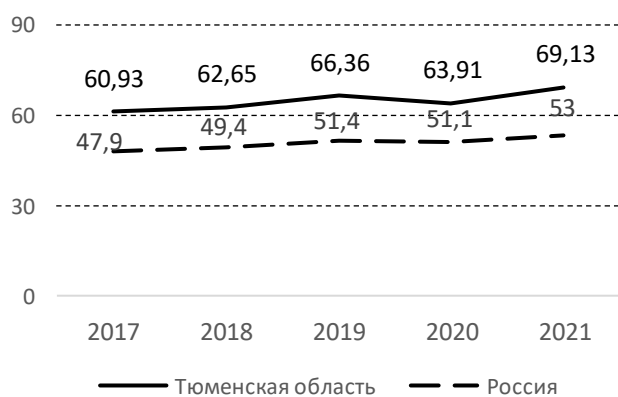


Рис. 4. Динамика удельного веса больных с I стадией ЗНО почек с 2017 по 2021 гг.



Рис. 5. Динамика удельного веса больных с II стадией ЗНО почек с 2017 по 2021 гг.

Таким образом, в регионе за последние годы отмечается высокий уровень раннего выявления ЗНО почек.

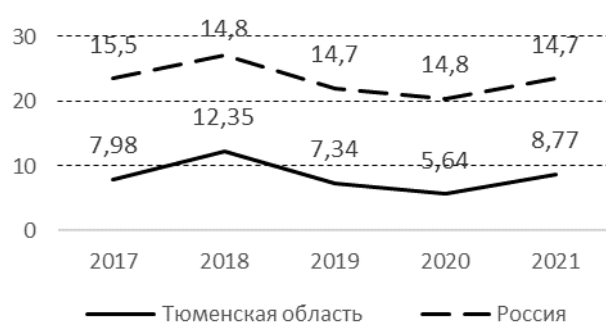


Рис. 6. Динамика удельного веса больных с III стадией ЗНО почек с 2017 по 2021 гг.

Оценить качество диагностики ЗНО почек мы можем по удельному весу больных с запущенной IV ст. злокачественного процесса. Так в ТО данный показатель уменьшился с 22,69% в 2017 г. до 16,49% в 2021 г. Однако по стране зафиксировано незначительное увеличение с 19,1 до 19,6% (рис. 7).



Рис. 7. Динамика удельного веса больных с VI стадией ЗНО почек с 2017 по 2021 гг.

Доля больных, состоящих на учёте в онкологических учреждениях 5 лет и более с момента установления диагноза рак почек, от числа состоящих на учёте на конец года в России снизилась к 2021 г. до 47,6% по сравнению с 2017 г., где данный показатель составлял 55,7%. Наблюдается увеличение пятилетней выживаемости пациентов в Тюменской области с 51,46 до 59,29%, прирост данного показателя с момента установления диагноза ЗО почек по ТО составил 13,2% (по РФ в 2018 г. – -14,5%) (рис. 8).

Такие показатели как годовая летальность и смертность являются наиболее значимыми для оценки своевременности и адекватности лечения злокачественных новообразований почек.

За период с 2017 по 2021 гг. отмечается незначительное увеличение доли одногодич-

ной летальности от рака почек в ТО с 8,54 до 8,73%. По РФ данный показатель составил 15,2% и 14,1% соответственно (рис. 9).

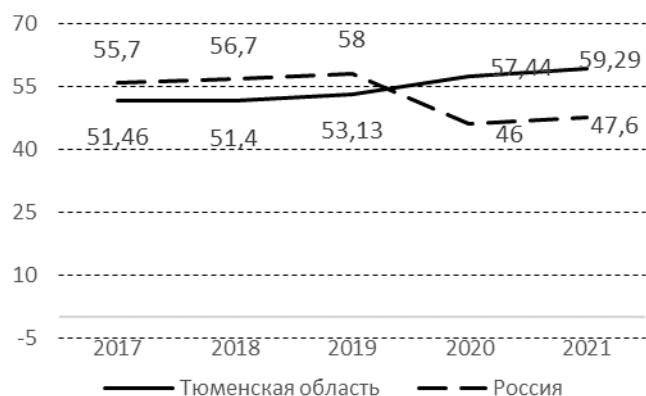


Рис. 8. Динамика пятилетней выживаемости больных ЗНО почек с 2017 по 2021 гг.

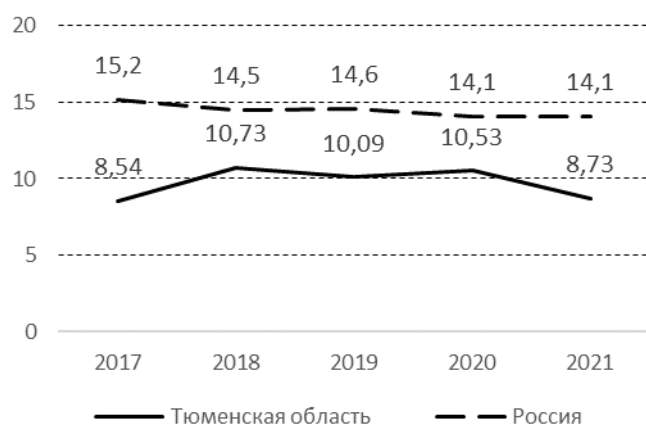


Рис. 9. Динамика одногодичной летальности больных с ЗНО почек с 2017 по 2021 гг.



