



ISSN 2410 - 4280

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Science & Healthcare

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

Ғылым мен
Денсаулық Сақтау
Наука и
Здравоохранение



4, 2017

Министерство здравоохранения
Республики Казахстан

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

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

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

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

Подписной индекс 74611

в каталоге «Казпочта»

Цена свободная

Сайт <http://journal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Адрес редакции:

071400, г. Семей

ул. Абая Кунанбаева, 103

контактный телефон:

(7222) 56-42-09 (вн. № 1054)

факс: (7222) 56-97-55

Выпускающий редактор:

Э.Ф. Сапаргалиева

Переводчики:

С.А. Жаукенова,

Н.А. Шумский

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

Отпечатано в типографии

Государственного медицинского

университета города Семей

Подписано в печать: 28.08.2017г.

Формат 60x90/8

Печать цифровая. Усл.п.л 15,8

Тираж 500 экз., зак.128

ISSN 2410 - 4280

НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

4, 2017

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

Главный редактор:

доктор медицинских наук

Е.Т. Жунусов

Зам. главного редактора:

кандидат медицинских наук,

А.А. Дюсупов

Международный редактор:

доктор медицины, профессор

А.М. Гржибовский (Норвегия / Россия)

Редакционный совет:

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

С. Виткрафт (США), П. Гупта (Индия),

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

А. Зел (Венгрия), Т. Икеда (Япония),

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакционная коллегия:

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

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

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

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

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

Н.К. Шаймарданов (Семей)

The Ministry of Healthcare
of the Republic of Kazakhstan

Publisher:
Semey State Medical University
Established in 1999

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

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

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

Subscription index in catalogue of "Kazpost" 74611

Open price.

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

e-mail: selnura@mail.ru

Address of editor office and publisher:

071400, Semey, Abay st. 103,

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

Fax: (7222) 56-97-55

Publishing editor:

E.F. Sapargaliyeva

Translators:

S.A. Zhaukenova,

N.A. Shumskiy

Reprint of text without journal permission is forbidden.

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

Printed by printing office of Semey State medical university

Signed in press on August 28, 2017

Format 60x90/8. 15,8 Digital printing.

Circulation 500 copies, ord. 128

ISSN 2410 - 4280

SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

4, 2017

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

Chief editor:

Doctor of medical science, professor

E.T. Zhunussov

Deputy Editor in Chief:

Candidate of medical science

A.A. Dyussupov

International editor:

MD, MPhil, Dr.med., professor

A.M. Grijibovski (Norway / Russia)

Editorial board:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N.Zh. Chayzhunussova (Kazakhstan),

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

Editorial staff:

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

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

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

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

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

N.K. Shaimardanov (Semey),

Қазақстан Республикасы
денсаулық сақтау министрлігі

Құрылтайшы:
Семей қаласының Мемлекеттік
медицина университеті

1999 негізі салынды

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

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

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

Каталогтағы жазылу индексі
«Казпочта» 74611

Бағасы еркін

Сайт <http://journal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Баспаның және баспагердің мекен-
жайы:

071400, Семей қаласы,

Абай көш., 103.

тел. (87222) 56-42-09 (ішкі 1054);

факс: (7222) 56-97-55

Баспа редакторы:

Э.Ф. Сапарғалиева

Аудармашылар:

С.А. Жаукенова,

Н.А. Шумский

Журналдың рұқсатынсыз мәтіндерді
қайта басуға тиым салынады.

Материалдарды дәйектеу кезінде
журналға сілтеме жасау міндетті.

Семей қаласының Мемлекеттік
медицина университетінің
баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 28.08.2017.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 15,8

Таралуы 500 дана. Зак.128

ISSN 2410 - 4280

ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ

РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ
ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

4, 2017

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

Бас редактор:

медицина ғылымдарының докторы, профессор

Е.Т. Жүнүсов

Бас редактордың орынбасары:

медицина ғылымдарының кандидаты

А.А. Дюсупов

Халықаралық редакторы:

MD, MPhil, Dr.med, профессор

А.М. Гржибовский (Норвегия / Ресей)

Редакциялық кеңес:

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

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

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

А. Зел (Венгрия), Т. Икеда (Жапония),

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакциялық алқа:

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

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

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

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

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

Н.К. Шаймарданов (Семей)

Содержание**Методология научных исследований**

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

Оригинальные исследования

Abilmazhinova A., Kozhamkulov U., Joseph Lee, Akilzhanova A.
Plasma metabolome profiling of the kazakhs

Оспанова А.С., Керимкулова А.С., Рымбаева Т.Х., Маркабаева А.М.
Изучение пищевых предпочтений подростков 12-13 лет в зависимости от пола и этнической принадлежности

Кайрханова Ы.О., Фуджимото Н., Чайжунусова Н.Ж., Хоши М., Степаненко В.Ф.
Экспрессия аквапоринов 1 и 5 в легких крыс после внутреннего воздействия радиоактивным порошком ⁵⁶MnO₂

Косымбаева Е.О., Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С.
Сравнительная оценка токсичности кожи и косметического эффекта при гипофракционированной и традиционной лучевой терапии рака молочной железы

Байсалбаева А.С., Адылханов Т.А., Косымбаева Е.О.
Сравнительная оценка качества жизни пациентов при традиционном и гипофракционированном режимах лучевой терапии рака молочной железы

Обзор литературы

Кыстаубаева А.С., Танышева Г.А., Шарипова М.Г., Калиева Ж.К., Курмангалиева Д.А., Бологан И.
Обзор методов создания перцентильных графиков роста высоты стояния дна матки во время беременности. Обзор литературы

Мадиева М.Р., Рымбаева Т.Х.
Клинико-эпидемиологическое значение синдрома дисплазии соединительной ткани в формировании врожденных пороков сердца. Обзор литературы

Шалтынов А.Т., Кокенова М.Б., Джамединова У.С., Мейрманов С.К., Мысаев А.О.
Качество жизни людей, рожденных преждевременно: систематический обзор

Table Of Contents**Research methodology**

5-26 **Sharashova Ye.Ye., Kholmatova K.K., Gorbatoва M.A., Grjibovski A.M.**
Application of the multivariable logistic regression analysis in healthcare using SPSS software

Original articles

27-37 **Абильмажинова А., Кожамкулов У., Джозеф Ли, Акильжанова А.**
Профилированное метаболома плазмы казахов

38-49 **Ospanova A.S., Kerimkulova A.S., Rymbaeva T.H., Markabaeva A.M.**
Study of food preferences of adolescents 12-13 years old depending on sex and ethnic accessories

50-62 **Kairkhanova Y.O., Fujimoto N., Chaizhunusova N.Zh., Hoshi M., Stepanenko V.F.**
The expression of aquaporins 1 and 5 in rat lung after internal expose to radioactive ⁵⁶MnO₂ powder

63-70 **Kossymbayeva Ye.O., Adylkhanov T.A., Baissalbayeva A.S.**
Skin toxicity and cosmesis after hypofractionated radiotherapy in the complex treatment program of breast cancer

71-80 **Baissalbayeva A.S., Adylkhanov T.A., Kossymbayeva Ye.O.**
Comparative assessment of quality of life of patients in traditional and hypofractionated regimens of radiotherapy of breast cancer

Reviews

81-93 **Kystaubayeva A.S., Tanysheva G.A., Sharipova M.G., Kaliyeva Zh.K., Kurmangaliyeva D.A., Bologan I.**
A review of methods for creating percentile growth rate charts of fundal height during pregnancy. Review

94-112 **Madiyeva M.R., Rymbayeva T.Kh.**
Clinical and epidemiological significance syndrome of connective tissue dysplasia in the formation of congenital heart defects. Review.

113-123 **Shaltynov A.T., Kokenova M.B., Jamedinova U.S., Meirmanov S.K., Myssaev A.O.**
Quality of life of people born prematurely: a systematic review

Получена: 15 июля 2017 / Принята: 18 августа 2017 / Опубликовано online: 30 августа 2017

УДК 614.2 + 303.4

ПРИМЕНЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОГО ЛОГИСТИЧЕСКОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА В ЗДРАВООХРАНЕНИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПАКЕТА СТАТИСТИЧЕСКИХ ПРОГРАММ SPSS

Екатерина Е. Шарашова ¹,

Камила К. Холматова ²,

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

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

¹ Арктический университет Норвегии, Тромсё, Норвегия;

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

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

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

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

Резюме

В данной статье представлены теоретические основы проведения множественного логистического регрессионного анализа для оценки связи между одной зависимой дихотомической переменной и несколькими независимых переменных с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS. Также подробно описаны принципы интерпретации полученной информации на практическом примере.

Ключевые слова: множественный логистический регрессионный анализ, коэффициент детерминации, метод наименьших квадратов, доверительные интервалы, SPSS.

Abstract

MULTIVARIABLE LOGISTIC REGRESSION USING SPSS SOFTWARE IN HEALTH RESEARCH

Ekaterina E. Sharashova ¹,

Kamila K. Kholmatova ²,

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

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

¹ Arctic University of Norway, Tromsø, Norway;

² Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

³ Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway;

⁴ International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan;

⁵ North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia.

In this article we present theoretical basis for conducting multivariable logistic regression analysis for predicting one dichotomous outcome based on several independent variables using the SPSS software. The article describes basic principles and peculiarities of interpretation of the results using practical examples. We also describe advantages and disadvantages of this type of analysis

Key words: multivariable logistic regression analysis, coefficient of determination, least squares distance method, confidence intervals, SPSS.

Түйіндеме

SPSS СТАТИСТИКАЛЫҚ БАҒДАРЛАМАЛАР ПАКЕТІН ПАЙДАЛАНУМЕН ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУДАҒЫ КӨПШІЛІК ЛОГИСТИКАЛЫҚ РЕГРЕССИВТІК ТАЛДАУДЫ ҚОЛДАНУ

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

Осы мақалада SPSS қолданбалы статистикалық бағдарламаларды бір тәуелді дихотомиялық ауыспалы және бірнеше тәуелді емес ауыспалыларды пайдаланумен арасындағы байланысты бағалау үшін көптеген логистикалық регрессивтік талдауды өткізудің теориялық негіздері берілген. Сол сияқты толық осы әдісті қолдану кезінде шыққан негізгі мәселелер анықталды және оларды шешудің нұсқалары ұсынылған.

Негізгі сөздер: көпшілік логистикалық регрессивтік талдау, детерминация коэффициенті, ең аз квадраттар әдісі, сенімділік интервалдары, SPSS.

Библиографическая ссылка:

Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS // Наука и Здравоохранение. 2017. №4. С. 5-26.

Sharashova E.E., Kholmatoва K.K., Gorbatova M.A., Grijbovski A.M. Application of the multivariable logistic regression analysis in healthcare using SPSS software. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 4, pp. 5-26.

Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. SPSS статистикалық бағдарламалар пакетін пайдаланумен денсаулық сақтаудағы көпшілік логистикалық регрессивтік талдауды қолдану // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №4. Б. 5-26.

Из предыдущих статей и выпусков данного журнала [1, 2, 4] мы знаем, что использование линейного регрессионного анализа позволяет нам прогнозировать значение зависимой переменной по известным значениям одной или нескольких переменных-предикторов. Но одним из ключевых условий, необходимых для выполнения линейного регрессионного анализа, является количественный, а точнее интервальный характер зависимой переменной. В тоже время, существует множество ситуаций, когда переменная отклика, значение которой мы бы хотели предсказать на основании тех или иных предикторов, является бинарной

(дихотомической). Например, как ответить на вопрос, какие из имеющихся переменных влияют на вероятность пациента умереть (зависимая переменная бинарная – умер/не умер), или влияет ли назначение какого-либо препарата на вероятность пациента поправиться (зависимая переменная – поправился/не поправился), или какова вероятность того, что опухоль, выявленная у пациента, злокачественная (зависимая переменная – злокачественная / доброкачественная) и т.д? В таких ситуациях логистический регрессионный анализ является анализом выбора. Множественный логистический регрессионный анализ дает

возможность анализировать взаимосвязь между бинарной переменной отклика (зависимой переменной) и любыми, количественными или качественными, переменными-предикторами (независимыми переменными); позволяет прогнозировать, к какой из двух групп принадлежит изучаемый случай в зависимости от известных значений переменных-предикторов. Таким образом, логистическая регрессия – это та же множественная регрессия с той лишь разницей, что зависимая переменная категориальная, а независимые переменные могут быть любыми.

Основные принципы логистической регрессии [3, 5, 7, 10, 11, 20]. В простой линейной регрессии, для того, чтобы предсказать значение зависимой переменной мы использовали линейную модель, или уравнение прямой линии:

$$Y_i = (b_0 + b_1 \cdot X_i) + \varepsilon_i,$$

где: Y_i – значение зависимой переменной,

X_i – значение независимой переменной,

b_0 – константа, или значение y , в котором прямая линия пересекает ось y ,

b_1 – регрессионный коэффициент, или угол наклона прямой линии,

ε_i – случайная ошибка.

На основании значений Y_i и X_i , полученных на выборке из интересующей нас популяции, можно, используя метод наименьших квадратов, т.е. минимизируя квадраты разниц между фактическими и предсказываемыми значениями зависимой переменной, рассчитать значения неизвестных параметров (b_0 и b_1). В результате мы получим простую линейную регрессионную модель, которую можно использовать для предсказания значения Y для любого члена исходной популяции по известному значению X_i . Все это Вам уже знакомо из предыдущих выпусков.

Аналогично стронится и множественная линейная регрессионная модель. В этом случае уравнение включает не один, а несколько предикторов, каждый из которых имеет свой регрессионный коэффициент:

$$Y_i = (b_0 + b_1 \cdot X_{1i} + b_2 \cdot X_{2i} + \dots + b_n \cdot X_{ni}) + \varepsilon_i,$$

где Y_i – значение зависимой переменной, X_1, X_2, \dots, X_n – значения первой, второй, n -ой независимых переменных,

b_0 – константа,

b_1, b_2, \dots, b_n – регрессионные коэффициенты для соответствующих переменных,

ε_i – разница между предсказываемым и фактическим значением зависимой переменной Y для i -ого участника (случайная ошибка модели).

В логистической же регрессии на основании значений одной или нескольких переменных-предикторов мы предсказываем не значение зависимой переменной Y , как это было в линейной регрессии, а вероятность принадлежности индивидуума к одной из двух категорий переменной Y . Уравнение логистической регрессии во многом схоже с только что представленным:

$$P(Y) = 1 / 1 + e^{- (b_0 + b_1 \cdot X_{1i} + b_2 \cdot X_{2i} + \dots + b_n \cdot X_{ni} + \varepsilon_i)},$$

где $P(Y)$ – вероятность принадлежность к одной из двух категорий зависимой переменной,

e – основание натурального логарифма ($e \approx 2,72$),

$b_0 + b_1 \cdot X_{1i} + b_2 \cdot X_{2i} + \dots + b_n \cdot X_{ni} + \varepsilon_i$ – правая часть уравнения множественной линейной регрессии, где коэффициенты несут ту же самую информацию.

Несмотря на видимое сходство моделей, лежащих в основе линейной и логистической регрессий, мы не можем использовать уравнение линейной регрессии в ситуациях, когда зависимая переменная дихотомическая. Почему? Одним из условий, необходимых для выполнения линейного регрессионного анализа, является наличие линейной взаимосвязи между зависимой и независимой переменными. Если зависимая переменная дихотомическая, это условие изначально не может быть соблюдено. Именно это и лежит в основе различий между линейным и логистическим уравнениями: последнее является логистической трансформацией первого. Другими словами, уравнение логистической регрессии представляет собой уравнение линейной регрессии на логарифмической шкале. Логарифмическая трансформация позволяет выразить нелинейную взаимосвязь в форме линейной.

Как мы уже отмечали, для выполнения множественного линейного регрессионного анализа требуется соблюдение целого ряда условий [4]. При проведении множественного

логистического регрессионного анализа количество условий меньше, но они все-таки существуют:

1. зависимая переменная должна быть дихотомической;
2. желаемый исход в зависимой переменной должен быть закодирован единицей, так как в логистической регрессии вероятность возникновения события принимается за единицу ($P(Y=1)$);
3. независимость наблюдений;
4. отсутствие мультиколлинеарности, т.е. ситуаций, когда независимые переменные сильно коррелируют между собой ($r > 0,9$);
5. линейная зависимость между каждой независимой переменной и логарифмом отношения шансов (log odds);
6. независимость остатков.

Выполнение условий нормальности распределения остатков, гомоскедастичности, основанных на методе наименьших квадратов, при проведении линейного регрессионного анализа не требуется.

Однако, при линейном регрессионном анализе необходим большой объем выборки. Требуется большее (по сравнению с линейной регрессией) количество наблюдений на одну независимую переменную (от 30 наблюдений), так как показатель log-likelihood менее мощный по сравнению с расчетом наименьших квадратов.

Значение зависимой переменной в уравнении логистической регрессии, $P(Y)$, может принимать любое значение от 0 до 1, при этом значения близкие к 0 – означают, что вероятность индивидуума принадлежать к одной из категорий зависимой переменной (например, вероятность умереть, если зависимая переменная умер/не умер) крайне мала, а близкие к 1 – что эта вероятность крайне велика. Как и в линейной регрессии, каждый предиктор в логистическом

регрессионном уравнении имеет свой коэффициент, а найти эти коэффициенты ($b_1, b_2, \dots b_n$), также как и константу (b_0), и является основной целью проведения анализа. SPSS подбирает значения указанных коэффициентов, и оставляет в результате те, при которых получившаяся модель наиболее точно отражает наши фактические данные. В итоге мы получаем ту модель, которая при включении в нее всех рассчитанных параметров дает значения $P(Y)$ наиболее близкие к эмпирическим (Y).