Рис. 10. Динамика смертности больных ЗНО почек с 2017 по 2021 гг. (оба пола).

Важным фактором является соотношение одногодичной летальности к запущенности. Данный показатель свидетельствует о частоте ошибок в части оценки распростра-

нённости опухолевого процесса у больного и недостатках учета. По стране в 2021 г. он составил 0,67, в Тюменской области – 0,4.

Оценивая результаты общей смертности, следует отметить, что в ТО на протяжении исследуемого периода она была ниже общероссийских результатов. Так в регионе «грубый» показатель смертности варьировал от 4,06 в 2017 г. до 2,73 в 2021 г., в РФ от 5,71 до 5,61 на 100 тысяч населения (рис. 10). Общий прирост смертности за 5 лет по Тюменской области от ЗНО почек составил – 28,2% (по РФ – -1,25%), среднегодовой темп прироста – -8,22% (по РФ – -0,31%). «Стандартизованный» показатель смертности населения ТО от РП снизился с 2,87 до 2,08 (в РФ с 3,12 до 2,90) на 100 тыс. населения.

**Выводы:**

1. В период 2017-2021 гг. отмечается рост заболеваемости ЗНО почек среди населения юга Тюменской области. В Российской Федерации – противоположная тенденция.

2. Доля активно выявленных больных при профилактических осмотрах за анализируемый период в Тюменской области выросла по сравнению с РФ, где показатель незначительно снизился. Противоположная динамика отмечается относительно такого показателя как доля больных с морфологически подтвержденным диагнозом ЗНО почек.

3. В 2017-2021 гг. в Тюменской области, как и в целом по стране, отмечалось увеличение доли I и снижение II стадий РП. Удельный вес больных с IV стадия в ТО снизился, в РФ тенденция к увеличению.

4. Смертность и летальность больных ТО в течение года с момента установления диагноза РП ниже таковых показателей по стране.

5. В России и в Тюменской области в период пандемии COVID-19 в связи с эпидемиологической обстановкой произошёл спад показателей выявления новообразований почки при профосмотрах, что снизило число начальных стадий. Показатели одногодичной летальности практически не изменились, а показатели морфологической верификации повысились [7].

Таким образом, за пятилетний период ряд ключевых показателей (заболеваемость, удельный вес больных с морфологически подтвержденным диагнозом ЗНО почек), в

территории исследования были отличны от общероссийских в отрицательную сторону. Пандемия коронавируса отрицательно сказалась на доле активно выявленных больных РП и показателе запущенности. Выявленные особенности эпидемиологической ситуации в Тюменской области свидетельствуют о необ-

ходимости мониторинга РП, выявлении факторов риска. Это позволит сформировать группы повышенного риска и улучшить качество профилактических и диагностических мероприятий, тем самым снижая заболеваемость населения злокачественными новообразованиями почек.

Литература:

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Стат. сборники. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2022. 252 с.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2022. 239 с.
3. «Качество жизни» в клинической практике / Коллективная монография. Под редакцией проф. П.Б. Зотова. Тюмень: Вектор Бук, 2022. 352 с. ISBN 978-5-91409-565-6
4. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований в Тюменской области в 2008-2018 гг.. Кол-лективная монография / Под ред. Н.М. Федорова, П.Б. Зотова. Тюмень: Вектор Бук, 2021. 163 с.
5. Ральченко Е.С., Книга М.Ю. Некоторые показатели онкологической заболеваемости на юге Тюменской области. *Научный форум. Сибирь*. 2016; 2 (1): 55-56.
6. Тамразов Р. И., Неверова Е.Н., Павлова В.И. и др. О состоянии онкологической помощи в Тюменской области за 2021 год: информационный бюллетень. Тюмень: МКМЦ «Медицинский город», ИПЦ «Экспресс», 2022. 56 с.
7. Речкина П.В., Кельн А.А., Купчин А.В. Эпидемиологические показатели рака почки в период пандемии COVID-19. *Университетская медицина Урала*. 2021; 7 (4): 77-78.

## DYNAMICS OF MORBIDITY AND MORTALITY FROM KIDNEY CANCER IN THE TYUMEN REGION IN 2017-2021

*A.M. Agataeva, N.M. Fedorov, E.B. Podgalnaya*

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia  
Medical center "Medical City", Tyumen, Russia

**Abstract:**

The paper analyzes the dynamics of morbidity and mortality of patients with kidney cancer according to the cancer registry of the Tyumen region and the Russian Federation for the period from 2017 to 2021. During the study period, there was a decrease in the incidence of this pathology – from 16.87 to 15.25 per 100,000 population and mortality – from 5.71 to 5.61 per 100,000 population in the Russian Federation. During the analyzed five-year period, such an indicator as the proportion of patients with a morphologically confirmed diagnosis of renal insufficiency was different from the all-Russian one in the negative direction. In Russia and in the Tyumen region, due to the epidemiological situation, there was a decline in the detection of patients with malignant neoplasms of the kidney during preventive examinations, which reduced the number of initial stages. The coronavirus pandemic has negatively affected such indicators as a decrease in the proportion of actively identified kidney cancer patients and an increase in the neglect of this pathology.

*Keywords:* kidney cancer, epidemiology, morbidity, mortality, lethality, new coronavirus infection

**Вклад авторов:**

*A.M. Agataeva:* сбор первичного материала, поиск публикаций по теме исследования, написание текста рукописи;  
*N.M. Fedorov:* написание и редактирование текста рукописи;  
*E.B. Podgalnaya:* сбор первичного материала.

**Authors' contributions:**

*A.M. Agataeva:* collection of primary material, search for publications on the research topic, writing the text of the manuscript;  
*N.M. Fedorov:* writing and editing the text of the manuscript;  
*E.B. Podgalnaya:* collection of primary material.

**Финансирование:** Данное исследование не имело финансовой поддержки.  
**Financing:** The study was performed without external funding.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 03.03.2023. Принята к публикации / Accepted for publication: 23.03.2023.

Для цитирования: Агатаева А.М., Федоров Н.М., Подгальная Е.Б. Динамика заболеваемости и смертности от рака почки в Тюменской области в 2017-2021 гг. *Академический журнал Западной Сибири*. 2023; 19 (2): 56-60. DOI: 10.32878/sibir.23-19-02(99)-56-60

For citation: Agataeva A.M., Fedorov N.M., Podgalnaya E.B. Dynamics of morbidity and mortality from kidney cancer in the Tyumen region in 2017-2021. *Academic Journal of West Siberia*. 2023; 19 (2): 56-60. (In Russ) DOI: 10.32878/sibir.23-19-02(99)-56-60

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ОМЕГА-3 И ОМЕГА-6**

*Н.А. Табашникова, И.А. Вейцман, Т.В. Кулишова*

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Барнаул, Россия

### **THE EFFECTIVENESS OF COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS USING DIETARY SUPPLEMENTS POLYUNSATURATED OMEGA-3 AND OMEGA-6 FATTY ACIDS**

*N.A. Tabashnikova, I.A. Veitsman, T.V. Kulishova*

*Altai State Medical University, Barnaul, Russia*

#### Сведения об авторах:

Табашникова Наталья Александровна – к.м.н., доцент (SPIN-код: 4222-8076; ResearcherID: НТМ-3615-2023; ORCID iD: 0009-0002-1058-2764). Место работы и должность: доцент кафедры медицинской реабилитологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 656038, г. Барнаул, Проспект Ленина, 40. Телефон: +7 (3852) 56-69-61, электронная почта: tabashnikovana@yandex.ru

Вейцман Инна Александровна – к.м.н., доцент (SPIN-код: 2541-4724; ResearcherID: АCF-3199-2022; ORCID iD 0000-0001-5826-1068). Место работы и должность: доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора З.С. Баркагана ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 656038 г. Барнаул, Проспект Ленина, 40. Телефон: +7 (3852) 56-68-88, электронная почта: inna\_veits@mail.ru

Кулишова Тамара Викторовна – д.м.н., профессор (SPIN-код: 1367-8722; ResearcherID: НТМ-8893-2023; ORCID iD: 0000-0002-0503-0204). Место работы и должность: профессор кафедры медицинской реабилитологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 656038, г. Барнаул, Проспект Ленина, 40. Телефон: +7 (3852) 56-69-61, электронная почта: tkulishova@bk.ru

*Цель исследования:* оценить эффективность применения полиненасыщенных жирных кислот омега-3 и омега-6 в комплексном лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Пациенты и методы.* Проведена оценка состояния 30 пациентов с диагнозом сахарный диабет 2 типа до и после комплексного лечения, включающего полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 и омега-6. *Результаты.* Выявлены достоверные улучшения у больных с сахарным диабетом 2 типа по динамике клинических симптомов, у пациентов уменьшилась сухость во рту, полидипсия, слабость, утомляемость. Объективная оценка состояния кожных покровов показала достоверное снижение шелушения, утолщения, повреждения кожных покровов, повышение тургора кожи. По результатам клинических исследований применение полиненасыщенных жирных кислот омега-3 и омега-6 улучшает чувствительность к инсулину, уменьшая инсулинорезистентность, снижает уровень глюкозы в крови при гипергликемии, приводит к улучшению показателей компенсации углеводного обмена и липидного спектра. Также комплексное лечение способствует улучшению качества жизни, повышая трудоспособность, возможность выполнения большего количества профессиональных и бытовых навыков, положительно влияет на составляющие психоэмоционального здоровья. *Заключение.* Включение в комплекс лечения больных сахарным диабетом 2 типа полиненасыщенных жирных кислот омега-3 и омега-6 способствует улучшению самочувствия пациентов, уменьшению количества специфических жалоб, нормализации состояния кожных покровов. Применение данного БАДа приводит к улучшению показателей углеводного обмена и липидного спектра, оказывает положительное влияние на качество жизни.

*Ключевые слова:* сахарный диабет 2 типа, лен, Омега-3, Омега-6

Распространённость сахарного диабета (СД) как в мире, так и в России в последние годы имеет неуклонный рост. Создание и функционирование регистра больных СД, проведение контрольно-эпидемиологических

исследований в настоящее время позволяют получать объективную информацию в реальном времени о сложившейся ситуации в отношении СД и его осложнений, прогнозировать его дальнейшую распространённость.

Сахарный диабет 2 типа, составляющий до 85-90% от общего количества больных с СД, является серьезной медико-социальной проблемой XXI века [1, 2]. Медицинская и социальная значимость СД 2 типа определяется, прежде всего, его тяжёлыми необратимыми макро- и микрососудистыми осложнениями, которые приводят к ранней инвалидизации, высокой смертности, сокращению продолжительности жизни и ухудшению её качества [3, 4].