Как же мы можем оценить качество нашей модели. Для этого необходимо посмотреть, насколько точно она соответствует фактическим данным. Используя полученное уравнение логистической регрессии, мы можем рассчитать для каждого индивидуума в нашей выборке вероятность возникновения события, или, другими словами, вероятность принадлежать к одной из двух категорий зависимой переменной (например, вероятность умереть). И эта вероятность, $P(Y)$, может принимать любое значение от 0 до 1. Фактические же данные, на основании которых SPSS и строила модель, содержат точную информацию для каждого индивидуума о том, произошло событие или нет (например, умер или нет), т.е. Y равно либо 0, либо 1. Для того чтобы оценить модель, а именно ее предсказательную способность, необходимо сравнить предсказываемые значения переменной отклика с фактическими. В линейной регрессии для этих целей мы использовали коэффициент детерминации, R^2 , который равен квадрату коэффициента корреляции между предсказанными и фактическими значениями переменной отклика. В логистической регрессии мы используем показатель log-likelihood:

$$\text{log-likelihood} = \sum_{i=1}^N \{ Y_i \ln(P(Y_i)) + (1-Y_i) \ln[1-P(Y_i)] \}.$$

Показатель log-likelihood является аналогом суммы квадратов остатков в линейной регрессии (SS_R). Он показывает, сколько необъясненной информации осталось после использования модели для фактических данных. Следовательно, чем больше значение

показателя, тем хуже модель предсказывает имеющиеся данные. Но где же граница между плохой моделью, и той, которую мы можем использовать в дальнейшем?

В линейной регрессии мы сравнивали построенную модель с простейшей, в качестве

которой использовали среднее значение переменной отклика (Y). В логистической регрессии в качестве базовой, или простейшей модели используется то значение зависимой переменной, Y, которое чаще встречается в выборке. Например, если в выборке из 100 человек умерло 72, а 28 остались живы, то базовая модель предсказывала бы для каждого индивидуума из этой популяции смертельный исход. Другими словами, если бы мы не имели никаких других данных (наши предикторы), то для того, чтобы предсказать исход для какого-либо индивидуума

(например, умрет или нет), мы бы использовали тот вариант, который произошел у большинства. Таким образом, мы можем рассчитать значения log-likelihood для оценки каждой из моделей, логистической и базовой, сравнить их и узнать, повышает ли наша модель (т.е. добавление тех или иных предикторов) предсказательную способность базовой модели (содержит только константу: 0 или 1) или нет, а также значимо ли это улучшение или нет. Для этого рассчитывается показатель хи-квадрат (χ^2):

$$\chi^2 = 2 (LL(\text{нов. модель}) - LL(\text{Базовая модель})), df = k_{\text{Нов.}} - k_{\text{Баз.}}$$

Умножение правой части уравнения на 2 необходимо, чтобы привести значение разности к распределению χ^2 , а это в свою очередь позволяет рассчитать статистическую значимость. Распределение хи квадрат имеет количество степеней свободы равное разности между количеством параметров в новой модели ($k_{\text{Нов.}}$), которое равно количеству предикторов плюс 1 (константа), и количеством параметров в базовой модели ($k_{\text{Баз.}}$), которое всегда равно 1, т.к. эта модель содержит только один параметр – константу. Если значение χ^2 для модели выходит за пределы критического значения, которое определяется соответствующим количеством степеней свободы, то можно говорить, что при определенном уровне значимости модель предсказывает исход статистически значимо лучше, чем базовая модель. Это значит, что хотя бы один из предикторов, включенных в модель статистически значимо влияет на вероятность исхода.

Коэффициент детерминации (R^2) в линейной регрессии позволял судить какой

процент вариабельности зависимой переменной объясняется вариабельностью независимых. Значение показателя log-likelihood так нельзя интерпретировать. Он лишь позволяет судить о статистической значимости модели. Помимо log-likelihood (-2LL) SPSS рассчитывает и два аналога R^2 с использованием формулы Cox & Snell (1989) [9]:

$$R^2_{CS} = 1 - e^{[-2/n (LL(\text{Нов.}) - LL(\text{Баз.}))]}$$

и формулы Nagelkerke (1991) [18]:

$$R^2_N = R^2_{CS} / [1 - e^{(-2 (LL(\text{Баз.}))}]$$

R^2 , рассчитанный по формуле Cox & Snell, не может достичь своего теоретического максимума, т.е. 1, или 100%, поэтому предпочтительнее использовать второй вариант коэффициента (R^2_N). Кроме того, существует еще один более простой вариант расчета R^2 для логистической регрессионной модели (Hosmer & Lemeshow, 1989) [10]:

$$R^2_L = \chi^2 \text{ итоговой модели} / -2 \text{ Log likelihood базовой модели}$$

Несмотря на то, что существует несколько вариантов расчета коэффициента детерминации для логистической регрессионной модели, его значение интерпретируется одинаково, и подобно тому, как это делается в линейной регрессии.

Помимо оценки качества модели в целом SPSS, позволяет оценить вклад в предсказательную способность каждого предиктора в отдельности и независимо друг

от друга. В линейной регрессии для этой цели мы использовали регрессионный коэффициент (b) и критерий Стьюдента для оценки его статистической значимости. Аналогичная процедура проводится и при выполнении логистического регрессионного анализа. В логистической регрессии нулевая гипотеза о том, что предиктор никак не связан с зависимой переменной, т.е. регрессионный коэффициент не отличается от 0 ($H_0: b=0$),

проверяется с помощью критерия Wald. Если регрессионный коэффициент статистически значимо отличается от 0, т.е. при определенном уровне значимости нулевая гипотеза отвергается ($b \neq 0$), то предиктор вносит статистически значимый вклад в предсказательную способность модели.

Регрессионный коэффициент в логистической регрессии необходим для оценки статистической значимости предиктора, но сложен для интерпретации сам по себе. Так, на основании этого значения, мы можем сказать, что тот или иной предиктор статистически значимо взаимосвязан, или не взаимосвязан с переменной отклика. Но если взаимосвязь статистически значима, то какова она? Значительно больше информации о

степени и характере взаимосвязи предиктора с зависимой переменной несет значение коэффициента $\text{Exp}(B)$. Этот коэффициент показывает во сколько раз изменяются шансы возникновения события (например, шансы умереть, если зависимая переменная умер/не умер), при изменении значения независимой переменной на единицу. Например, мы хотим посмотреть, влияет ли и как назначение лечения (независимая переменная) на вероятность пациента умереть (зависимая переменная). Шансы, что событие произойдет, определяется как отношение вероятности возникновения события (вероятность умереть) к вероятности того, что событие не произойдет (вероятность не умереть):

шансы (odds) = P (событие Y произошло) / P (событие Y не произошло),

где P (событие Y произошло) = $1 / [1 + e^{-(b_0 + b_1 x_1)}]$, а

P (событие Y не произошло) = $1 - P$ (событие Y произошло).

Для того, чтобы рассчитать во сколько раз изменятся шансы умереть при изменении предиктора на единицу (т.е. в нашем примере, при наличии лечения (1) по сравнению с отсутствием лечения (0)), необходимо сначала рассчитать шансы умереть для тех, у кого лечение проводилось, затем для тех, кто лечения не получал. Разделив первый показатель на второй, мы получим нужное значение – отношение шансов (Odds Ratio). Значение $\text{Exp}(B)$, то есть отношения шансов, больше единицы говорит о том, что связь между предиктором и зависимой переменной положительная, т.е. увеличение значения предиктора увеличивает вероятность возникновения события. Значение $\text{Exp}(B)$ менее единицы означает, что увеличение значения предиктора уменьшает шансы возникновения события [10].

Вы помните, что при проведении множественного линейного регрессионного анализа в SPSS, мы могли использовать несколько методов ввода независимых переменных в модель [4]. При проведении логистического регрессионного анализа доступны несколько из них: метод форсированного ввода, Enter (все переменные вводятся в модель одновременно, одним или несколькими блоками), и пошаговые методы (последовательного ввода, forward, и последовательного исключения, backward).

Метод форсированного ввода используется SPSS по умолчанию и, по мнению многих исследователей, является единственно правильным для проверки теории, т.к. пошаговые методы подвержены влиянию случайных вариаций и поэтому редко приводят к получению воспроизводимых моделей [10]. Однако в ситуациях, когда подобных исследований не проводилось, и нет данных, на которые можно было опереться и построить гипотезу, а также, когда основная цель построить модель с максимальной предсказательной способностью, а не изучить взаимосвязи между переменными, применение пошаговых методов может быть оправдано [17].

При пошаговых способах введения переменных, которые подробно были описаны ранее [4], исследователь самостоятельно только выбирает ряд интересующих его предикторов, а программа, основываясь исключительно на математических критериях, определяет, в каком порядке они будут вводиться в модель, и какие из них останутся в модели в итоге. На каждом этапе, как метода последовательного ввода, так и метода последовательного исключения производится оценка очередного предиктора, на основании которой предиктор либо остается в модели, либо нет. SPSS предлагает по три варианта каждого из пошаговых методов: LR, Conditional

и Wald, которые и отличаются друг от друга как раз способом оценки очередного предиктора, а точнее его вклада в предсказательную способность модели в целом. С математической точки зрения метод LR предпочтительнее, чем Conditional или Wald. Кроме того, также как и линейной регрессии, из пошаговых методов предпочтительнее методы последовательного исключения. Методы пошагового ввода повышают вероятность ошибки II рода, т.е. увеличивают риск не выявить предикторы, которые на самом деле влияют на вероятность исхода (suppressor effect) [4, 10].

Давайте выполним логистический регрессионный анализ на уже знакомом нам примере Северодвинского исследования, в которое были включены 869 женщин с одноплодной беременностью и срочными родами [12-15]. Из всех имеющихся данных: возраст (переменная «vozrast»), гестационный срок (переменная «srok»), пол ребенка (переменная «pol»), а также длина (переменная «dlina») и масса тела (переменная «ves») ребенка при рождении, только пол является дихотомической

переменной. Посмотрим, имеется ли какая-либо взаимосвязь между полом ребенка и его длиной, весом, гестационным возрастом, а также можно ли, и с какой точностью, определить пола ребенка, если известны перечисленные характеристики. Таким образом, зависимая переменная – пол ребенка, независимые переменные, или предикторы – длина, масса и гестационный срок ребенка.

Перед проведением анализа мы трансформируем массу тела из интервальной в порядковую переменную для того, чтобы посмотреть особенности включения в анализ порядковых переменных. В результате масса тела будет разбита на 3 категории: «nizkaya» (до 2500 гр.), «norma» (2500-3999 гр.) и «vysokaya» (4000 гр. и более). Для этого в меню «Transform» выберите «Recode into Different Variables», в результате чего откроется одноименное окно. В левом поле окна перечислены все переменные, из которых необходимо выбрать ту, которую мы хотим перекодировать. В нашем случае это «ves». Выделите ее нажатием левой кнопки мыши и перенесите в правую область, нажав на стрелку (Рис. 1).

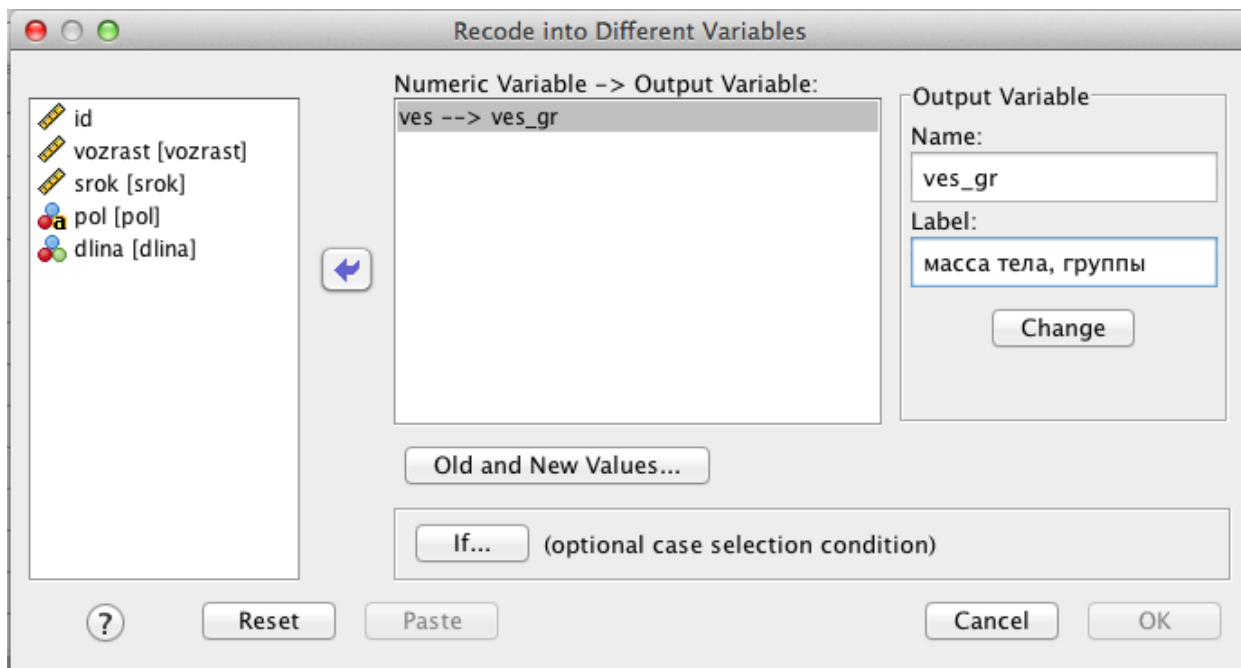


Рисунок 1. Диалоговое окно «Recode into Different Variables».

После этого в строке под названием «Name» напишите название новой переменной, например, «ves_gr», в строке «Label» - расшифровку: «Масса тела, группы», после чего нажмите на кнопку «Change».

Затем, нажатием кнопки «Old and New Values» откройте соответствующее окно (Рис. 2(A)). В левой половине окна активируйте строку «Range LOWEST through value», нажав на соответствующую точку, и введите цифру,

значения ниже которой, включая ее, войдут в категорию «низкая», т.е. 2499. В правой половине окна в строке «Value» введите цифру, которой эта категория будет обозначена в нашей новой переменной, например 0 (Рис. 2(A)). Затем нажмите на кнопку «Add», после чего эта категория будет добавлена в поле «Old→New». Верхняя (3999) и нижняя (2500) границы следующей категории, «погма», должны быть введены в две строки под названием «Range», новое обозначение категории «1» - в строку «Value».

После нажатия на «Add» вторая категория также окажется в правом поле. Таким же образом нужно создать третью категорию «высокая», начиная со строки «Range value through HIGHEST». Когда все три категории будут обозначены в поле «Old→New» (Рис. 2(B)), закройте окно, нажав на «Continue», а затем и оставшееся окно кнопкой «Ok». В результате в базе будет создана новая переменная. Останется только подписать обозначения к названиям категорий (0, 1 и 2) в графе «Values» (Рис. 3).

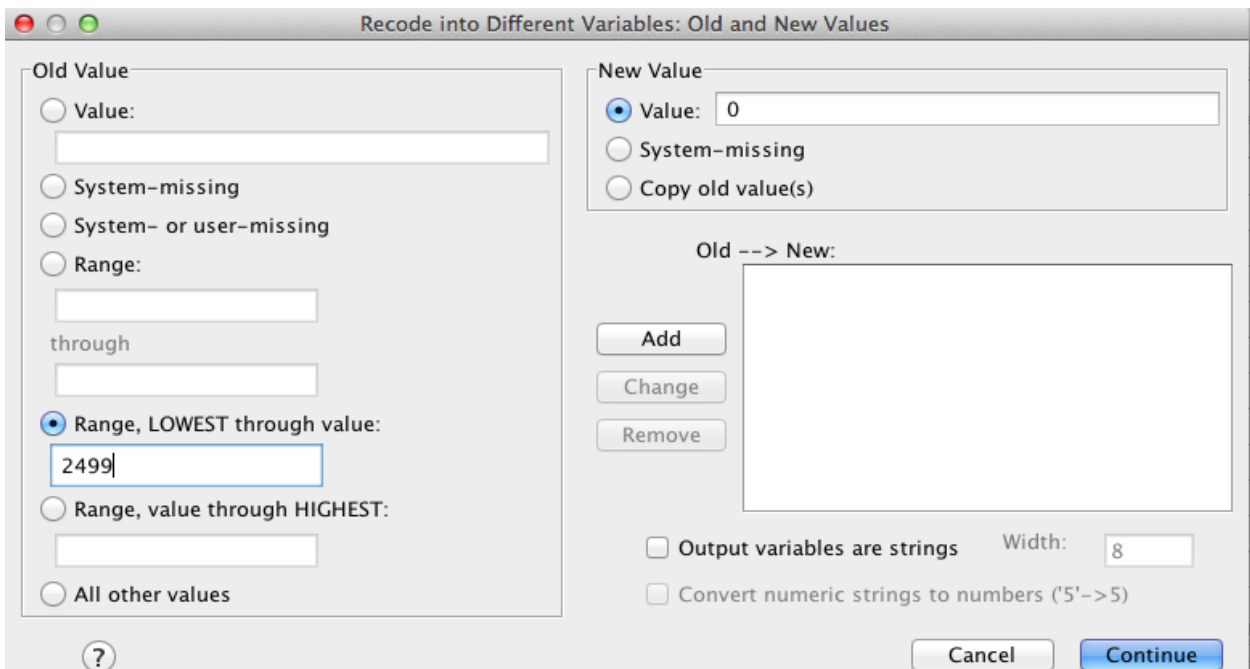


Рисунок 2(A). Диалоговое окно «Recode into Different Variables: Old and New Values».