Сахарный диабет 2 типа – заболевание, в основе которого лежит множество механизмов развития, на сегодняшний день выделяют одиннадцать звеньев патогенеза. Многообразие препаратов с различными механизмами действия позволяют выбрать оптимальную схему назначения лекарственных гипогликемических препаратов (согласно клиническим рекомендациям) для достижения целевого уровня гликированного гемоглобина, с учётом возраста пациента и наличия осложнений. Достижение целевого уровня гликемии способствует первичной и вторичной профилактике осложнений сахарного диабета [5].

Современная фармакология предлагает множество препаратов, которые воздействуют на разные механизмы, приводя к снижению уровня глюкозы в крови. Но лекарственные средства имеют побочные эффекты и противопоказания. Парадоксом диабетологии на сегодняшний день остаётся отсутствие динамики снижения уровня гликированного гемоглобина в целом в популяции, несмотря на использование новых инновационных лекарственных препаратов, поэтому актуален поиск новых средств и методов для комплексного применения в коррекции углеводного обмена у больных СД 2 типа [6].

В настоящее время возник определённый интерес к включению в комплекс лечения больных СД 2 типа льняного масла-источника Омега-3, Омега-6 [7]. В состав льняного семени входит много питательных и полезных веществ: белки, витамины (А, Е, F, группы В, бета-каротин), минералы (цинк, железо, калий, фосфор, магний, кальций и др.) [8]. Однако самые ценные компоненты – это жирные кислоты. Полиненасыщенные, или незаменимые жирные кислоты: альфа-линолевая кислота Омега-3 и линолевая

кислота Омега-6 очень необходимы нашему организму: любой процесс жизнедеятельности только тогда может протекать нормально, когда все клетки и ткани здоровы, а это возможно только при наличии достаточного количества жирных кислот. Именно Омега-3 составляет значительную часть оболочки каждой клетки человеческого организма. Они обеспечивают подвижность клеточной мембраны и ее нормальную проницаемость, что способствует улучшению транспорта глюкозы; а также повышению связывания инсулина и экспрессии митохондриальных белков, участвующих в миграции GLUT4 [9]. Другие плеiotропные свойства длинноцепочечных  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот (ДЦ  $\omega$ -3 ПНЖК) могут способствовать уменьшению проявлений метаболического синдрома. В контролируемом рандомизированном исследовании среди 10000 пациентов с СД 2 типа при отсутствии верифицированных диабетических макро- и микроангиопатий выявлено, что назначение ДЦ  $\omega$ -3 ПНЖК в течение 5 лет сопровождается уменьшением риска присоединения и частоты случаев смерти вследствие осложнений ССЗ. Проявления противовоспалительных эффектов ДЦ  $\omega$ -3 ПНЖК во многом опосредованы состоянием метаболизма эйкозаноидов, включая простагландины, тромбоксаны и лейкотриены, которые являются ключевыми медиаторами воспалительных реакций [10].

*Целью нашего исследования* явилась оценка эффективности применения полиненасыщенных жирных кислот омега-3, омега-6 в комплексном лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

#### *Материалы и методы*

Под нашим наблюдением находилось 60 пациентов с установленным диагнозом СД 2 типа в возрасте от 24 до 64 лет (средний – 44,2±6,4), из них 40 женщин и 20 мужчин, которые были разделены на 2 рандомизированные группы. Основную группу составили 30 пациентов с СД 2 типа, получавших комплексную терапию: метформин по 500 мг 1 раз в день вечером, полиненасыщенные жирные кислоты омега-3, омега-6 в виде БАД «Омега 3\*6 «Алтайский лен» (ООО «ИНКОМТОРГ, Россия) по 500 мг внутрь во время еды 2 раза в день утром и вечером. В

группе сравнения 30 пациентов получали комплексную терапию: метформин 500 мг в сутки, витаминно-минеральный комплекс «Компливит» (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА, Россия) по 1 таблетке 1 раз в сутки после приёма пищи. Рандомизация сравниваемых групп осуществлялась по полу, возрасту, социальной принадлежности, используемой терапии. Все пациенты удовлетворительно переносили лечение препаратами.

В первые 1-2 дни группы, обследуемых проходили обследование (сбор жалоб и анамнеза, определение уровня глюкозы и холестерина крови, ВАШ врача и ВАШ пациента), затем проводился назначенный по группе курс лечения, после которого через 1 месяц проводилось контрольное обследование.

#### Результаты

По данным таблицы 1 улучшение по динамике клинических симптомов наблюдались в обеих группах, но в основной группе эти показатели были определены достоверно выше: у пациентов снизилась сухость во рту, полидипсия (чувство жажды) на 23,3% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

Динамика клинических жалоб больных сахарным диабетом 2 типа на фоне комплексного лечения

Симптомы	Группы			
	Основная (n=30)		Сравнения (n=30)	
	n	%	n	%
Сухость во рту	<u>18</u> 7	<u>60,0</u> 23,3*	<u>20</u> 8	<u>66,6</u> 26,6*▲
Полидипсия (чувство жажды)	<u>14</u> 7	<u>46,6</u> 23,3*	<u>15</u> 11	<u>50,0</u> 33,3*▲
Слабость, утомляемость	<u>28</u> 8	<u>93,3</u> 26,6*	<u>29</u> 21	<u>96,7</u> 70,0▲
Полиурия	<u>6</u> 2	<u>20,0</u> 6,6*	<u>8</u> 7	<u>26,6</u> 23,3*▲

Примечание: в числителе – показатель до лечения, в знаменателе – через 1 месяц после лечения; \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по отношению к исходному уровню; ▲ – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению со значением в основной группе через 1 месяца после лечения.

Жалобы на слабость, утомляемость после курсового приёма БАД «Омега 3\*6 «Алтайский лен» не предъявляли 66,7% ( $p < 0,05$ ) больных, полиурия снизилась до 13,4% ( $p < 0,05$ ).

По результатам комплексного лечения пациентов основной группы, состояние кожи оценивали при помощи ВАШ, под контролем врача.

Таблица 2

Динамика объективной оценки состояния кожных покровов, осуществляемая врачом на основании визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) (в баллах) у больных сахарным диабетом 2 типа

Состояние кожи	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)
Шелушение	<u>6,3±0,03</u> 3,8±0,01*	<u>6,4±0,03</u> 5,4±0,02*▲
Утолщение	<u>4,3±0,02</u> 3,7±0,01*	<u>4,4±0,02</u> 4,1±0,02▲
Снижение тургора	<u>6,4±0,05</u> 4,2±0,04*	<u>6,3±0,05</u> 5,8±0,02▲
Повреждения кожных покровов	<u>4,5±0,03</u> 3,3±0,02*	<u>4,6±0,03</u> 3,9±0,02▲

Примечание: \* – достоверность различий по отношению к результатам до лечения по критерию однородности ( $\chi^2 > 3,8$ ); ▲ – достоверность различий после лечения между подгруппами по критерию однородности ( $\chi^2 > 3,8$ ); в числителе показатели до лечения, в знаменателе через 1 месяц после курса лечения.

По данным табл. 2 объективная оценка состояния кожных покровов показала достоверное снижение частоты шелушения, утолщения, повреждения кожных покровов, повышение тургора кожи у больных с сахарным диабетом 2 типа, принимавших БАД «Омега 3\*6 «Алтайский лен».

По данным субъективной оценки состояния кожи (сухость, зуд, повреждение кожных покровов) самим пациентом согласно ВАШ (табл. 3) наблюдалось достоверное уменьшение указанной выше симптоматики в обеих группах больных, однако в случае применения БАД «Омега 3\*6 «Алтайский лен», результаты лечения были достоверно выше.

Современная стратегия лечения СД предполагает достижение оптимального целевого уровня глюкозы и показателей липидного обмена в кратчайшие сроки, так как гипергликемия и дислипидемия приводят к глюкозо- и липотоксичности, которые ведут к развитию необратимых макро- и микроангиопатий, а также поражению самих  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.



Таблица 3

Динамика субъективной оценки состояния кожных покровов, осуществляемая пациентом на основании ВАШ (в баллах) у больных СД 2 типа

Состояние кожи	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Сухость	7,2±0,05	4,0±0,02*	7,1±0,05	6,3±0,05▲
Зуд	6,6±0,06	5,2±0,03*	6,7±0,06	6,2±0,05*▲
Повреждения кожных покровов	4,1±0,03	3,0±0,02*	4,1±0,01	3,8±0,02*▲

Примечание: \* – достоверность различий по отношению к результатам до лечения по критерию однородности ( $\chi^2 > 3,8$ ); ▲ – достоверность различий после лечения между подгруппами по критерию однородности ( $\chi^2 > 3,8$ ); в числителе показатели до лечения, в знаменателе через 1 месяц после курса лечения.

Быстрая компенсация СД уменьшает развитие «плохой метаболической памяти» и способствует первичной и вторичной профилактике развития диабетических осложнений.

По результатам клинических исследований применение БАД «Омега 3\*6 «Алтайский лен» снижает уровень сахара в крови при гипергликемии, что связано, вероятно, с улучшением чувствительности к инсулину и способствует снижению инсулинорезистентности

Таблица 4

Динамика концентрации глюкозы в крови после комплексного лечения с включением БАД «Омега 3\*6 «Алтайский лен» ( $M \pm m$ ) у больных СД 2 типа

Показатель	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Глюкоза, ммоль/л	6,9±0,04	5,2±0,01*	6,8±0,03	5,6±0,02*▲

Примечание: \* – достоверность различий по отношению к результатам до лечения по критерию однородности ( $p \leq 0,05$ ); ▲ – достоверность различий между основной группой и группой сравнения по критерию однородности ( $p \leq 0,05$ ).

Как видно из таблицы 4 уровень глюкозы натощак у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших БАД «Омега 3\*6 «Алтайский лен», снизился в среднем на 24,7% ( $p < 0,05$ ). У пациентов, не получавших БАД «Омега 3\*6 «Алтайский лен», уровень

глюкозы был достоверно выше на 19,1% ( $p < 0,05$ ).

Известно, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа отмечается нарушение жирового обмена, поэтому рекомендуется исследование и коррекция липидного профиля. Наши исследования показали, что помимо влияния на углеводный обмен отмечено благоприятное действие БАД на метаболизм липидов (табл. 5): достоверно повышается уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и снижается уровень триглицеридов (что также может уменьшать резистентность к инсулину).

Таблица 5

Динамика липидного профиля у больных СД 2 типа после комплексного лечения с включением БАД «Омега 3\*6 «Алтайский лен» ( $M \pm m$ )

Показатель (ммоль/л)	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Холестерин	6,3±0,1	5,2±0,1*	6,2±0,5	5,9±0,6▲
ЛПНП	4,2±0,07	3,6±0,02*	4,3±0,07	4,1±0,04*▲
ЛПВП	1,00±0,01	1,50±0,03*	1,01±0,08	1,6±0,07▲
Триглицериды	1,9±0,01	1,7±0,02*	2,0±0,04	1,9±0,03▲

Примечание: \* – достоверность различий по отношению к результатам до лечения по критерию однородности ( $p \leq 0,05$ ); ▲ – достоверность различий между основной группой и группой сравнения по критерию однородности ( $p \leq 0,05$ ).