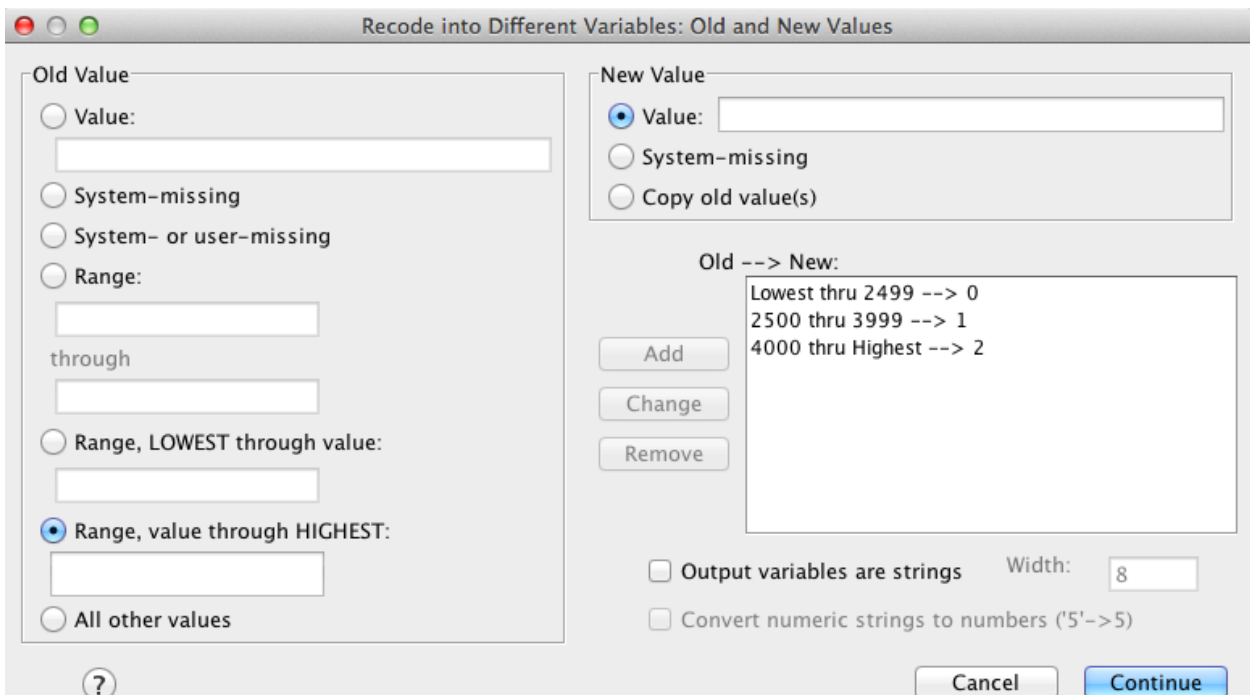


Рисунок 2(B). Диалоговое окно «Recode into Different Variables: Old and New Values».

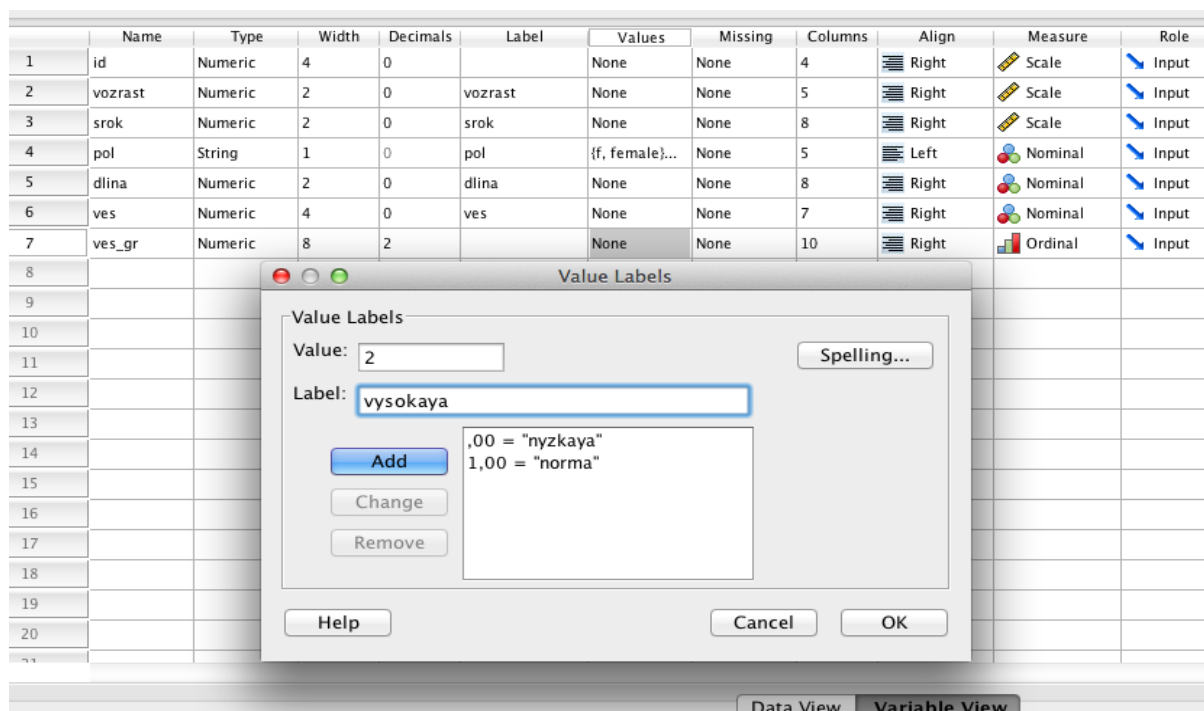


Рисунок 3. Названия категорий порядковых переменных.

В итоге переменная «ves_gr», закодирована таким образом, что наименьшая группа обозначена цифрой (0), средняя – «1», а наибольшая – «2». Также необходимо обратить внимание на то, как закодированы все остальные качественные переменные. В нашем примере это только пол: женский пол закодирован 0, а мужской – 1. Это важно для правильной интерпретации результатов в последующем, т.к. SPSS воспринимает числовые обозначения как цифры, а не как обозначения категорий.

Теперь перейдем к выполнению логистического регрессионного анализа. Логистический регрессионный анализ расположен в меню «Regression»: Analyze → Regression → Binary Logistic. Основное окно сильно напоминает таковое в линейной регрессии. Перенесите зависимую (Dependent) и независимые (Covariates) переменные в соответствующие окна, как это показано на рисунке 4. Ведем все предикторы в модель одновременно методом форсированного ввода (Enter): он используется SPSS по умолчанию, так что в графе «Method» ничего менять не нужно.

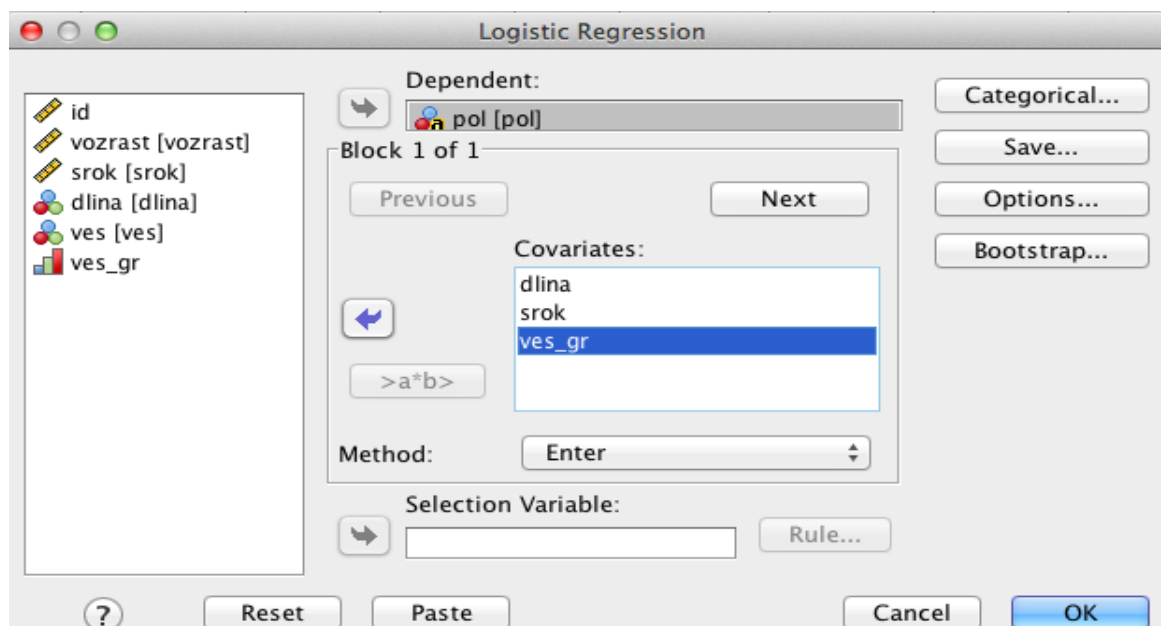


Рисунок 4. Диалоговое окно «Logistic Regression».

Как уже было сказано, SPSS воспринимает все цифровые обозначения как цифры, а все переменные как интервальные. Исходя из этого необходимо «сообщить» программе какие из переменных включаемых в модель являются категориальными. Для этого существует меню «Categorical». Нажав на кнопку с этим названием, Вы откроете окно «Logistic Regression: Define Categorical Variables» (Рис. 5). В нем из левого поля необходимо перенести в правое все категориальные переменные. В нашем случае это «ves_gr». Помимо этого нужно обозначить тип контрастирования (т.е. способ сравнения категорий признака между собой). По умолчанию SPSS использует способ «Indicator». По сути, это создание «dummy» переменных [21], которое при проведении множественного линейного регрессионного анализа мы проводили вручную. При

использовании этого способа сравнения категорий остается только выбрать референс-категорию, т.е. ту, с которой все остальные будут сравниваться. Это может быть либо первая – «First», либо последняя – «Last». Если Вы хотите сравнить каждую из категорий переменной с первой (в случае с переменной «ves_gr» это была бы категория «низкая», обозначенная цифрой 0), то нужно активировать обозначение «First», кликнув левой кнопкой мыши на соответствующую точку. Если в качестве референс-категории Вы выбрали последнюю, то необходимо активировать «Last», что уже сделано в SPSS по умолчанию, также используем ее в анализе. После этого, нажав на клавишу «Change», Вы подтверждаете Ваш выбор референс-категории. Для того, чтобы продолжить анализ необходимо нажать на клавишу «Continue».

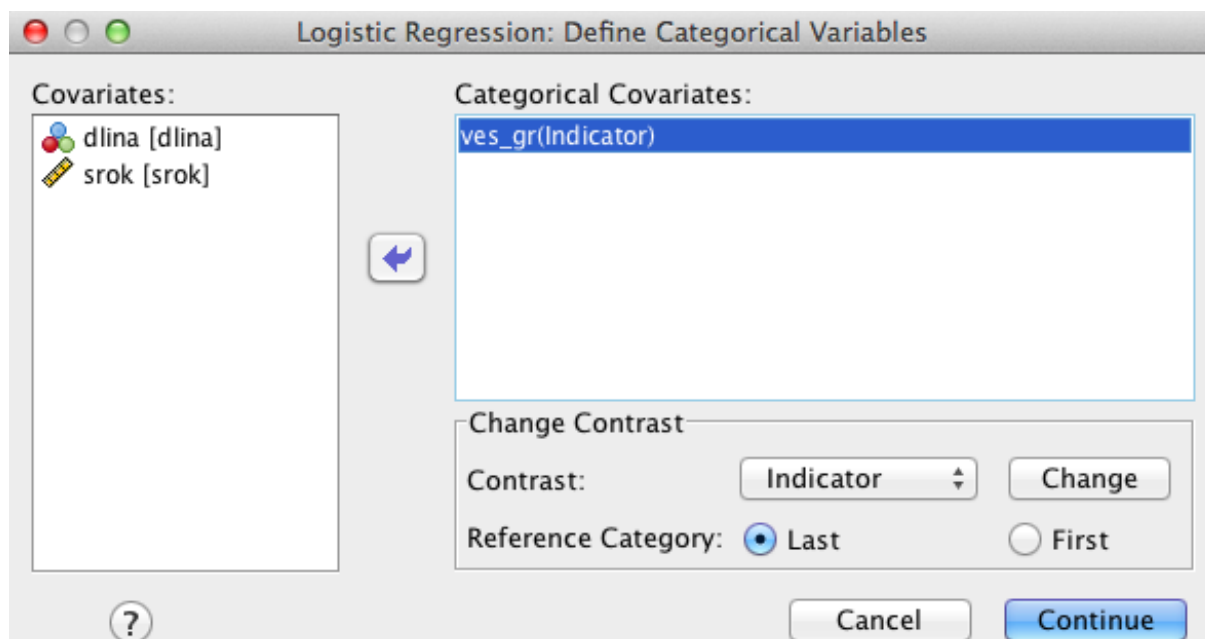


Рисунок 5. Выбор способа сравнения для категориальных переменных.

Следующее меню, которое нам необходимо, - это «Save» (рис. 6). Открыв соответствующее меню нажатием кнопки, увидим окно, схожее с таковым в линейной регрессии. Выберем Standardized residuals, Cook's distance, Leverage values, DfBeta(s), Covariance ratio/matrix, которые нам потребуются для диагностики соответствия модели имеющимся данным (подробнее рассмотрим далее). Уникальными для логистической регрессии является вычисление спрогнозированных значений вероятностей

(Predicted probabilities) и предсказанной принадлежности к группе (Predicted group membership), которые будут сохранены в качестве новых переменных в файле с базой данных, что впоследствии позволит работать с ними так же, как и с имевшимися переменными. В данной версии представлена возможность внести информацию о модели в файл с расширением XML (Export model information to XML file), для того, чтобы заданные условия можно было использовать при работе с другими файлами.

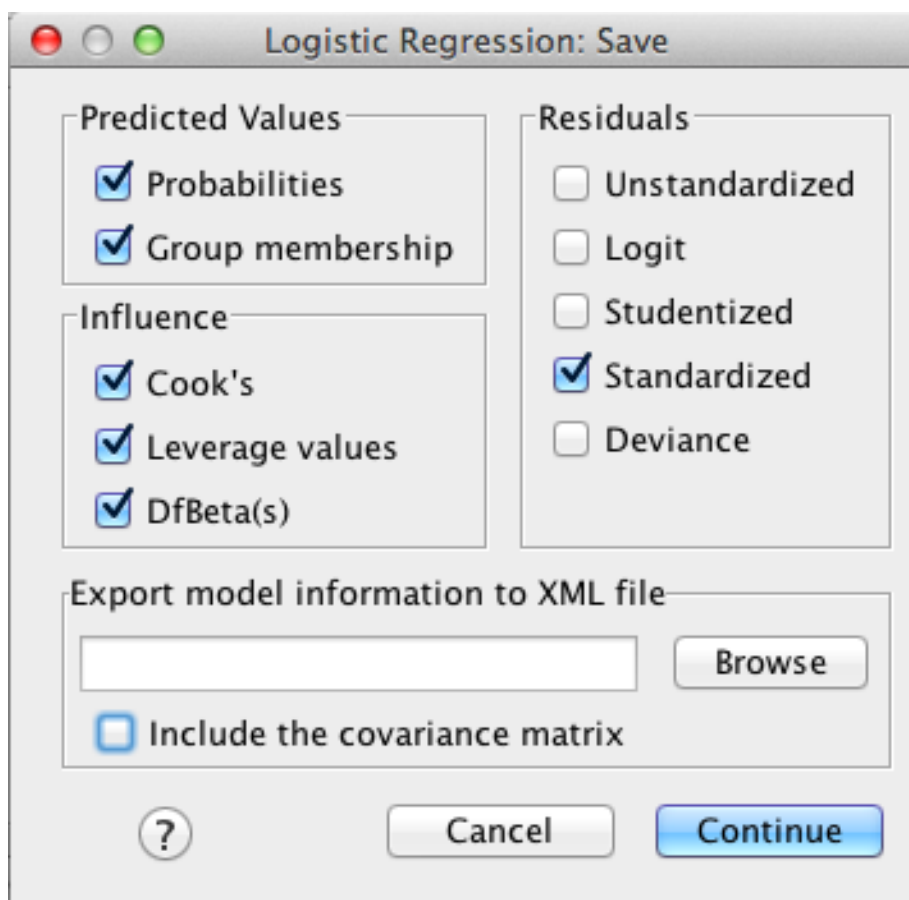
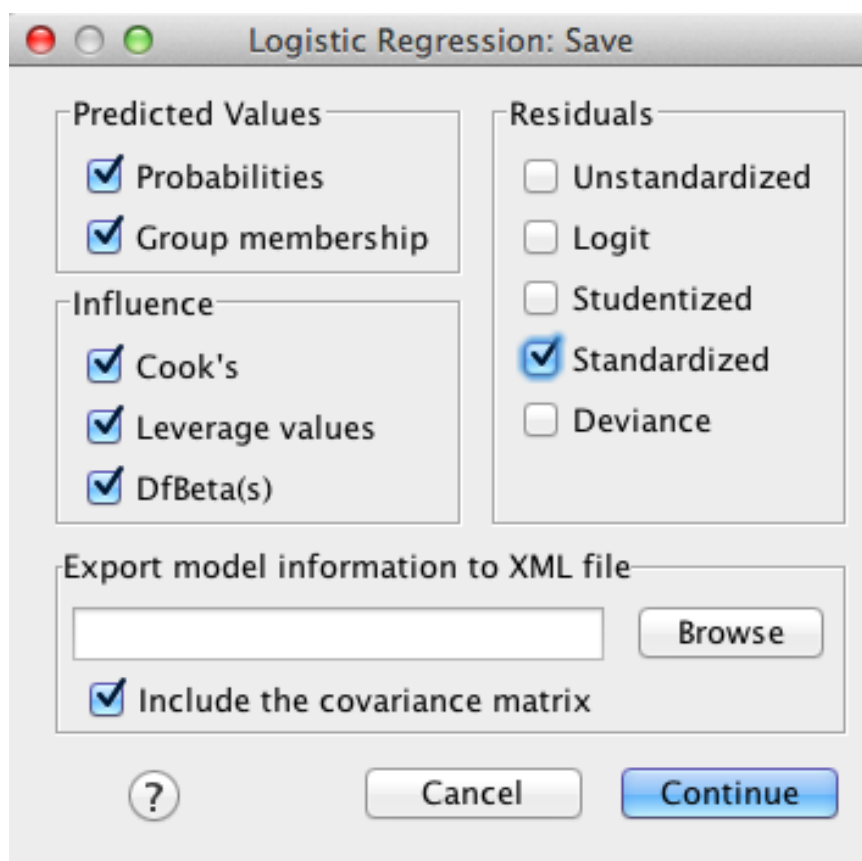


Рисунок 6. Диалоговое окно «Логистическая регрессия: Save».