После курса комплексной терапии с включением БАД «Омега 3\*6 «Алтайский лен» у пациентов отмечено достоверное снижение общего холестерина на 16,1%. Также уменьшился уровень триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – на 0,6 ммоль/л (с 4,2±0,07 до 3,6±0,02). Это можно расценивать как стимулирование обмена жиров, снижая при этом показатели общего холестерина и триглицеридов, повышение которых является патогномичным при СД 2 типа. Активные компоненты БАД участвует в дисмультации и всасывании жирорастворимых соединений, в том числе и витаминов.

Таким образом, у пациентов СД 2 типа включение БАД «Омега 3\*6 «Алтайский лен» в комплексную терапию, положительно

влияет на образ жизни и приём лекарственных сахароснижающих препаратов, приводит к улучшению показателей углеводного обмена и липидного спектра.

Сахарный диабет оказывает существенное влияние на снижение качества жизни пациентов, приводя к повышенной тревожности, депрессии, психическому неблагополучию, снижению работоспособности, снижению общей активности [4, 11].

Анализируя полученные данные, мы пришли к выводу, что исходные показатели качества жизни (КЖ) у больных СД обеих групп были значительно снижены, особенно, по таким шкалам, как «физическая роль», «эмоциональная роль», «физическая функция», «жизнеспособность».

Сравнительный анализ показателей опросника КЖ пациентов до лечения показал, что физическое и эмоциональное состояние больных обеих групп существенно не отличалась по всем оценочным шкалам.

Таблица 6

Динамика показателей качества жизни у больных СД 2 типа после комплексного лечения с включением БАД «Омега 3\*6 «Алтайский лен» (в баллах)

Показатели качества жизни	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)
Физическая функция	38,7±1,6 46,3±1,8*	37,6±1,6 39,2±1,7▲
Физическая роль	37,2±1,2 45,2±1,5*	34,9±1,1 39,1±1,4*▲
Физическая боль	42,8±1,4 52,5±1,6*	40,9±1,3 46,5±1,4*▲
Общее здоровье	39,2±1,7 44,7±2,1	38,9±1,6 42,9±2,3
Жизнеспособность	40,1±1,3 49,2±2,5*	41,6±1,4 44,9±1,7▲
Социальная роль	44,2±2,5 56,2±2,8*	44,9±2,1 47,7±2,6
Эмоциональная роль	35,9±0,8 43,8±0,9*	34,1±0,7 39,9±0,9*▲
Психическое здоровье	45,5±1,9 56,5±1,3*	44,0±1,8 50,6±1,5*▲

Примечание: \* – достоверность различий по отношению к результатам до лечения по критерию однородности ( $\chi^2 > 3,8$ ); ▲ – достоверность различий между основной группой и группой сравнения по критерию однородности ( $\chi^2 > 3,8$ ); в числителе – показатели до лечения, в знаменателе – после лечения.

Снижение ролевого функционирования, обусловленное физическим состоянием, у пациентов свидетельствовало о том, что повседневная деятельность ограничена их физическим состоянием. Также отмечалось снижение ролевого функционирования, обусловленное эмоциональным состоянием пациента, что мешало выполнению работы. Низкие баллы по шкале «жизнеспособность», также свидетельствовали о снижении жизненной активности, утомлении больных. Низкие показатели по шкале «психическое здоровье» подтверждали наличие депрессивных, тревожных переживаний.

Применение БАД достоверно повлияло на КЖ пациентов. После курса комплексного лечения согласно данным опросника «SF-36» отмечено достоверное улучшение физического, психологического и социального функционирования.

Анализ таблицы 6 показал, что у пациентов основной группы показатели по шкале «физическая функция» увеличились на 19,6% ( $p < 0,05$ ), что достоверно превышало показатели группы сравнения. Также наблюдалось повышение на 21,4% ( $p < 0,05$ ) значений по шкале «физическая роль», что свидетельствует об улучшении их состояния и физической активности. Более значительная положительная динамика наблюдалась и по другим показателям.

#### Выводы

1. Включение в комплекс лечения больных СД 2 типа БАД «Омега 3\*6 «Алтайский лен» способствует уменьшению сухости во рту у 36,7% больных ( $p < 0,05$ ), чувства жажды – у 23,3% ( $p < 0,05$ ), слабости, утомляемости – у 66,7% ( $p < 0,05$ ). Полиурия снизилась в 13,4% случаев ( $p < 0,05$ ). У этих пациентов наблюдается достоверное уменьшение шелушения, утолщения, повреждения кожных покровов, повышение тургора кожи.

2. Применение БАД «Омега 3\*6 «Алтайский лен» приводит к улучшению показателей углеводного обмена и липидного спектра (уровень гликемии снизился на 24,7% ( $p > 0,05$ ); уровень холестерина – на 16,1%). У лиц, не принимавших БАД, динамика данных показателей была достоверно ниже.

3. Использование данного комплекса оказывает положительное влияние на многие

показатели качества жизни больных СД 2 типа, достоверно повышая уровни их физического, психологического и социального функционирования.

*Рекомендации* о возможности использования материала работы в практическом здравоохранении [12].