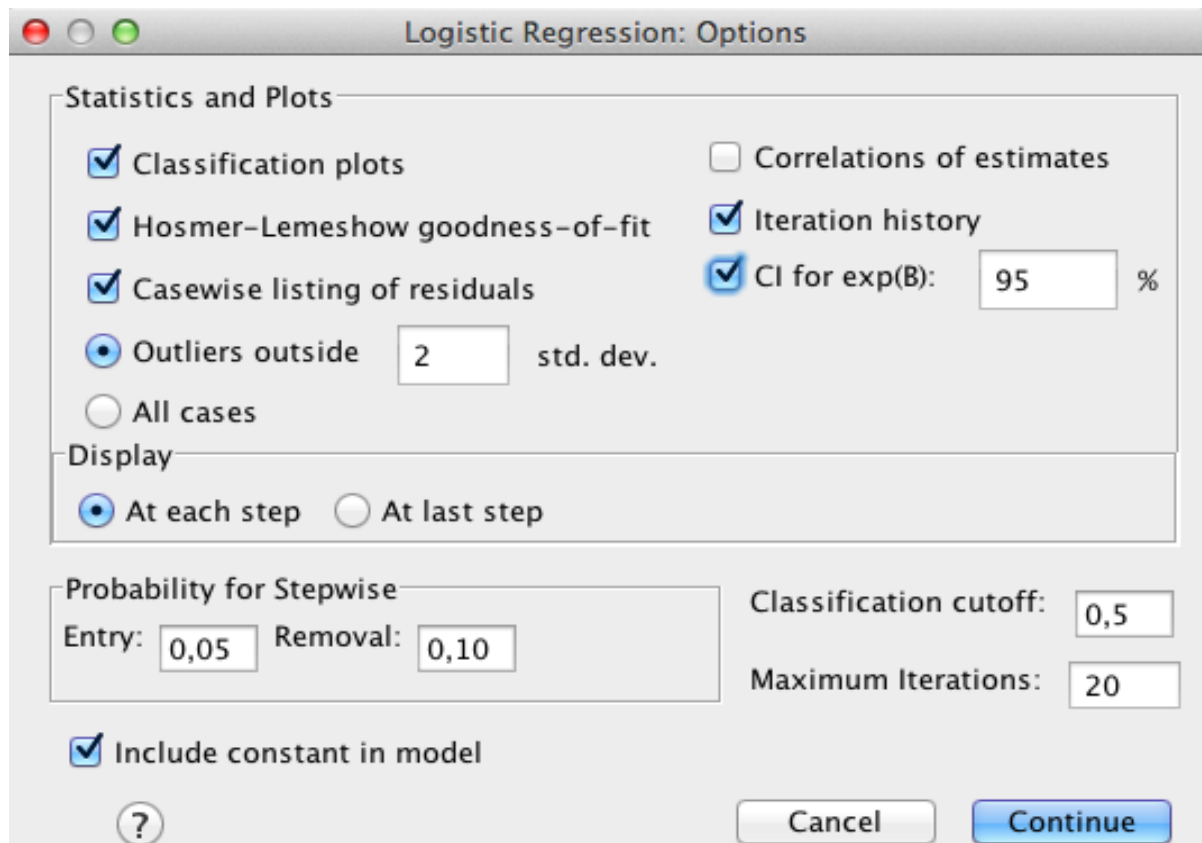


Рисунок 7. Диалоговое окно «Options».

Следующее окно, которое нас интересует, «Параметры» («Options») представлено на рис. 7. Флажок «Classification plots» позволяет включить в вывод диаграмму, в которой можно увидеть, какое значение зависимой переменной наблюдалось фактически и было предсказано с помощью построенной регрессионной модели для каждого наблюдения. Таким образом, можно будет оценить насколько адекватно построенное регрессионное уравнение отражает реальные данные. Отметим также Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit (также показывает насколько хорошо предсказанная модель будет анализировать фактические данные), Casewise listing of residuals (формирование списка «выскакивающих» наблюдений (outliers)), Iteration history (ход итераций или повторных циклов обработки информации для построения модели), CI for exp(B) (доверительный интервал для exp(B), автоматически установлен 95%). Системой также автоматически отмечено, что данные параметры надо выводить на каждом шаге построения регрессионного уравнения, что менять мы не будем, так как у нас будет всего один шаг при одномоментном вводе всех

предикторов в модель. Далее указываются критерии шагового отбора данных. Автоматически для включения в модель значение вероятности должно составлять 0,05, для исключения из модели – 0,01. При желании можно указывать другие значения данные показателей, но мы оставим их без изменения. Константа представляет собой значение зависимой переменной, когда значения всех независимых переменных равны нулю (Y-intercept). SPSS включает константу в модель автоматически, но Вы можете от нее отказаться. Следует нажать «Continue» для сохранения заданных параметров в меню «Options».

Для проведения самого логистического регрессионного анализа следует нажать на клавишу «OK», после чего автоматически откроется новое окно «Вывод» («Output»).

В первой таблице «Вывода» (рис. 8) указано, какое количество наблюдений, из имеющихся в базе данных, было включено в данный анализ. В данном примере было проанализировано 869 наблюдений. Затем представлена таблица (рис. 9) с указанием метода кодирования зависимой переменной (мужской пол (male) у нас был закодирован как «1»).

Case Processing Summary

Unweighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	869	100,0
	Missing Cases	0	,0
	Total	869	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		869	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Рисунок 8. Заключение по наблюдениям, включенным в анализ.

Далее (рис. 10) мы видим таблицу кодирования категориальных переменных (в случае их отсутствия данной таблицы не будет в выводе), где автоматически программой были сформированы две «dummy» переменные, которые закодированы относительно референсной категории «Vysokaya».

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
female	0
male	1

Рисунок 9. Кодировка зависимой переменной.

Categorical Variables Codings

	Frequency	Parameter coding	
		(1)	(2)
ves_gr nyzkaya	19	1,000	,000
norma	772	,000	1,000
vysokaya	78	,000	,000

Рисунок 10. Кодировка категориальных переменных.

Следует обратить внимание на то, что затем данные представлены в виде анализа в два этапа: сначала выводится анализ зависимости пола только от константы (Шаг 0), затем приводится модель, одновременно включающая все интересующие нас предикторы (Шаг 2). Оба шага имеют одностолбчатые таблицы представления результатов.

В первоначальной модели (Шаг 0) переменные предикторы не включаются в модель. Как видно из истории итераций (рис. 11), подбор моделей был остановлен на втором шаге, так как значения параметров изменились менее чем на 0,001.

Согласно построенной модели на основании значения константы все новорожденные будут отнесены лишь к одной категории пола. Пол будет выбран исходя из

того, к какому полу в итоге относилось большинство родившихся детей в фактической базе данных. Согласно классификационной таблице (рис. 12) в базе было 443 мальчика из 869 детей, соответственно все новорожденные были отнесены к мужскому полу. Крайнее нижнее правое число в таблице указывает на процент корректно рассчитанных с помощью регрессионного уравнения значений показателя «Pol» в общей выборке. Модель правильно оценивала вероятность родиться мальчиком в 51% случаев (что несколько лучше, чем вероятность 50/50).

Далее в таблице представлены переменные, вошедшие в модель (рис. 13). Коэффициент регрессионного уравнения (B) для единственного включенного фактора

константы (b_0) составляет 0,039. Следующие столбцы в данной таблице – это стандартная ошибка коэффициента В (S.E.); критерий Вальда (Wald, критерий значимости коэффициента В для соответствующей независимой переменной; его значимость находится в прямой зависимости от самого значения критерия и от числа степеней свободы (df)); статистическая значимость по критерию Вальда (Sig., при ее значениях <0,05 введенный предиктор статистически значимо влияет на модель); Exp(B) – экспонента В или e^B , отражает изменение отношения шансов (Odds Ratio) при изменении предиктора на единицу измерения, о котором упоминалось в теоретической части статьи.

Затем следует таблица с переменными, не вошедшими в модель (рис. 14). Последняя строка (Overall Statistics) содержит информацию об остаточном значении хи-квадрат (residual chi-square) для всех не включенных факторов (27,473, статистически

значимое при $p < 0,001$), что говорит о том, что включение данных факторов в модель значительно улучшить ее предсказательную мощь. Если данное значение будет иметь статистическую значимость выше критического значения ($p > 0,05$), это будет свидетельствовать о том, что включение в модель выбранных предикторов не повысит ее предсказательную способность, и анализ будет закончен на этом шаге. Следует отметить, что в столбце Score приводятся значения коэффициента Роа (Roa's efficient score statistic), который является аналогом коэффициента Вальда и может быть также использован, когда применение коэффициента Вальда невозможно [19]. Предиктор с наибольшим значением данного показателя на уровне значимости <0,05 будет первым включен в модель при использовании пошаговых методов ввода в модель независимых переменных.

Iteration History^{a,b,c}

Iteration	-2 Log likelihood	Coefficients
		Constant
Step 0 1	1204,357	,039
2	1204,357	,039

a. Constant is included in the model.

b. Initial -2 Log Likelihood: 1204,357

c. Estimation terminated at iteration number 2 because parameter estimates changed by less than ,001.

Рисунок 11. История итераций (Шаг 0).

Classification Table^{a,b}

Observed		Predicted		
		pol		Percentage Correct
		female	male	
Step 0	pol female	0	426	,0
	male	0	443	100,0
Overall Percentage				51,0

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is ,500

Рисунок 12. Классификационная таблица (Шаг 0).

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	,039	,068	,333	1	,564	1,040

Рисунок 13. Переменные в уравнении регрессии (Шаг 0).

Variables not in the Equation

	Score	df	Sig.
Step 0 Variables dlina	20,643	1	,000
ves_gr	8,376	2	,015
ves_gr(1)	1,553	1	,213
ves_gr(2)	3,396	1	,065
srok	,872	1	,350
Overall Statistics	27,473	4	,000

Рисунок 14. Переменные, не включенные в уравнение регрессии (Шаг 0).

Теперь перейдем к описанию таблиц Шага 1 (Step 1), которые содержат информацию о модели после одномоментного ввода всех интересующих нас независимых переменных.

В таблице Истории итераций (рис. 15) мы видим, что процесс построения модели был остановлен на третьем шаге, который не принес улучшения прогностической мощности модели. Как мы уже упоминали показатель -2 Log likelihood (аналог суммы квадратов остатков в линейной регрессии) отражает какая часть информации осталась необъясненной после применения модели для нашей базы данных. Следовательно, чем меньше значение показателя, тем более адекватной является наша модель. В целом, значение -2 Log likelihood на этом этапе (1176,373) должно быть ниже, чем таковое в Шаге 0 (1204,357), что будет свидетельствовать о том, что новая модель предсказывает значения зависимой переменной более аккуратно.

Ответ на вопрос, насколько лучше стала модель в Шаге 1, представлен при оценке коэффициентов модели, это критерий хи-квадрат (аналог F-теста в линейной регрессии) (рис. 16). Хи-квадрат является критерием статистической значимости влияния всех предикторов шага, блока, модели на зависимую переменную. В связи с тем, что был использован метод форсированного ввода переменных в модель без деления на блоки (то есть у нас были один блок, один шаг и, соответственно, одна модель), мы видим, что

для шага, блока и модели в целом значения показателя хи-квадрат (chi-square) одинаковы и составляют 28,028 (рассчитывается как разность между значениями -2 Log likelihood в Шаге 1 и Шаге 0: 1204,357 - 1176,373). Количество степеней свободы (df) рассчитывается, как количество предикторов в модели + 1 (константа) - количество предикторов в базовой модели (константа), то есть $df=5-1=4$. Как вы видите, переменная вес, распределенная на три группы, была введена в модель в виде двух «dummy» переменных, при этом категория «vysokaya» является референсной и в модели не представлена. Уровень статистической значимости $<0,001$, то есть данная модель предсказывает значения исхода, лучше, чем базовая. Показатель Hosmer & Lemeshow также определяет, насколько хорошо наше модель соответствует фактическим данным (рис. 18). Если мы получаем значение с уровнем значимости $>0,05$, то построенная модель хорошо отражает фактические данные [10].

Далее отражены показатели, рассчитывающие приближение значения R^2 (псевдо- R^2) для логистической регрессионной модели (рис. 17) и отражающие долю влияния всех переменных, включенных в модель, на зависимую переменную. Значения показателей Cox & Snell, Nagelkerke и Hosmer & Lemeshow (0,032, 0,042 и 0,023) значительно отличаются друг от друга, зависят от способа их расчета и каждый имеют ряд ограничений. Показатель

аналога R^2 Hosmer & Lemeshow рассчитан вручную, как частное от значения хи-квадрат итоговой модели (28,028), разделенного на -2 Log likelihood в Шаг 0 (1204,357) [10]. То есть,

мы можем сказать, что только 2-4% вариабельности признака «пол ребенка» обусловлены введенными в модель предикторами.

Iteration History^{a,b,c,d}

Iteration	-2 Log likelihood	Coefficients				
		Constant	dlna	ves_gr(1)	ves_gr(2)	srok
Step 1 1	1176,373	-3,276	,181	-,179	-,142	-,147
2	1176,330	-3,402	,188	-,202	-,156	-,152
3	1176,330	-3,402	,188	-,202	-,157	-,152

a. Method: Enter

b. Constant is included in the model.

c. Initial -2 Log Likelihood: 1204,357

d. Estimation terminated at iteration number 3 because parameter estimates changed by less than ,001.

Рисунок 15. История итераций (Шаг 1).

Omnibus Tests of Model Coefficients

	Chi-square	df	Sig.
Step 1 Step	28,028	4	,000
Block	28,028	4	,000
Model	28,028	4	,000

Рисунок 16. Оценка коэффициентов модели.

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	1176,330 ^a	,032	,042

a. Estimation terminated at iteration number 3 because parameter estimates changed by less than ,001.

Рисунок 17. Итоговая оценка модели (Шаг 1).

Hosmer and Lemeshow Test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	5,819	8	,667

Рисунок 18. Значение критерия Hosmer-Lemeshow для итоговой модели.

В классификационной таблице (рис. 19) вновь представлено сравнение прогнозируемого распределения зависимой переменной между двумя категориями. Если вероятность менее 0,5, то зависимой переменной присваивается значение 0 (принадлежность к женскому полу),

если $\geq 0,5$ – то 1 (к мужскому). Как мы видим, 57,0% значений было рассчитано правильно (в Шаг 0 правильно был рассчитан 51% значений), при этом модель правильно определяла вероятность рождения 57,5% девочек и 56,4% мальчиков.

Classification Table^a

Observed		Predicted			
		pol		Percentage Correct	
		female	male		
Step 1	pol	female	245	181	57,5
		male	193	250	56,4
Overall Percentage					57,0

a. The cut value is ,500

Рисунок 19. Классификационная таблица (Шаг 1).

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
Step 1 ^a	dlna	,188	,047	16,136	1	,000	1,207	1,101	1,323
	ves_gr			,290	2	,865			
	ves_gr(1)	-,202	,618	,107	1	,743	,817	,243	2,743
	ves_gr(2)	-,157	,291	,290	1	,590	,855	,483	1,512
	srok	-,152	,058	6,777	1	,009	,859	,766	,963
	Constant	-3,402	3,001	1,286	1	,257	,033		

a. Variable(s) entered on step 1: dlna, ves_gr, srok.

Рисунок 20. Переменные в уравнении регрессии (Шаг 1).

Наиболее важной для оценки результатов анализа является таблица с переменными, включенными в итоговую модель (рис. 20). Все заданные параметры в ней аналогичны таковым на рис. 13. Кроме самого параметра Exp(B), мы задали выведение в таблицу 95% ДИ для этого показателя. Границы 95% ДИ отражают, в каких пределах с 95% вероятностью находится значение коэффициента для популяциб из которой была сформирована анализируемая выборка. Если в интервал между нижним и верхним пределом входит единица, то параметр

будет статистически не значимым, что также отражает статистическая значимость (Sig.). По данной таблице можно сделать заключение, что при увеличении длины тела новорожденного на один сантиметр, шансы родиться мальчиком увеличиваются в 1,2 раза (или на 20%) при уровне значимости критерия Вальда <0,001; при увеличении срока гестации на одну неделю, шансы рождения мальчика уменьшаются в 1,16 раза (1/0,859) или на 16% (p = 0,009). Вес при рождении не оказывает значимого влияния на пол ребенка.

Correlation Matrix

		Constant	dlna	ves_gr(1)	ves_gr(2)	srok
Step 1	Constant	1,000	-,642	-,467	-,506	-,571
	dlna	-,642	1,000	,457	,476	-,257
	ves_gr(1)	-,467	,457	1,000	,570	,063
	ves_gr(2)	-,506	,476	,570	1,000	,048
	srok	-,571	-,257	,063	,048	1,000

Рисунок 21. Корреляционный матрикс.

Согласно корреляционному матриксу выявлены корреляции средней силы между длиной и весу в обеих группах, что не мешает применению модели. Только сильные

корреляционные связи (>0,9) могут влиять на полученные результаты.

Диаграмма, представленная на рисунке 22, позволяет визуальнo оценить, насколько

хорошо построенная модель отражает реальные данные, и соответствует данным классификационной таблицы (рис. 19). По горизонтальной оси представлены предсказанные вероятности значения переменной пол, которые закодированы как первые буквы данной переменной в базе (f – female (женский), m – male (мужской)). По вертикальной оси – реальные частоты согласно базе данные, закодированные тем же образом. Каждый столбик диаграммы соответствует определенной предсказанной вероятности (от 0 до 1), а высота столбика характеризуется

количеством случаев, для которых данная вероятность была предсказана моделью. Если бы модель предсказывала вероятность исхода с точностью 100%, то до значения 0,5 по оси абсцисс располагались бы только буквы f, а после него – буквы m, и чем ближе правильные значения располагались бы к 0 и 1, соответственно, тем лучше. Однако, мы видим на диаграмме, что во многих столбиках присутствуют обе буквы, и наибольшая часть значений расположена в центре диаграммы, что говорит об ошибках предсказания в соответствии с моделью.

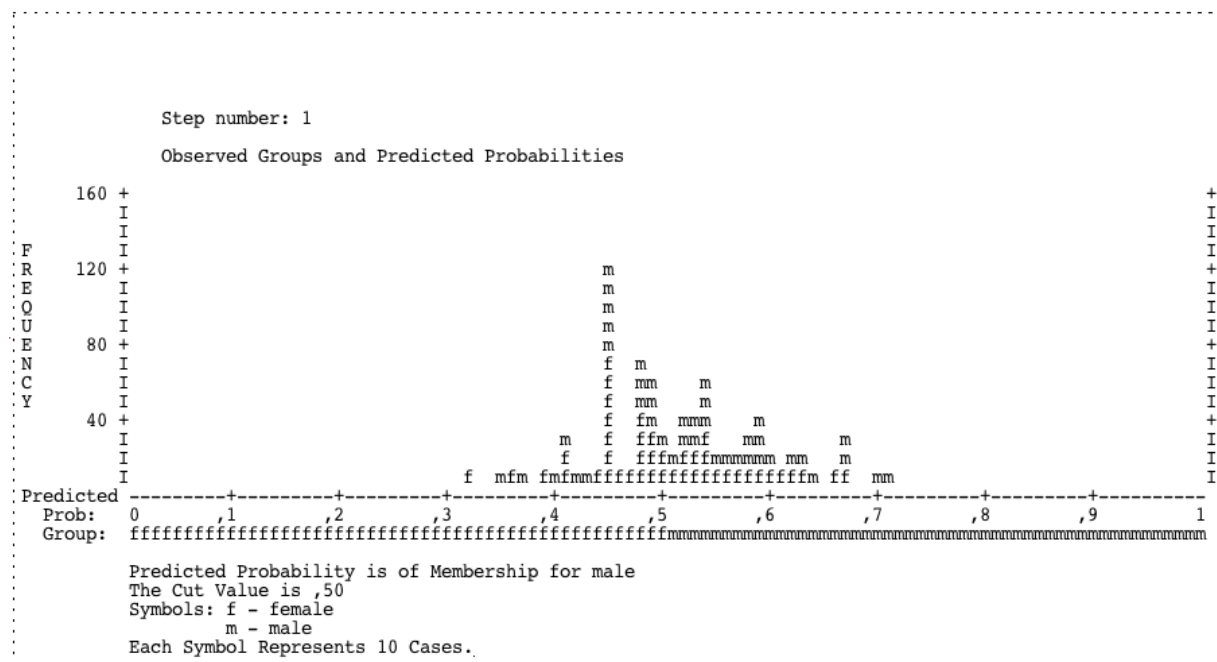


Рисунок 22. График классификации.

Перейдем к проверке необходимых условий проведения логистического регрессионного анализа.

1. зависимая переменная пол – дихотомическая (имеет лишь два варианта исхода);
2. желаемый исход в зависимой переменной (мужской пол) закодирован единицей;
3. наблюдения независимые, это не был анализ повторных измерений, оценки близнецов и т.п.;
4. отсутствие мультиколлинеарности, т.е. ситуаций, когда независимые переменные сильно коррелируют между собой ($r > 0,9$), согласно корреляционному матриксу;
5. линейная зависимость между каждой независимой переменной и логарифмом отношения шансов (log odds);

б. независимость остатков.
Оценка остатков необходима, чтобы найти наблюдения, для которых модель работает плохо и/или которые сами оказывают влияние на модель [6, 8].
Как мы уже упоминали, уникальными для логистической регрессии являются спрогнозированные значения вероятностей (Predicted probabilities) и предсказанная принадлежность к группе (Predicted group membership). Эти остатки сохраняются как отдельные переменные в базе под названиями PRE_1 и PGR_1, соответственно (рис. 23). PRE_1 отражает предсказанную моделью вероятность отнесения каждого случая к мужскому полу. PGR_1 показывает, к какой группе отнесен каждый случай с помощью модели (то есть каждому наблюдению присвоены значения 0 или 1).

dlina	ves	ves_gr	PRE_1	PGR_1	COO_1	LEV_1	ZRE_1	DFB0_1
51	3210	1,00	,44948	0	,00350	,00285	1,10670	-,07769
50	2680	1,00	,47830	0	,00179	,00195	-,95750	-,07171
50	2975	1,00	,44059	0	,00257	,00202	1,12681	,02778
51	3372	1,00	,44948	0	,00233	,00285	-,90359	,06343
50	3376	1,00	,51626	1	,00334	,00356	,96798	,12122
55	3880	1,00	,59799	1	,01692	,01124	-1,21964	,36384
50	3080	1,00	,44059	0	,00160	,00202	-,88746	-,02188
50	3022	1,00	,55404	1	,00550	,00679	,89717	,15706
50	3070	1,00	,36757	0	,01185	,00684	1,31170	-,09590
51	3350	1,00	,44948	0	,00233	,00285	-,90359	,06343
51	3580	1,00	,52525	1	,00152	,00168	,95071	,02826
52	3770	1,00	,53423	1	,00166	,00190	,93374	-,06106
52	3650	1,00	,53423	1	,00218	,00190	-1,07096	,07003
52	4110	2,00	,60961	1	,01109	,01703	,80025	,16341
50	3100	1,00	,44059	0	,00257	,00202	1,12681	,02778
50	3230	1,00	,47830	0	,00213	,00195	1,04438	,07821
53	3080	1,00	,54318	1	,00354	,00419	,91707	-,14731

Рисунок 23. Вид в базе данных рассчитанных остатков.

Способы оценки наличия «выскакивающих» случаев (outliers): 1 - визуальный (на скаттерограмме), может быть затруднен при построении множественной регрессионной модели; 2 – оценить количество наблюдений, стандартизованные остатки которых выходят за пределы $\pm 1,96$ (должно быть не более 5% от выборки), за пределы $\pm 2,58$ (не более 1%) или за пределы $\pm 3,29$ (не более 0,1%) стандартных отклонения. Стандартизованные остатки при их отметке в окне «Save» были сохранены в базе под названием «ZRE». В нашем примере таких случаев найдено не было (мы отмечали в окне «Options» флажок «Casewise listing of residuals» (рис. 7).

Для выявления единичных случаев, сильно влияющих на модель (influential cases), мы также используем такие показатели, как дистанция Кука (Cook's distance), показатель DFBeta (любое значение более единицы свидетельствует о влиянии случая на модель), показатель «рычаг» (leverage, определяется формулой $(\text{количество предикторов} + 1) / \text{объем выборки}$, его значение находится в пределах от нуля (показатель не оказывает никакого влияния на модель) до единицы (показатель абсолютно влияет на модель) [8, 16]. Показатели сохраняются в базе под названием

«COO», «DFB» и «LEV», соответственно (рис. 23).

Более подробно о способах выявления outliers и influential cases нами было написано в предыдущей статье [4]. Выявление данных случаев в логистической регрессии полезно для более подробного изучения этих случаев и нахождения потенциальных ошибок при внесении информации в базу данных. В отличие от линейного регрессионного анализа в логистическом нельзя исключить данные случаи из анализа для улучшения модели.

Один из возможных вариантов представления результатов проведенного множественного логистического регрессионного анализа представлен в таблице 1. По желанию, в таблицу можно включать или не включать предикторы, которые были не значимыми. Однако, по нашему мнению все анализируемые показатели следует включить в таблицу, чтобы у читателя сложилась полная картина того, что было изучено. Следует также включить значение константы, чтобы при желании была возможность построения регрессионной модели. Таким образом, информационная способность модели с целью прогнозирования пола ребенка при рождении

составляет 57,0% ($p < 0,001$), и наша модель хорошо соответствует фактическим данным. Значимыми факторами для определения пола ребенка являются длина при рождении и срок

беременности, при этом увеличение длины повышает вероятность рождения мальчика, а увеличение срока снижает эту вероятность.

Таблица 1.

Результаты множественного логистического регрессионного анализа.

Показатель	B (SE)	95% ДИ для exp B		
		Lower	Exp B	Upper
Константа	-3,40 (3,00)		0,033	
Длина	0,19 (0,05)**	1,1	1,21	1,3
Срок	-0,15 (0,06)*	0,77	0,87	0,96
Вес <2499 г	-0,2 (0,62)	0,24	0,82	2,74
Вес 2500-3999 г	-0,15 (0,29)	0,77	0,86	0,96

Примечание. $R^2 = 0,02$ (Hosmer & Lemeshow), 0,032 (Cox & Snell), 0,042 (Nagelkerke).

Хи-квадрат модели 28.03, $p < 0.001$. * $< 0,01$, ** $< 0,001$

Нередко логистические модели используются для диагностики каких-либо состояний или исходов. Для нашего примера это не очень показательно, однако мы опишем характеристики диагностической модели для их общего понимания и возможного дальнейшего практического применения. Если бы нас интересовал именно вариант рождения мальчика, и в будущем мы планировали бы использовать данную модель для диагностики рождения мальчиков, то модель мы бы дополнительно оценивали с помощью следующих показателей:

Чувствительность – процентное выражение частоты только истинно положительных результатов (значений исхода, равных 1) согласно модели относительно всех исходов равных 1, то есть относительная частота распределения мальчика в группу мальчиков.

Специфичность – процентное выражение частоты только истинно отрицательных результатов (значений исхода, равных 0) согласно модели относительно всех исходов равных 0, то есть относительная частота распределения девочки в группу девочек.

Безошибочность / Точность – относительная частота принятия безошибочных распределений (как в группу мальчиков, так и девочек).

Ложноотрицательный ответ (α ошибка или ошибка первого рода) – относительная частота распределения мальчика в группу девочек.

Ложноположительный ответ (β ошибка или ошибка второго рода) – относительная частота распределения девочек в группу мальчиков.

Таблица 2.

Таблица фактических и прогнозируемых частот распределения детей по полу при рождении.

Фактические значения	Прогнозируемые		Всего наблюдений
	Мальчики	Девочки	
Мальчики	a 245	b 181	a+b 426
Девочки	c 193	d 250	c+d 443
Всего	a+c 438	b+d 431	a+b+c+d 869

Если присвоить определенные значения данным классификационной таблицы с рис. 19, как указано в таблице 2, то для определения

вышеописанных показателей можно использовать следующие формулы [5]:

- чувствительность = $100 \cdot a / (a+b) = 100 \cdot 245 / (245+181) = 57,51\%$
- специфичность = $100 \cdot d / (c+d) = 100 \cdot 250 / (193+250) = 56,43\%$
- безошибочность/точность = $100 \cdot (a+d) / (a+b+c+d) = 100 \cdot (245+250) / (245+181+193+250) = 56,96\%$
- ложноотрицательный ответ = $1 - \text{чувствительность} = 100 \cdot b / (a+b) = 42,49\%$
- ложноположительный ответ = $1 - \text{специфичность} = 100 \cdot c / (c+d) = 43,57\%$

На основании проведенных расчетов можно сказать, что наша модель обладает невысокой чувствительностью (57,5%) и специфичностью (56,4%) для диагностики рождения мальчиков, поэтому ее не рекомендуется использовать на практике.

Литература:

1. Гржибовский А.М. Однофакторный линейный регрессионный анализ // Экология человека. 2008. №10. С. 55-64.
2. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Однофакторный линейный регрессионный анализ с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS // Наука и Здоровоохранение 2017. №2. С. 5-33.
3. Наследов А. SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных. СПб.: Питер, 2011. 400 с.
4. Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение множественного линейного регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. Наука и Здоровоохранение 2017. №3. С. 5-31.
5. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА, 2002. 266 с.
6. Belsey D.A., Kuh, E., Welsch, R.E. Regression Diagnostics: Identifying Influential Data and Sources of Collinearity. New York: John Wiley and Sons. 1980. 300 p.
7. Bewick V., Cheek L., Ball J. Statistics review 14: Logistic regression, Crit Care. 2005; 9(1): 112–118.
8. Cook R.D., Weisberg S. Residuals and influence in regression. New York – London: Chapman and Hall, 1982. 229 p.
9. Cox D.D., Snell E.J. The Analysis of Binary Data (2nd ed.). London: Chapman and Hall, 1989. 247 p.
10. Field A. Discovering statistics using SPSS (2nd ed.). London: Sage Publications Ltd., 2005. 781 p.
11. Foster J. Understanding and using advanced statistics. Foster J., Barkus M., Yavorsky C. London: SAGE Publications Ltd., 2006. 178 p.
12. Grijbovski A., Bygren L.O., Svartbo B. Socio-demographic determinants of poor infant

outcome in north-west Russia // Paediatr Perinat Epidemiol. 2002. N 3. P. 255-62.

13. Grijbovski A., Bygren L.O., Svartbo B., Magnus P. Housing conditions, perceived stress, smoking, and alcohol: determinants of fetal growth in Northwest Russia // Acta Obstet Gynecol Scand. 2004. N 12. P. 1159-66.
14. Grijbovski A. M., Bygren L.O., Svartbo B., Magnus P. Social variations in fetal growth in Northwest Russia: an analysis of medical records // Ann of Epidemiol. 2003. N 9. P. 599-605.
15. Grijbovski A.M., Bygren L.O., Yngve A., Sjostrom M. Social variations in infant growth performance in Severodvinsk, Northwest Russia: community-based cohort study // Croat Med J. 2004. N 6. P. 757-63.
16. Hoaglin D.C., Welsch R.E. The Hat Matrix in Regression and ANOVA // The American statistician. 1978. N 1. P. 17–22.
17. Menard S. Applied logistic regression analysis (2nd ed.). London: SAGE Publications Ltd., 2001. 128 p.
18. Nagelkerke N.D. A note on a general definition of the coefficient of determination // Biometrika. 1991. N 78. P. 691-692.
19. Rao C.R. In advances in ranking and selection, multiple comparisons and reliability. Birkhauser, 2005. P. 3-20.
20. Stevens J.P. Applied Multivariate Statistics for the Social Sciences using SAS & SPSS (4th ed.). New York: Psychology Press, 2002. 708 p.
21. Suits D.B. Use of Dummy Variables in Regression Equations // Journal of the American Statistical Association. 1957. N 280. P. 548–551.

References:

1. Grijbovski A.M. Odnofactorynyj lineinyj regressionnyj analiz. [Simple linear regression analysis]. *Ekologiya cheloveka* [Human ecology (Russian Federation)] 2008, 10, pp. 55-64. [in Russian].
2. Grijbovski A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Odnofactoryny lineinyi regressionnyi analiz s ispol'zovaniem programmogo obespecheniya Statistica i SPSS [Univariate regression analysis using Statistica and SPSS software]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017. 2, pp. 5-33. [in Russian].
3. Nasledov A. SPSS 19: professional'nyi statisticheskii analiz dannykh [SPSS 19:

professional statistical data analysis]. - SPb.: Piter, 2011. - 400 p. [in Russian].

4. Sharashova E.E., Kholmatova K.K., Gorbatova M.A., Grijbovski A.M. Primenenie mnozhestvennogo lineinogo regressionnogo analiza v zdravoohranenii. [The application of multiple logistic regression analysis in health sciences using SPSS software]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Health Care] 2017. №3. С. 5-31. [in Russian]

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

6. Belsey D.A., Kuh, E., Welsch, R.E. *Regression Diagnostics: Identifying Influential Data and Sources of Collinearity*. New York: John Wiley and Sons. 1980. 300 p.

7. Bewick V., Cheek L., Ball J. *Statistics review 14: Logistic regression*, Crit Care. 2005; 9(1): 112–118.

8. Cook R.D., Weisberg S. *Residuals and influence in regression*. New York – London: Chapman and Hall, 1982. 229 p.

9. Cox D.D., Snell E.J. *The Analysis of Binary Data* (2nd ed.). London: Chapman and Hall, 1989. 247 p.

10. Field A. *Discovering statistics using SPSS* (2nd ed.). London: Sage Publications Ltd., 2005. 781 p.

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

12. Grijbovski A., Bygren L.O., Svartbo B. Socio-demographic determinants of poor infant

outcome in north-west Russia. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2002. N 3. P. 255-62.

13. Grijbovski A., Bygren L.O., Svartbo B. Magnus P. Housing conditions, perceived stress, smoking, and alcohol: determinants of fetal growth in Northwest Russia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004. N 12. P. 1159-66.

14. Grijbovski A. M., Bygren L.O., Svartbo B., Magnus P. Social variations in fetal growth in Northwest Russia: an analysis of medical records. *Ann of Epidemiol*. 2003. N 9. P. 599-605.

15. Grijbovski A.M., Bygren L.O., Yngve A., Sjostrom M. Social variations in infant growth performance in Severodvinsk, Northwest Russia: community-based cohort study. *Croat Med J*. 2004. N 6. P. 757-63.

16. Hoaglin D.C., Welsch R.E. The Hat Matrix in Regression and ANOVA. *The American statistician*. 1978. N 1. P. 17–22.

17. Menard S. *Applied logistic regression analysis* (2nd ed.). London: SAGE Publications Ltd., 2001. 128 p.

18. Nagelkerke N.D. A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika*. 1991. N 78. P. 691-692.

19. Rao C.R. *In advances in ranking and selection, multiple comparisons and reliability*. Birkhauser, 2005. P. 3-20.

20. Stevens J.P. *Applied Multivariate Statistics for the Social Sciences using SAS & SPSS* (4th ed.). New York: Psychology Press, 2002. 708 p.

21. Suits D.B. Use of Dummy Variables in Regression Equations. *Journal of the American Statistical Association*. 1957. N 280. P. 548–551.

Контактная информация:

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

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

Email: Andrej.Grijbovski@gmail.com

Телефон: +74745268913 (Норвегия), +79214717053 (Россия), +77471262965 (Казахстан).

Received: 12 August 2017 / Accepted: 23 August 2017 / Published online: 30 August 2017

UDC 616-092

PLASMA METABOLOME PROFILING OF THE KAZAKHS

Aliya Abilmazhinova¹,

Ulan Kozhamkulov¹, <http://orcid.org/0000-0002-9782-7631>

Joseph Lee^{2,3}, Scopus ID 56108217700

Ainur Akilzhanova¹, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

¹ Laboratory of Genomic and Personalized Medicine, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan;

² The Taub Institute for Research in Alzheimer's Disease and the Aging Brain and the G.H. Sergievsky Center at Columbia University, New York, NY, USA;

³ Department of Epidemiology, School of Public Health, Columbia University, New York, NY, USA.

Abstract

Introduction: The determination of metabotype variations can be used to predict disease risk and diagnosis, understand molecular pathophysiology, interpret the understanding of environmental and lifestyle influences, develop and evaluate drug efficacy, toxicity, and adverse reactions.

Aim: In this study metabolic differences among adults living in Kazakhstan are assessed to identify and characterize the metabolic profiles and profiles of clinical biomarkers.