В целях повышения эффективности комплексного лечения СД 2 типа может быть применена БАД «Омега 3\*6 «Алтайский лен».

Лечебный комплекс включает:

1. Наблюдение врача-эндокринолога.
2. Диета № 9 (дробное питание).
3. Медикаментозная сахароснижающая терапия согласно клиническим рекоменда-

Литература:

1. Всемирная организация здравоохранения. Глобальный доклад по диабету. Женева-Москва: ВОЗ; 2018:84.
2. Байбурина Г.Г., Павлов В.М., Абоимова Е.В. Сахарный диабет в Республике Башкортостан по данным государственного регистра больных сахарным диабетом в 2013-2015 гг. *Научный форум. Сибирь*. 2016; 2 (3): 51-53.
3. Мкртумян А.М., Нелаева А.А. Неотложная эндокринология. М: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 128.
4. Нелаева Ю.В., Нелаева А.А., Южакова А.Е. Качество жизни больных сахарным диабетом / в кн. «Качество жизни» в клинической практике / Коллективная монография. Под ред. проф. П.Б. Зотова. Тюмень: Вектор Бук, 2022. С. 157-173. ISBN 978-5-91409-565-6
5. Хамнуева Л.Ю., Андреева Л.С. Сахарный диабет. Основные вопросы эпидемиологии, этиологии, патогенеза, клинических проявлений и диагностики: учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2014. 71 с.
6. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. акад. И.И. Дедова, акад. Г. А. Мельниченко. М: ГЭОТАР-Медиа; 2021: 1112.
7. Кулешова Н.И., Костюченко Г.И. Клинические испытания эффективности БАД «Лен-баланс» у

ям, например, метформин в среднетерапевтических дозах.

4. Лечебная физкультура.

5. БАД «Омега 3\*6 «Алтайский лен»: по 500 мг внутрь во время еды 2 раза в день утром и вечером.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость, обострение хронического холецистита, панкреатит, ЖКБ, хронический энтероколит и неспецифический язвенный колит, сопровождающимся поносами, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

8. Киселева Т.Л., Тутельян В.А., Кочеткова А.А., Киселева М.А. Интегративные подходы к научно обоснованной фитотерапии сахарного диабета и созданию специализированных пищевых продуктов для больных сахарным диабетом 2 типа. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2015; 3: 110-120.
9. Исаев В.А., Симоненко С.В., Прохорович Е.А. ПНЖК ω-3 в коррекции нарушений при сахарном диабете II типа. *Хранение и переработка сельхозсырья*. 2017; 11: 30-33.
10. Сергиенко В.А. Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на показатели инсулиновой резистентности, содержание некоторых про- и противовоспалительных факторов у больных сахарным диабетом 2 типа с кардиоваскулярной вегетативной нейропатией. *Вопросы питания*. 2015; 84 (6): 76-82.
11. Валиева Д.А. Психоземональные особенности пациентов с сахарным диабетом. *Вестник современной клинической медицины*. 2014; 7 (1): 69-77.
12. Сахарный диабет 2 типа у взрослых / Клинические рекомендации Минздрава России, 2019. 228 с.

## THE EFFECTIVENESS OF COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS USING DIETARY SUPPLEMENTS POLYUNSATURATED OMEGA-3 AND OMEGA-6 FATTY ACIDS

N.A. Tabashnikova, I.A. Veitsman, T.V. Kulishova

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

**Abstract:**

*Objective:* To evaluate the effectiveness of the use of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids in the complex treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Patients and methods.* The assessment of the condition of 30 patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus before and after complex treatment, including omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids, was carried out. *Results.* Significant improvements were revealed in patients with type 2 diabetes mellitus according to the dynamics of clinical symptoms, dry mouth, polydipsia, weakness, fatigue decreased in patients. An objective assessment of the condition of the skin showed a significant decrease in peeling, thickening, damage to the skin, increased skin turgor. According to the results of clinical studies, the use of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids improves insulin sensitivity, reduces

insulin resistance, lowers blood glucose levels in hyperglycemia, leads to an improvement in the compensation of carbohydrate metabolism and lipid spectrum. Also, complex treatment contributes to improving the quality of life, increasing the ability to work, the ability to perform more professional and household skills, has a positive effect on the components of psycho-emotional health. *Conclusion.* The inclusion of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids in the complex of treatment of patients with type 2 diabetes mellitus helps to improve the well-being of patients, reduce the number of specific complaints, normalize the condition of the skin. Also, the use of this dietary supplement leads to an improvement in carbohydrate metabolism and lipid spectrum, has a positive effect on the quality of life.

*Keywords:* type II diabetes, flax, Omega-3, Omega-6

Вклад авторов:

*Н.А. Табашникова:* разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста рукописи;

*И.А. Вейцман:* разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание и редактирование текста рукописи;

*Т.В. Кулишова:* анализ полученных данных, написание и редактирование текста рукописи.

Authors' contributions:

*N.A. Tabashnikova:* study design development, analysis of the obtained data, writing and editing the text of the manuscript;

*I.A. Veitsman:* study design development, analysis of the obtained data, writing and editing the text of the manuscript;

*T.V. Kulishova:* analysis of the obtained data, writing and editing the text of the manuscript.

Финансирование: Данное исследование не имело финансовой поддержки.

Financing: The study was performed without external funding.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 30.04.2023. Принята к публикации / Accepted for publication: 22.05.2023.