Materials and Methods: Observational trans-sectional study of healthy Kazakhs. To perform the tasks, metabolom study of plasma was conducted among 74 Kazakh nationality study participants. The study was carried out on a platform based on tandem technology of ultra-high liquid chromatography and mass spectroscopy (Ultrahigh Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectroscopy (UPLC-MS / MS)). The determination of the level of biochemical indices in blood serum was performed on a biochemical analyzer Cobas 6000, Roche Diagnostics. The necessary logarithmic transformation and ANOVA variance analysis, a two-sample Welch t-test, were performed to determine the bio-compounds that differed significantly between the experimental groups.

Results: The study was conducted to gain an understanding of the metabolic changes that occur in young adults and adults over 45 years. As a result of 74 participants, 853 different biochemical indicators of the main pathways for the metabolism of amino acids, pethids, nucleotides, carbohydrates, cofactors and vitamins, xenobiotics, lipid and energy metabolism were identified.

Conclusion: The changes in several known metabolites and various prospective metabolic pathways in the group older than 45 years are found compared to a group of young people. Metabolic differences included changes in metabolites associated with the metabolism of fatty acids, steroidogenesis (steroid hormone biosynthesis), secondary carnitine metabolism, inflammation and oxidative stress.

Keywords: *metabolomics analysis, metabolites, cardiometric disorders, Kazakh population.*

Резюме

ПРОФИЛИРОВАНИЕ МЕТАБОЛОМА ПЛАЗМЫ КАЗАХОВ**Алия Абильмажинова** ¹,**Улан Кожамкулов** ¹, <http://orcid.org/0000-0002-9782-7631>**Джозеф Ли** ^{2,3}, Scopus ID 56108217700**Айнур Акильжанова** ¹, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>¹ Лаборатория Геномной и персонализированной Медицины, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет;² Институт Тауб для исследования болезни Альцгеймера и возрастных изменений мозга, Сергиевский Центр, Колумбийский Университет, Нью Йорк, США;³ Департамент Эпидемиологии, Школа Общественного здравоохранения, Колумбийский Университет, Нью Йорк, США.

Введение: Определение вариаций различных метаболитов может применяться для прогнозирования риска заболевания и диагностики, понимания молекулярной патофизиологии, при интерпретации понимания влияния окружающей среды и образа жизни, а также при разработке и оценке эффективности лекарственных препаратов, токсичности и побочных реакций.

Цель: В данной работе проведена оценка метаболических различий среди взрослого населения, проживающего на территории Казахстана для выявления и характеристики метаболических профилей и биомаркеров.

Материалы и методы: Одномоментное транс-секционное исследование практически здоровых казахов. Для выполнения задач проводилось исследование метаболома плазмы крови у 74 участников исследования казахской национальности. Исследование проводилось на платформе по тандемной технологии сверхвысокой жидкостной хроматографии и масс-спектропии (Ultrahigh Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectroscopy (UPLC-MS/MS)). Проведено необходимое логарифмическое преобразование и ANOVA дисперсионный анализ, двухвыборочный t-test Уэлча для определения биосоединений, которые отличались значительно между экспериментальными группами.

Результаты: Исследование было проведено с целью получить представление о метаболических изменениях, которые происходят у молодых и взрослых лиц старше 45 лет. В результате метаболомного анализа 74 участников исследования определено 853 различных биохимических показателя основных путей метаболизма аминокислот, пептидов, нуклеотидов, углеводов, кофакторов и витаминов, ксенобиотиков, липидного и энергетического обмена.

Выводы: Обнаружены изменения нескольких известных метаболитов и метаболических путей у группы старше 45 лет по сравнению с группой молодых лиц. Метаболические различия включали изменения метаболитов, связанных с обменом жирных кислот, стероидогенезом (биосинтез стероидных гормонов), с процессами воспаления и оксидативного стресса.

Ключевые слова: метаболомный анализ, метаболиты, кардиометаболические нарушения, казахская популяция.

Түйіндеме

ҚАЗАҚ АДАМДАРДЫҢ ПЛАЗМА МЕТАБОЛОМЫНЫҢ ПРОФИЛІ

Әлия Әбілмажинова¹,**Ұлан Қожамкулов**¹, <http://orcid.org/0000-0002-9782-7631>**Джозеф Ли**^{2,3}, Scopus ID 56108217700**Айнұр Ақылжанова**¹, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>¹ Геномды және Дербес Медицина Лабораториясы, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан² Альцгеймер ауруы және мийдың жастық өзгерістерін зерттеу Taub институты, G.H. Sergievsky Орталығы, Колумбия Университеті, Нью-Йорк, АҚШ.³ Эпидемиология департаменті, Қоғамдық денсаулық және денсаулық сақтау мектебі, Колумбия Университеті, Нью-Йорк, АҚШ.

Кіріспе: Өртүрлі метаболиттердің вариациясын анықтау әдісін ауру қауіп-қатерін болжау және диагноз қою кезде, молекулярлық патофизиологияны түсіну үшін, қоршаған орта және өмір салтының ықпалын талдаған кезде, сонымен қатар дәрілік препараттарды зерттеу кезде тиімділігін, улылығын, қосымша реакцияларды бағалау үшін қолдануға болады.

Мақсаты: Осы жобада метаболиттік профилдері және биомаркердерді анықтау және сипаттау мақсатында Қазақстан территориясында тұратын ересек адамдар арасындағы метаболиттік айырмашылық бағалау орындалды.

Материалдар мен Әдістер: Зерттеу дизайны: Қазақ адамдарын бір сәтті транс-секционды бақылау. Мақсатты орындау үшін зерттеуге қатысқан 74 қазақ ұлттың өкілдерден қан плазманың метаболомға зертеу жүргізілді. Зерттеу шамадан тыс жоғары сұйық хроматография және масс-спектроскопияның (Ultrahigh Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectroscopy (UPLC-MS/MS)) тандемді технологиясы бойынша платформада өткізілді. Тәжірибелік топтар арасында айтарлықтай ерекшеленген биологиялық қосылыстарды анықтау үшін қажетті логарифмдік түрлендірулер және ANOVA дисперстік талдауы, екі таңдаулы Уэлс t-тесті өткізілді.

Нәтижелері: Зерттеу жас және 45 жастан жоғары ересек адамдарда өтетін метаболиттік өзгерістер туралы түсінік алу мақсатында өткізілді. 74 зерттеуге қатысушыларды метаболомдық талдау нәтижесінде аминқышқылдар, пептидтер, нуклеотидтер, көмірсулар, кофакторлар мен дәрумендер, ксенобиотиктер, липидтік және энергиялық алмасу бойынша негізгі метаболизм жолдарының 853 түрлі биохимиялық көрсеткіштері анықталды.

Қорытынды: 45 жастан жоғары адамдар тобында жас адамдар тобымен салыстырғанда бірнеше белгілі метаболиттер мен метаболиттік жолдарда өзгерістер анықталды. Метаболиттік айырмашылықтарға май қышқылдары алмасуымен, стероидогенезбен (стероидты гормондардың биосинтезі), қабыну үрдістері мен оксидативті стресспен байланысты өзгерістер кірді.

Түйін сөздер: метаболомдық талдау, метаболиттер, кардиометаболизмдік зақымданулар, қазақ популяциясы.

Библиографическая ссылка:

Абильмажинова А., Қожамкулов У., Джозеф Ли, Ақылжанова А. Профилированное метаболома плазмы казахов // Наука и Здравоохранение. 2017. №4. С. 27-37.

Abilmazhinova A., Kozhamkulov U., Joseph Lee, Akilzhanova A. Plasma metabolome profiling of the kazakhs. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 4, pp. 27-37.

Әбілмажинова Ә., Қожамкулов Ұ., Джозеф Ли, Ақылжанова А. Қазақ адамдардың плазма метаболомының профилі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №4. Б. 27-37.

Introduction

Metabolism is a collection of all metabolites that are the final product of metabolism in a cell, tissue, organ or organism [8]. At present, numerous biochemical methods for the determination of specific metabolites in liquids or tissues of the human body are used in diagnosis. Metabolomics reveals the essence of intermediate phenotypes (changes in metabolite levels) in relation to genomic and proteomic data, the influence of the environment. Metabolites are considered not only as the main indicators for establishing the final diagnosis of certain diseases, but also as a basis for studying the pathophysiological processes of various human diseases. A thorough study of the amount of metabolites in the human body provides an opportunity to evaluate the metabolic phenotype of a person, also known as a metabotype. The determination of metabotype variations can be used to predict disease risk and diagnosis, understand molecular pathophysiology, interpret the understanding of environmental and lifestyle influences, develop and evaluate drug efficacy, toxicity, and adverse reactions [3].

The epidemic increase in obesity, insulin resistance and type 2 diabetes has put society at a dramatic increase in the risk of developing atherosclerotic diseases and the consequent increase in mortality worldwide [13,6,7,9,5].

The main causes of death in Kazakhstan in 2003 were cardiovascular diseases, corresponding to 57% of overall mortality. Half of these due to ischaemic heart disease and one third due to cerebrovascular diseases [12].

As indicated in numerous studies, the relationship between the development of cardiovascular diseases and the metabolic syndrome is characterized by obesity and an increase in visceral fat, arterial hypertension, insulin resistance (a decrease in the sensitivity of tissues to insulin and hyperinsulinemia) that cause the development of violations of carbohydrate, lipid, purine metabolism. Metabolic syndrome is a big problem and significantly increases the disability and mortality of the population. In Kazakhstan, the problem of metabolic syndrome is also topical, Kazakh scientists are studying various aspects of the metabolic syndrome, a lot of different scientific papers are devoted on this issue [1,2,10,11,4].

The main idea of the study is to estimate differences among the adult population in Kazakhstan for the detection and characterization of metabolic profiles, depending on age and body weight.

Methods

Experimental design: A total of 74 plasma samples from experimental groups, including young non-obese, young obese, old non-obese and old obese were provided for metabolomics analysis. All study participants were over 18 years of age, Kazakh nationality and without chronic diseases. The study protocol, informed consent and other types of recruiting were examined at the Local Ethics Committee of the "Center for Life Sciences" (extract from Protocol No. 16 dated 11.03.2015 of the Ethical Commission meeting at the Center for Life Sciences, Nazarbayev University). Global metabolic profiles were determined from the experimental groups outlined in the table 1. The study and analysis of the complete metabolome of 74 study participants were conducted in the "Metabolon" company, USA.

Sample accessioning: For each participant of the study, blood was taken to sterile vacutainers with K3-EDTA with clot activator and gel separator. After separation of blood components into plasma, serum and cells, the composite components were stored at -80°C until processed. Each sample was accessioned into the LIMS system (Laboratory Information Management System) and was assigned a unique identifier that was associated with the original source identifier to track all sample handling, tasks, results, etc.

Sample preparation: Samples were prepared using the automated MicroLab STAR® system from Hamilton Company. Several recovery standards were used for quality control purposes. The resulting extract was divided into five fractions: two for analysis by two separate reverse phase (RP)/UPLC-MS/MS methods with positive ion mode electrospray ionization (ESI), one for analysis by RP/UPLC-MS/MS with negative ion mode ESI, one for analysis by HILIC/UPLC-MS/MS with negative ion mode ESI, and one sample was reserved for backup. Samples were placed briefly on a TurboVap® (Zymark) to remove the organic solvent. The sample extracts were stored overnight under nitrogen before preparation for analysis.

Quality control: Several types of controls were analyzed in concert with the experimental samples: use of a pool of well-characterized human plasma served as a technical replicate throughout the data set; extracted water samples served as process blanks; and a cocktail of QC standards allowed instrument performance monitoring and aided chromatographic alignment.

Ultrahigh performance liquid chromatography-Tandem mass spectroscopy (UPLC-MS/MS): All methods utilized a Waters ACQUITY ultra-performance liquid chromatography (UPLC) and a Thermo Scientific Q-Exactive high resolution/accurate mass spectrometer interfaced with a heated electrospray ionization (HESI-II) source and Orbitrap mass analyzer operated at 35,000 mass resolution. The sample extract was dried then reconstituted in solvents compatible to each of the four methods. Each reconstitution solvent contained a series of standards at fixed concentrations to ensure injection and chromatographic consistency.

Bioinformatics: The informatics system consisted of four major components, the Laboratory Information Management System (LIMS), the data extraction and peak-identification software, data processing tools for QC and compound identification, and a collection of

information interpretation and visualization tools for use by data analysts. The hardware and software foundations for these informatics components were the LAN backbone, and a database server running Oracle 10.2.0.1 Enterprise Edition.

More than 3300 commercially available purified standard compounds have been acquired and registered into LIMS for analysis on all platforms for determination of their analytical characteristics. Additional mass spectral entries have been created for structurally unnamed biochemicals, which have been identified by virtue of their recurrent nature (both chromatographic and mass spectral). These compounds have the potential to be identified by future acquisition of a matching purified standard or by classical structural analysis.

The following statistical analyses were performed in this study: Welch’s two-sample t-test, matched pairs t-test, one-way and two-way ANOVA, p-values, q-values, Random forest and Principal component analysis.

Results

Metabolic indices were studied in blood plasma of 74 individuals of Kazakh nationality, taking into account age and body weight. The collected samples are divided into 4 groups depending on age and obesity status (Table 1).

Table 1.

Description of experimental groups.

GROUP	GROUP NUMBER	n	GROUP DESCRIPTION
Old and Obese	1	16	age ≥ 45y, BMI ≥ 30
Old and Non-obese	2	18	age ≥ 45y, BMI < 30
Young and Obese	3	18	age < 45y, BMI ≥ 30
Young and Non-obese	4	22	age < 45y, BMI < 30

As a result of metabolomic analysis the present dataset comprises a total of 853 compounds of known identity (named biochemicals). Following log transformation and imputation of missing values, if any, with the minimum observed value for each compound, ANOVA contrasts and Welch’s two-sample t-test were used to identify biochemicals that differed

significantly between experimental groups. A summary of the numbers of biochemicals that achieved statistical significance ($p \leq 0.05$), as well as those approaching significance ($0.05 < p < 0.10$), is shown in Tables 2 and 3. Analysis by two-way ANOVA identified biochemicals exhibiting significant interaction and main effects for experimental parameters of age and obesity.

Table 2.

The number of metabolites that showed statistical significance.

ANOVA Main Effects			
Statistically Significant Biochemicals	Age	Obesity	Obesity:Age Interaction
Total Biochemicals $p \leq 0.05$	195	158	49
Total Biochemicals $0.05 < p < 0.10$	62	76	42

Table 3.

Statistical comparisons of study groups for 853 named metabolites (bio-compounds) that showed changes in study participants.

Statistical comparisons					
Statistically Significant Biochemicals		Total Biochemicals $p \leq 0.05$	Biochemicals (\uparrow/\downarrow /increased decreased)	Total Biochemicals $0.05 < p < 0.10$	Biochemicals (\uparrow/\downarrow /increased decreased)
ANOVA Contrasts					
<u>Old</u> Young	Non-obese	94	53 41	69	42 27
	Obese	164	118 46	73	49 24
<u>Old obese</u> Young non-obese		244	191 53	59	41 18
<u>Old non-obese</u> Young obese		133	59 74	64	28 36
<u>Obese</u> Non-obese	Young	121	76 45	52	31 21
	Old	102	88 14	64	48 16
Welch's Two-Sample t-Test					
<u>Male</u> Female	Young non-obese	141	120 21	64	50 14
	Young obese	192	150 42	75	48 27
	Old non-obese	59	30 29	48	22 26
	Old obese	93	70 23	66	42 24

Random Forest Analysis shows an ability to segregate groups based on metabolic profile. Random Forest Analysis (RF) is an unbiased and supervised classification technique based on an ensemble of a large number of decision trees. Using the primary groupings of old, young, obese and nonobese, RF classification analysis of plasma metabolic profiles resulted in predictive accuracy of approximately 80% in differentiating either the old vs young or obese

and nonobese subjects which is greater than one would expect by random chance alone (50% accuracy for two groups), indicating that differences in biochemical profiles between groups may be suitable for biomarker discovery (Figure 1,2). In addition to this, RF classification analysis of all subjects resulted in a predictive accuracy of 64% which is greater than random chance (that is, 25% accuracy), further supporting the distinction between groups as

noted earlier. Consistently found across these multiple random forest analyses was the presence of lipid-related compounds among the most important molecules contributing to group segregation. Many of these lipid-related metabolic changes are discussed below.

Fatty acid metabolism: Several medium-chain, long-chain, polyunsaturated, and branched-chain free fatty acids (FFA) were found to be significant higher within the older Kazakhstan subjects when contrasted with younger subjects. Furthermore, this was found to be most prevalent within the older obese subjects in relation to the non-obese subjects. Differences in fatty acid availability are often indicative of a change in lipid hydrolysis, fatty acid synthesis, and/or mitochondrial β -oxidation. Consistent with the elevated free fatty acids, elevated levels of carnitine-conjugated lipids including laurylcarnitine, myristoylcarnitine, palmitoylcarnitine, and palmitoleoylcarnitine among others were also observed in the older subjects in relation to

younger subjects which, when combined, may be indicative of increased transport and subsequent fatty acid β -oxidation in older and obese subjects.

Indeed, higher levels of acetylcarnitine (facilitates the movement of acetyl CoA into the matrices of the mitochondria during the oxidation of fatty acids) suggests increased β -oxidation in older subjects. Furthermore, as found in the earlier dataset, there were also significantly higher levels of the ketone body 3-hydroxybutyrate (BHBA) which can be generated from excess acetyl-CoA production during mitochondrial β -oxidation in the older subjects that was also most prevalent within the obese subjects. Interestingly, there was also a large accumulation of diacylglycerols within the obese in relation to nonobese subjects, which may be a further indication of increased lipolysis within obese subjects. These changes are consistent with increased free fatty acid accumulation and altered fatty acid oxidation in older subjects as indicated earlier.

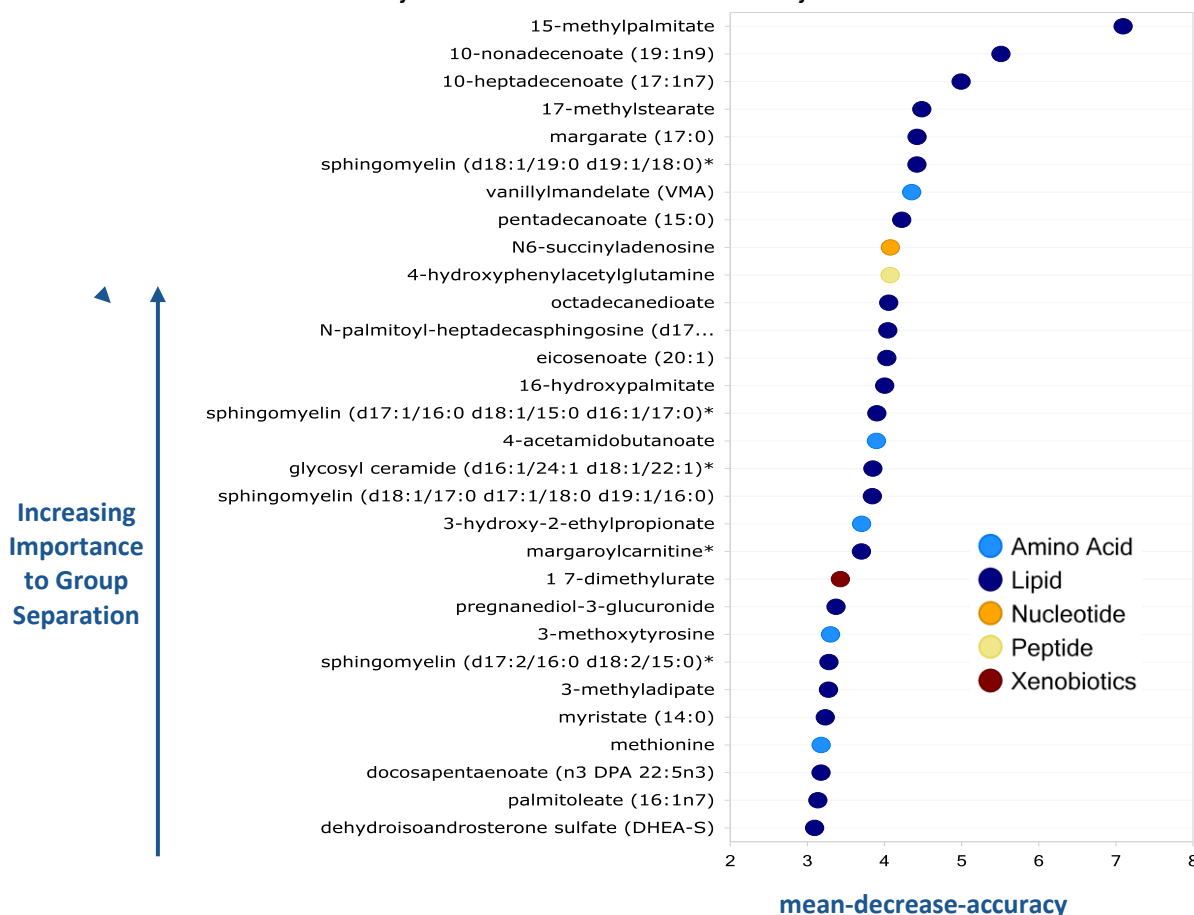


Figure 1. Random Forest classification using named metabolites in the old compared to young subjects gave a predictive accuracy of 79%.

Dicarboxylate fatty acids: While the primary route of fatty acid oxidation occurs through β -oxidation in the mitochondria and peroxisomes, ω -oxidation of fatty acids in the smooth endoplasmic reticulum can also occur, especially as a rescue pathway in genetic disorders where peroxisomal or mitochondrial fatty acid oxidation may be impaired. In the case of the older subjects, there were significant accumulations of dicarboxylic acids (DCAs) including pimelate, dodecanedioate, tetradecanedioate, hexadecanedioate and

octadecanedioate, suggesting increased ω -oxidation of fatty acids in relation to younger subjects. DCAs that are produced via the ω -oxidation pathway can then be either β -oxidized in the mitochondria or peroxisomes as an energy source and the accumulation of these products may be an indication of altered or perhaps overwhelmed fatty acid β -oxidation and would be consistent with the previously noted accumulations of FFA, acylcarnitines and the ketone body BHBA in older (obese and all) subjects.

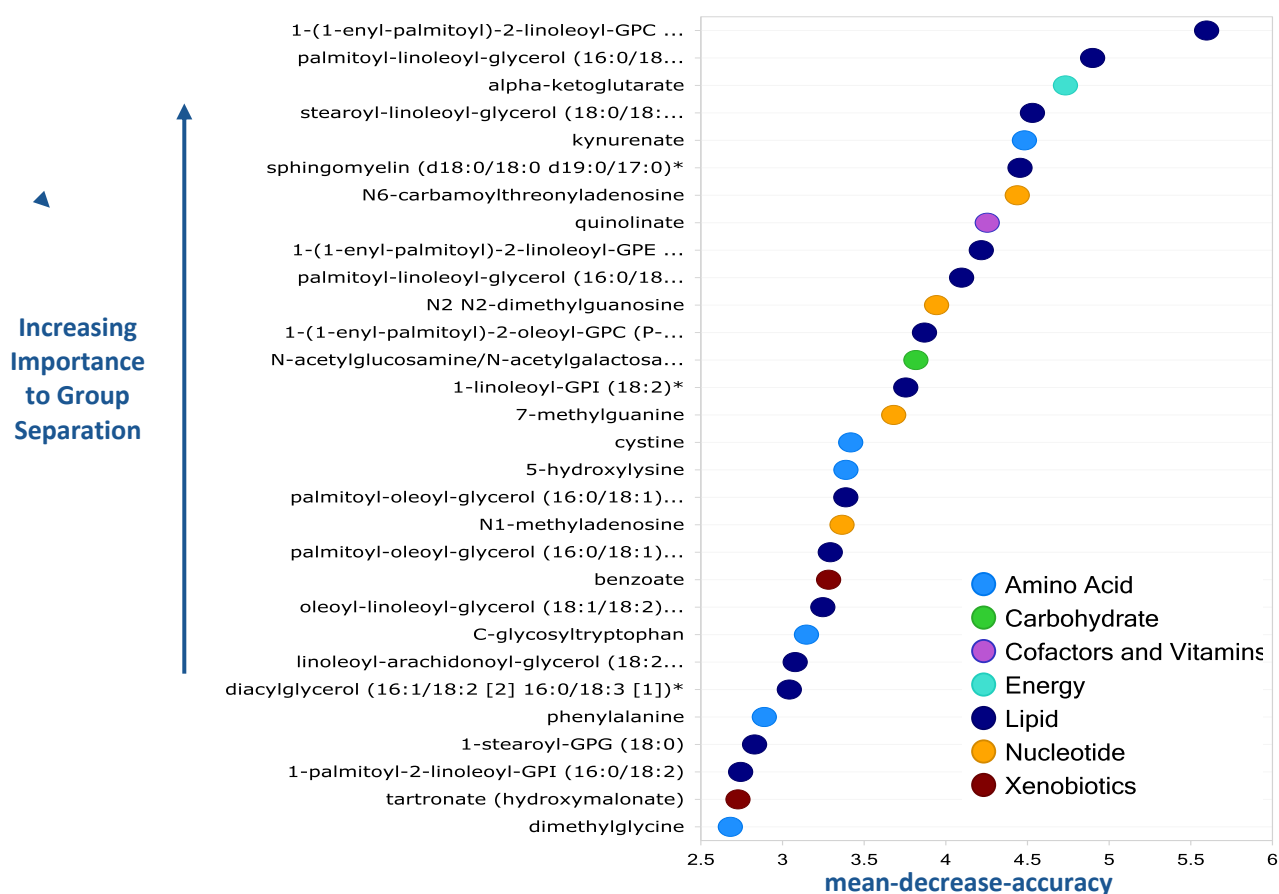


Figure 2 - Random Forest classification using named metabolites for the obese compared to nonobese subjects gave a predictive accuracy of 81%.

Monohydroxy fatty acids and other markers of oxidative stress: There were consistently higher levels of monohydroxy fatty acids with older subjects in relation to the young. Increased lipid peroxidation can be a signature of elevated oxidative stress impacting the membrane and can be a result of an imbalance between reactive oxygen species and the antioxidant systems. 2-(D)-Hydroxy fatty acids, such as 2-

hydroxypalmitate and 2-hydroxystearate, are conventional lipid components and are important constituents of sphingolipids. 3-Hydroxy fatty acids such as 3-hydroxyhexanoate, 3-hydroxydecanoate, 3-hydroxysebacate and 3-hydroxylaurate are formed during β -oxidation of fatty acids in mammalian tissues with elevated concentrations in blood indicative of disorders of fatty acid oxidation. While traditional markers of

oxidative stress, including changes in glutathione (reduced or oxidized) levels, were not observed in this study, differences in additional markers of oxidative stress were present and included elevated levels of cystine (the oxidized form of cysteine) and cysteine glutathione disulfide within the obese in relation to the nonobese subjects. Additionally, xanthine which is generated from hypoxanthine through the activity of xanthine oxidase resulting in H₂O₂ formation was also found to be significantly higher within the obese in relation to the nonobese subjects and further supports a higher level of oxidative stress in the obese subjects.

Steroid levels decrease with age: There was an age-dependent decrease in steroid hormone-related metabolites including significant decreases with pregnenolone sulfate, 21-hydroxypregnenolone monosulfate, 21-hydroxypregnenolone disulfate, 17-alpha-hydroxypregnenolone 3-sulfate, 5alpha-pregnan-3beta 20-alpha-diol disulfate, 5-alpha-pregnan-3(alpha or beta) 20-beta-diol disulfate among others. Regardless of obesity status, steroid levels were consistently lower within the older subjects and are consistent with a decrease in steroidogenesis with age.

Conclusion

Metabolic indices were studied in blood plasma of 74 individuals of Kazakh nationality, taking into account age and obesity. As a result of metabolomic analysis a total of 853 compounds of known identity (named biochemicals) were identified. The vast majority were lipid-related and included markers consistent with altered fatty acid oxidation as observed in an accumulation of free fatty acids and acylcarnitines along with the ketone body BHBA and dicarboxylate fatty acids within the older obese subjects. Additional markers associated with oxidative stress, including increased monohydroxy FAs and cysteine glutathione disulfide, were also found within older as well as obese subjects. There was an age-dependent decrease in steroid hormone-related metabolites. Regardless of obesity status, steroid levels were consistently lower within the older subjects and are consistent with a decrease in steroidogenesis with age. Finally, for future studies, since there is a strong lipid signature in this study, it may be of interest to consider complex lipid panel for quantitative assessment of

complex lipid-related changes in future metabolomics studies.

This study was carried out within the framework of the project "Integral genomic and metabolic analysis of cardiometabolic disorders in the Kazakh population" under the budget program of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan 3907 / GF4 "Grant financing of scientific research" for 2015-2017.

References:

1. Абылайұлы Ж., Джусипов А.К., Беркинбаев С.Ф., Шалхарова Ж.С., Ошакбаев К.П., Бекжигитов С.Б., Абсеитова С.Р., Молдабек Г.К., Маймаков А.А., Ахмеджанов Н.А., Джунусбекова Г.А., Мусагалиева А.Т., Ахментеева Д.А. Проект консенсуса по диагностике и ведению метаболического синдрома в Республике Казахстан. Разработан по результатам резолюции Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром. Реалии и перспективы в кардиологии и эндокринологии» // Терапевтический вестник. 2008. №4(20). С. 27-32.
2. Бенберин В.В., Карабаева Р.Ж. Метаболический синдром: вопросы изучения и перспективы развития исследований // Вестник Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан. 2012. №1. С.3-5
3. Adamski J., Suhre K. Metabolomics platforms for genome wide association studies – linking the genome to the metabolome // Current opinion in biotechnology. 2013. V.24. P.39-47.
4. Akanov A.A., Tulebaev K.A., Eshmanova A.K., Chaikovskaja V.V., Abikulova A.K., Kalmakhanov S.B., Mansharipova A.T. Analysis of condition and prospects in geriatric care of population of Kazakhstan // Adv Gerontol. 2014. V.27 (3). P.589-95.
5. Burke G.L., Bertoni A.G., Shea S., Tracy R., Watson K.E., Blumenthal R.S., Chung H., Carnethon M.R. The impact of obesity on cardiovascular disease risk factors and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // Archives of internal medicine. 2008. V.168 (9). P.928-935.
6. Chrostowska M., Szyndler A., Paczwa P., Narkiewicz K. Impact of abdominal obesity on the frequency of hypertension and cardiovascular

disease in Poland - results from the IDEA study (international day for the evaluation of abdominal obesity) // *Blood pressure*. 2011. V.20 (3). P. 145-152.

7. Fox K.A., Despres J.P., Richard A.J., Brette S., Deanfield J.E. Does abdominal obesity have a similar impact on cardiovascular disease and diabetes? A study of 91,246 ambulant patients in 27 European countries // *European heart journal*. 2009. V.30 (24). P.3055-3063.

8. Jordan K.W., Nordenstam J., Lauwers G.Y., Rothenberger D.A., Alavi K., Garwood M., Cheng L.L. «Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy» // *Diseases of the Colon & Rectum*. 2009. 52 (3). P.520–5.

9. Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss // *Journal of the American College of Cardiology*. 2009. V.53 (21). P.1925-1932.

10. Oshakbayev K.P., Kenneth Alibek, Ponomarev I.O., Dukenbayeva B.A., Uderbayev N.N., Oshakbayev P., Mustafin H. The heating value of a different location of human body lipids // *Global Journal of Medical Research*. 2014. Vol.13 (7). P.19-23.

11. Oshakbayev K.P., Kenneth Alibek, Ponomarev I.O., Uderbayev N.N., Dukenbayeva B.A., Gazaliyeva M., Oshakbayev P., Kaliyeva Sh. Body fats accumulate metabolic products: physical and chemical analysis in vitro // *American Journal of Medical and Biological Research*. 2014. V.2 (1). P.5-11.

12. WHO. Highlights on health in Kazakhstan. 2005. 38p.

13. Zalesin K.C., Franklin B.A., Miller W.M., Peterson E.D., McCullough P.A. Impact of obesity on cardiovascular disease // *The Medical clinics of North America*. 2011. V.95 (5). P.919-937.

References:

1. Abylaiuly Zh., Dzhusipov A.K., Berkinbayev S.F., Shalharova Zh.S., Oshakbayev K.P., Bekzhigitov S.B., Abseitova S.R., Moldabek G.K., Maimakov A. A., Akhmetzhanov N. A., Djunusbekova G.A., Musagaliev A.T., Akhmentayeva D.A. Projekt konsensusa po diagnostike i vedeniyu metabolicheskogo sindroma v Respublike Kazakhstan. Razrabotchik po rezul'tatam rezolyutsii Respublikanskoy

nauchno-prakticheskoy konferentsii «Metabolicheskiy sindrom. Realii i perspektivy v kardiologii i endokrinologii» [Draft consensus on the diagnosis and management of metabolic syndrome in the Republic of Kazakhstan. Developed by the results of the resolution of the Republican Scientific and Practical Conference "Metabolic Syndrome. Realities and perspectives in cardiology and endocrinology"]. *Terapevticheskiy vestnik* [Therapeutic Herald]. 2008. 4 (20). P. 27-32. [in Russian]

2. Benberin V.V., Karabayeva R.Zh. Metabolicheskiy sindrom: voprosy izucheniya i perspektivy razvitiya issledovaniy [Metabolic syndrome: study questions and research development prospects]. *Vestnik Meditsinskogo tsentra Upravleniya delami Prezidenta Respubliki Kazakhstan* [Bulletin of the Medical Center of the Department of Affairs of the President of the Republic of Kazakhstan]. 2012. 1. P.3-5. [in Russian]

3. Adamski J., Suhre K. Metabolomics platforms for genome wide association studies – linking the genome to the metabolome. *Current opinion in biotechnology*. 2013. 24. P.39-47.

4. Akanov A.A., Tulebaev K.A., Eshmanova A.K., Chaikovskaia V.V., Abikulova A.K., Kalmakhanov S.B., Mansharipova A.T. Analysis of condition and prospects in geriatric care of population of Kazakhstan. *Adv Gerontol*. 2014. 27(3). P.589-595.

5. Burke G.L., Bertoni A.G., Shea S., Tracy R., Watson K.E., Blumenthal R.S., Chung H., Carnethon M.R. The impact of obesity on cardiovascular disease risk factors and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Archives of internal medicine*. 2008. 168(9). P.928-935.

6. Chrostowska M., Szyndler A., Paczwa P., Narkiewicz K. Impact of abdominal obesity on the frequency of hypertension and cardiovascular disease in Poland - results from the IDEA study (international day for the evaluation of abdominal obesity). *Blood pressure*. 2011. 20(3). P.145-152.

7. Fox K.A., Despres J.P., Richard A.J., Brette S., Deanfield J.E. Does abdominal obesity have a similar impact on cardiovascular disease and diabetes? A study of 91,246 ambulant patients in 27 European countries. *European heart journal*. 2009. 30(24). P.3055-3063.

8. Jordan K.W., Nordenstam J., Lauwers G.Y., Rothenberger D.A., Alavi K., Garwood M., Cheng L.L. Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2009. 52 (3). P.520–525.
9. Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009. 53(21), P.1925-1932.
10. Oshakbayev K.P., Kenneth Alibek, Ponomarev I.O., Dukenbayeva B.A., Uderbayev N.N., Oshakbayev P., Mustafin H. The heating value of a different location of human body lipids. *Global Journal of Medical Research*. 2014. 13(7). P.19-23.
11. Oshakbayev K.P., Kenneth Alibek, Ponomarev I.O., Uderbayev N.N., Dukenbayeva B.A., Gazaliyeva M., Oshakbayev P., Kaliyeva Sh. Body fats accumulate metabolic products: physical and chemical analysis in vitro. *American Journal of Medical and Biological Research*. 2014. 2(1). P.5-11.
12. WHO. Highlights on health in Kazakhstan. 2005. 38p.
13. Zalesin K.C., Franklin B.A., Miller W.M., Peterson E.D., McCullough P.A. Impact of obesity on cardiovascular disease. *The Medical clinics of North America*. 2011. 95(5). P. 919-937

Контактная информация:

Акильжанова Айнур Рахметуловна – д.м.н., PhD, ассоциированный профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель Лаборатории Геномной и персонализированной медицины, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан.