---

Для цитирования: Табашникова Н.А., Вейцман И.А., Кулишова Т.В. Эффективность комплексного лечения больных сахарным диабетом 2 типа с использованием полиненасыщенных жирных кислот омега-3 и омега-6. *Академический журнал Западной Сибири.* 2023; 19 (2): 61-67. DOI: 10.32878/sibir.23-19-02(99)-61-67

For citation: Tabashnikova N.A., Veitsman I.A., Kulishova T.V. The effectiveness of complex treatment of patients with type 2 diabetes mellitus using dietary supplements polyunsaturated omega-3 and omega-6 fatty acids. *Academic Journal of West Siberia.* 2023; 19 (2): 61-67. (In Russ) DOI: 10.32878/sibir.23-19-02(99)-61-67

## Уважаемые авторы!

Редакция журнала «Академический журнал Западной Сибири» принимает к публикации материалы по различным научным направлениям, в том числе оригинальные статьи, лекции, обзорные статьи и др.

*Правила* при направлении работ в редакцию:

1. Статья предоставляется в электронной версии и в распечатанном виде (1 экз.). Печатный вариант должен быть подписан всеми авторами.

2. Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ). Поэтому электронная версия обязательно размещается на сайте [elibrary.ru](http://elibrary.ru). В связи с этим передача автором статьи для публикации в журнале подразумевает его согласие на размещение статьи и контактной информации на данном и других сайтах.

3. На титульной странице указываются: название статьи, полные ФИО, звание, учёная степень, место работы (полное официальное название учреждения и его адрес) и должность авторов, номер контактного телефона, адрес электронной почты.

4. Перед названием статьи указывается УДК.

5. Текст статьи должен быть набран шрифтом Times New Roman 14, через полуторный интервал, ширина полей – 2 см. Каждый абзац должен начинаться с красной строки, которая устанавливается в меню «Абзац». Не использовать для красной строки функции «Пробел» и Tab. Десятичные дроби следует писать через запятую. Объём статьи – до 18 страниц машинописного текста (для обзоров – до 30 страниц).

6. Оформление оригинальных статей должно включать: название, ФИО авторов, организация, резюме и ключевые слова (на русском и английском языках), введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы по пунктам или заключение, список цитированной литературы, вклад каждого автора (при коллективной работе) при подготовке и написании статьи, обзора; финансовые условия. Возможно авторское оформление статьи (согласуется с редакцией).

7. К статье прилагается развёрнутое резюме объёмом до 400 слов, ключевые слова. В реферате даётся описание работы с выделением разделов: введение, цель, материалы и методы, результаты, выводы. Он должен содержать только существенные факты работы, в том числе основные цифровые показатели.

Каждая статья должна иметь профессиональный перевод на английском языке: Название статьи, ФИО авторов и их полной контактной информации, название учреждения, город, резюме и ключевые слова, название и подписи в рисунках и графах таблиц. Приветствуется полный профессиональный перевод статьи на английском языке.

Для каждого автора необходимо указать:

а) SPIN-код в e-library (формат: XXXX-XXXX),

б) Researcher ID (формат: X-XXXX-20XX),

в) ORCID iD (XXXX-XXXX-XXXX-XXXX).

8. Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, величин и терминов допускаются аббре-

виатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы при их первом упоминании в тексте статьи (не используется в резюме). Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются.

9. *Статистика*. Данные исследований должны быть статистически обработаны на базе компьютерной программы SPSS-Statistics и описаны в тексте.

10. Таблицы должны быть выполнены в программе Word, компактными, иметь порядковый номер, название и чётко обозначенные графы. Расположение в тексте – по мере их упоминания.

11. Диаграммы оформляются в программе Excel. Должны иметь порядковый номер, название и чётко обозначенные категории. Расположение в тексте – по мере их упоминания.

12. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрами в квадратных скобках в соответствии с приставным списком литературы, оформленным в соответствии с ГОСТом и расположенным в конце статьи. Все библиографические ссылки в тексте должны быть пронумерованы по мере их упоминания. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

В списке литературы указываются:

а) для журнальных статей: Фамилия и Инициалы автора (-ов; не более трех). Название статьи. *Журнал*. Год; том (номер): страницы «от» и «до»;

б) для книг: Фамилия и Инициалы автора. Полное название. Город (где издана): Название издательства, год издания. Количество страниц;

в) для диссертации – Фамилия и Инициалы автора. Полное название работы: Дисс.... канд. (или докт.) каких наук. Место издания, год. Количество страниц.

13. Если в статье описывается лекарственный препарат или средства в тексте рекомендуется использовать международные названия, которые пишутся с маленькой буквы. Торговые названия препаратов пишутся с большой буквы.

14. *Рецензирование*. Издание осуществляет рецензирование всех поступающих в редакцию материалов, соответствующих тематике журнала, с целью их экспертной оценки. *Все статьи подвергаются слепому рецензированию независимыми экспертами* (срок: до двух месяцев). После получения заключения Редакция направляет авторам копии рецензий или мотивированный отказ. Текст рукописи не возвращается. Замечания рецензентов обязательны для исполнения при последующей доработке статьи.

Редакция оставляет за собой право научного редактирования, сокращения и литературной правки текста, а также отклонения работы из-за несоответствия её профилю или требованиям журнала.

15. Редакция не принимает на себя ответственности за нарушение авторских и финансовых прав, произошедшие по вине авторов присланных материалов.

Статьи в редакцию направляются по электронной почте на адрес редакции: [note72@yandex.ru](mailto:note72@yandex.ru)