Почтовый адрес: Казахстан, 010000, Проспект Кабанбай батыра, д. 53, Астана,

E-mail: akilzhanova@nu.edu.kz

Телефон: 87172706501

Получена: 12 июля 2017 / Принята: 12 августа 2017 / Опубликовано online: 30 августа 2017

УДК 613.2-053.6

ИЗУЧЕНИЕ ПИЩЕВЫХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ ПОДРОСТКОВ 12-13 ЛЕТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И ЭТНИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

Айнур С. Оспанова¹, <http://orcid.org/0000-0002-4624-3425>

Айман С. Керимкулова², <http://orcid.org/0000-0001-5894-0749>

Тамара Х. Рымбаева¹, <http://orcid.org/0000-0003-3769-6796>

Акбаян М. Маркабаева¹

¹ Кафедра общей врачебной практики,

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

² Кафедра семейной и доказательной медицины интернатуры,

АО «Медицинский университет Астана», г.Астана, Казахстан

Резюме

Введение. Создание необходимых и правильных установок в предпочтениях в еде является важной составляющей растущего и формирующегося молодого организма, которое позволит, в дальнейшем, предотвратить влияние различных вредных воздействий на организм через создание здорового пищевого поведения у подростков. Именно в этом возрастном диапазоне формируется сознательное отношение к жизненным установкам, которым они по жизни будут следовать.

Целью исследования явилось изучение пищевых предпочтений подростков, влияния пола и этнической принадлежности.

Материалы и методы: проведено одномоментное поперечное исследование 1519 подростков 12-13 лет, в 12 средне - образовательных школах города Семей. Программа обследования включала анкетирование, где оценивались частота питания, рацион питания. Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета прикладных программ SPSS 20.0.

Результаты: в исследование вошли данные опроса 1519 подростков 12-13, мальчики составили 49,1% (n=745), девочки – 50,9% (n=774). Подростки, не потребляющие и ограничивающие потребление жирной пищи составили 63,8% (n=941). Статистически значимых различий по полу и этнической принадлежности не выявлено, $p=0,775$ среди казахов, $p=0,878$ среди русских. По употреблению поваренной соли положительно ответили 66,3% (n=976), различий между группами по полу и этническому признаку не выявлено ($p=0,788$). По употреблению фруктов и овощей ($p=0,962$), мяса ($p=0,458$), сладкого ($p=0,121$) различий между группами по полу и этническому признаку так же не выявлено. По употреблению зерновых продуктов выявлены статистически значимые различия по этническому признаку среди девочек ($p=0,003$), у мальчиков различий не выявлено ($p=0,976$).

Выводы: Большинство подростков не употребляют или ограничивают прием жирной пищи. Подростки независимо от пола и национальности больше употребляют поваренную соль в своем рационе питания. Девочки больше, чем мальчики, склонны к отказу от употребления соли. Основная часть подростков потребляют с различной частотой в неделю: фрукты и овощи (99,5%), мясо и мясные продукты (99,3%), молоко и молочные продукты (98,7%), зерновые продукты (98,4%), а также сладкое (98,8%).

Ключевые слова: подростки, питание школьников, здоровое питание.

Abstract

**STUDY OF FOOD PREFERENCES OF ADOLESCENTS
12-13 YEARS OLD DEPENDING ON SEX
AND ETHNIC ACCESSORIES****Ainur S. Ospanova** ¹, <http://orcid.org/0000-0002-4624-3425>**Aiman S. Kerimkulova** ², <http://orcid.org/0000-0001-5894-0749>**Tamara H. Rymbaeva** ¹, <http://orcid.org/0000-0003-3769-6796>**Akbayan M. Markabaeva** ¹

¹ Department of the general medical practise,
Semey State Medical University,
Semey c., Kazakhstan

² Department of Family and Evidence Medicine of Internship,
«Astana Medical University» JSC,
Astana c., Kazakhstan

Introduction. The creation of the necessary and correct settings in food preferences is an important component of a growing and emerging young organism that will later prevent the impact of various harmful effects on the body through the creation of healthy eating behavior in adolescents. It is in this age range that a conscious attitude to life attitudes is formed, which they will follow in life

The aim of the study was to study the food preferences of adolescents, the influence of sex and ethnicity.

Methods: A one-stage cross-sectional study was conducted of 1519 adolescents aged 12-13 years, in 12 secondary schools in the city of Semey. The survey program included a questionnaire, which assessed the diet, frequency of nutrition. The statistical processing of the results was carried out using the application software package SPSS 20.0

Results: 1519 adolescents 12-13 entered the study, boys accounted for 49.1% (n = 745), girls - 50.9% (n = 774). Adolescents who do not consume and limit the consumption of fatty foods accounted for 63.8% (n = 941). There were no statistically significant differences in gender and ethnicity, p = 0.775 among Kazakhs, p = 0.887 among Russians. By using table salt, 66.3% (n = 976) responded positively, there was no difference between the groups by gender and ethnicity (p = 0.788). By the use of fruits and vegetables (p = 0,962), meat (p = 0,458), sweet (p = 0,121) differences between groups by sex and ethnicity is also not revealed. According to the use of grain products, statistically significant differences in ethnicity among girls P = 0.003), the boys did not show any difference (p = 0.976).

Conclusions: Most adolescents limit or do not eat fatty foods. Adolescents, regardless of gender and nationality, consume more salt in their diets. Girls are more likely than boys to refuse to consume salt. The majority of adolescents consume at a different frequency per week: fruits and vegetables (99.5%), meat and meat products (99.3%), milk and dairy products (98.7%), cereals (98.4%), As well as sweet (98.8%).

Keywords: adolescents, nutrition schools, healthy eating.

Түйіндеме

ЖАС ЖӘНЕ ҰЛТТЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІНЕ БАЙЛАНЫСТЫ 12-13 ЖАС АРАЛЫҒЫНДАҒЫ ЖАСӨСПІРІМДЕРДІҢ ТАМАҚТАНУ ҚАЖЕТТІГІН ЗЕРТТЕУ

Айнұр С. Оспанова ¹, <http://orcid.org/0000-0002-4624-3425>

Айман С. Керімқұлова ², <http://orcid.org/0000-0001-5894-0749>

Тамара Х. Рымбаева ¹, <http://orcid.org/0000-0003-3769-6796>

Ақбаян М. Марқабаяева ¹

¹ Жалпы тәжірибелік дәрігерлер кафедрасы,
Семей қаласының мемлекеттік медицина университеті,
Семей қ., Қазақстан

² Интернатура бойынша отбасылық және дәлелдемелі медицина кафедрасы,
«Астана Медицина Университеті» АҚ,
Астана қ., Қазақстан

Кіріспе. Жасөспірімдерде тамақтану әдебін қалыптастыраотырып жаңа өскелең организмда муына қажетті ережелерді енгізу керек. Өсіресе осы жаста өмір ережелері қалыптаса бастайды.

Мақсаты: жынысы және этностық топ қажатуына байланысты жасөспірімдердің тамақтану әдебін зерттеу.

Әдістері: Семей қаласының 12 орта білім беретін мектептерінде 12 - 13 жас аралығындағы жасөспірімдерді көлденең зерттеу жүргізілді. Зерттеу кезінде тамақтану туралы сауалнама өткізілді. SPSS 20.0 бағдарламасы пакетін қолдана отырып, нәтижелерге статистикалық сараптама жүргізілді.

Нәтижесі: 1519 жасөспірімдер арасында 49,1% (n=745) ұлдар, 50,9% (n=774) қыздар. Майлы тамақты мүлдем жемейтін және шектейтін жасөспірімдер 63,8% (n=941). Жынысы және ұлты бойынша статистикалық маңызды айырмашылық анықталған жоқ, $p=0,775$ қазақтар арасында, $p=0,878$ орыстар арасында. Тұзды тамақ жейтін жасөспірімдер 66,3% (n=976), жынысы мен ұлты бойынша айырмашылық анықталмады ($p=0,788$). Жеміс - жидек тұтынулары бойынша ($p=0,962$), ет тағамдары ($p=0,458$), тәттілер ($p=0,121$) жыныстық және ұлттық белгі бойынша айырмашылық анықталмады. Дақылдарды тұтынуы бойынша, қыздар арасында ұлт айырмашылығы жағынан айырмашылық анықталды ($p=0,003$), ұлдар арасында ($p=0,976$).

Қорытынды: Жасөспірімдердің көбі майлы тағамдарды шектейді немесе қолданбайды. Жасөспірімдер ұлты және жынысына қарамастан көп мөлшерде тұзды тағам қабылдайды 66,3%. Қыздар ұлдарға қарағанда тұзды тағамдарды шектейді. Жасөспірімдердің көбі аптасына мына заттарды қолданады: жеміс - жидектер (99,5%), ет және ет тағамдары (99,3%), сүт өнімдері (98,7%), дәнді-дақылдар (98,4%), тәттілер (98,8%).

Негізгі сөздер: жасөспірім, мектеп жасындағы балалардың тамақтануы, дұрыс тамақтану.

Библиографическая ссылка:

Оспанова А.С., Керимқұлова А.С., Рымбаева Т.Х., Марқабаяева А.М. Изучение пищевых предпочтений подростков 12-13 лет в зависимости от пола и этнической принадлежности // Наука и Здравоохранение. 2017. №4. С. 38-49.

Ospanova A.S., Kerimkulova A.S., Rymbaeva T.H., Markabaeva A.M. Study of food preferences of adolescents 12-13 years old depending on sex and ethnic accessories. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 4, pp. 38-49.

Оспанова А.С., Керімқұлова А.С., Рымбаева Т.Х., Марқабаяева А.М. Жас және ұлттық ерекшеліктеріне байланысты 12-13 жас аралығындағы жасөспірімдердің тамақтану қажеттігін зерттеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №4. Б. 38-49.

Введение

Важной составляющей нашей жизни является потребляемая нами пища, ее состав, процесс приема пищи, его приготовление, частота, количество и т.д. [1]. И как происходит этот процесс, зависят многие процессы, влияющие на состояние нашего здоровья и вытекающие в связи с этим все наши жизненные процессы и сама жизнь [2]. Термин пищевое поведение во многих энциклопедических источниках обозначает все компоненты поведения, которые присутствуют в нормальном процессе. Бесспорно, что основополагающим в пищевом поведении человека является воспитание, и культура приема пищи. Пищевые привычки и предпочтения изначально определяются в семье, это такие как, например, что принято принимать в пищу, питаться по расписанию, накладывать определенное количество пищи, не доводить до чувства голода и т.д. [3-5] Все это можно было бы характеризовать, как здоровое пищевое поведение, складывающееся из наших привычек и предпочтений, связанных с приемом пищи, которое является залогом здоровой и продолжительной жизни [6]. Воспитание надлежащего здорового поведения должно начинаться с самого рождения ребенка [7, 8]. И чем раньше оно будет проводиться, тем ожидаются наиболее лучшие результаты [9]. Вызывающий интерес какова же ситуация в реалиях у наших детей сегодня – остается важной на сегодняшний день, и максимально отвечающим на этот вопрос является изучение различных аспектов пищевого поведения у подростков [10, 11]. Наиболее распространенным нарушением пищевого поведения подвержен подростковый возраст, особенно это касается девочек [9, 12]. Это тот самый период, когда формируется здоровое пищевое поведение и при нарушениях возможна коррекция, целью которого является здоровое долголетие, здоровая нация.

Материалы и методы исследования

Проведено одномоментное поперечное исследование подростков 12-13 лет, обучающихся в 5, 6, 7, 8 классах, в 12 средне-образовательных школах города Семей (4, 8, 9, 10, 11, 17, 22, 27, 30, 35, 37, 39) в 2015 году. В исследование включено 1519 подростков

(мальчиков, девочек) в возрасте 12-13 лет (средний возраст, стандартное отклонение $12,1 \pm 0,02$ лет), различий показателей возраста по полу не выявлено ($p=0,159$). Общее количество подростков в г.Семей составляет 5949 (из них 12 летние: 3041, 13 летние: 2908). Необходимый размер выборки рассчитан с помощью программы EpiInfo. *Критериями включения* являлись подростки, которым на момент проведения исследования было 12-13 лет, обучавшихся в общеобразовательных школах г.Семей. От родителей детей, участвовавших в исследовании получено информированное согласие на участие в проводимом исследовании ребенка. *Критерии исключения*: возраст младше 12 лет и старше 13 лет, дети, отсутствующие на момент осмотра или находившиеся на стационарном лечении по поводу различных заболеваний.

Программа обследования включала анкетирование [13] (после информированного согласия родителей или опекунов), где оценивался рацион питания: частота питания пищи, употребление пищи с высоким содержанием соли, жирной пищи, фруктов и овощей, сладостей, мяса, молока и молочных продуктов. Исследование выполнено в рамках диссертационной работы. Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета прикладных программ SPSS 20.0. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для представления совместного распределения двух переменных, для исследования связи между ними использована таблица сопряженности. Для сравнения номинальных данных был использован χ^2 Пирсона.

Результаты исследования

В исследование вошло 1519 подростков 12-13 лет, из которых мальчики составили 49,1% ($n=745$), девочки – 50,9% ($n=774$). В дальнейших расчетах были использованы данные 1473 подростков, включавших основные этнические группы казахов и русских.

Из предложенных вопросов анкетирования вынесены на обсуждение вопросы предпочтений подростков относительно потребления жирной пищи, поваренной соли, фруктов и овощей, мяса и мясных продуктов, молока и молочных продуктов, зерновых, сладкого (конфеты, торты, шоколад и др. кондитерские изделия).

Таблица 1.

Распределение ответов подростков на потребление жирной пищи.

N п/п	Потребление жирной пищи:		Мальчики		Девочки		Итого
	Полученные ответы	Обозначения	казахи	русские	казахи	русские	
1	Да	количество	225	30	252	25	532
		%	36,3	30	38	27,5	36,1
2	ограничиваю	количество	236	37	241	33	547
		%	38,1	37	36,3	36,3	37,1
3	Нет	количество	158	33	170	33	394
		%	25,5	33	25,6	36,3	26,7
4	Итого	количество	619	100	663	91	1473

В таблице 1 показаны полученные результаты ответов подростков относительно потребления жирной пищи. Как можно видеть, наибольший процент составил 37,1% ответивших подростков, что ограничивают потребление жирной пищи, но статистически незначимо по сравнению с ответившими положительно. И только 26,7% ответили, что не потребляют жирную пищу, что с учетом возраста можно оценить как хорошую тенденцию. Итак, подростки, не потребляющие и ограничивающие потребление жирной пищи

составили большинство 63,8% (n=941). Статистически значимых различий по полу и этнической принадлежности не выявлено, которое оценивалось с помощью критерия χ^2 Пирсона, в казахской популяции различия по полу по результатам заданного вопроса составил 0,51, df=2, p=0,775, в русской популяции 0,26, df=2, p=0,878.

Следующий важный вопрос касался потребления поваренной соли подростками. Данные по результатам опроса подростков показано на рис.1.

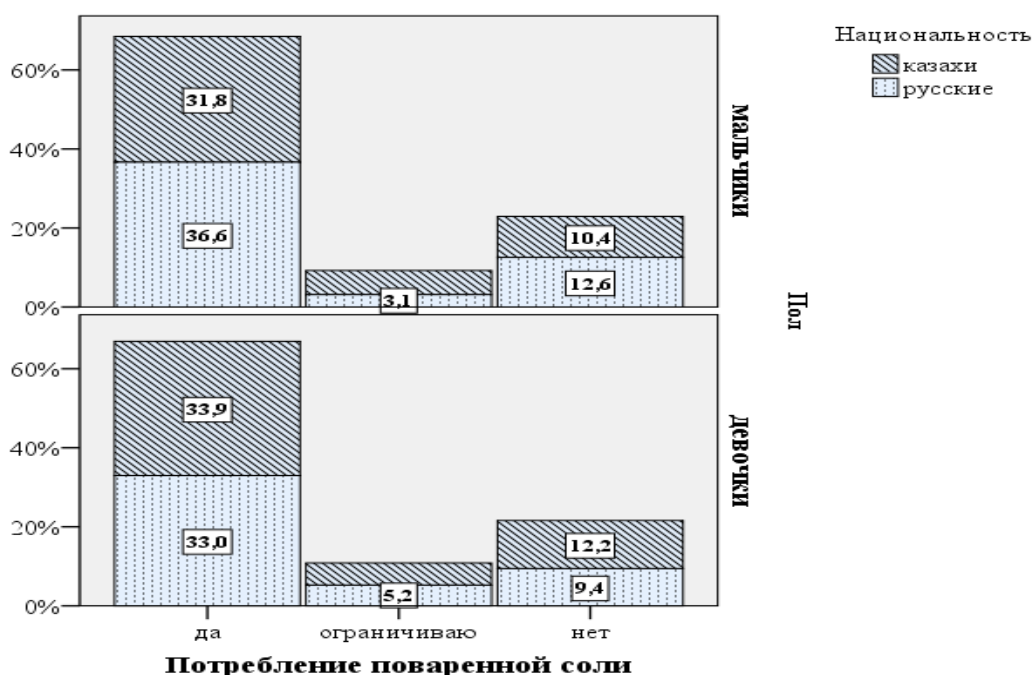


Рисунок 1. Распределение результатов ответа на потребление поваренной соли в зависимости от пола и этнической группы.

В целом по группе исследованных подростков выявлено, положительно ответили 66,3% (n=976), ответили, ограничиваю 11,3% (n=166), нет 22,5% (n=331).

Среди лиц казахской национальности 65,8% (n=843) ответили утвердительно

относительно потребления поваренной соли, ограничивают 11,7% (n=150), не употребляют 22,5% (n=289). Потребление поваренной соли среди казахской популяции мальчиков ответили утвердительно, ограничивают 12,6% (n=78) и не употребляют

21,5% (n=133). Среди девочек казашек также отмечена схожая тенденция, также утвердительно ответили 65,6% (n=435), ограничивают потребление поваренной соли 10,9% (n=72), не потребляют 23,5% (n=156). Девочки несколько больше, чем мальчики казахской национальности склонны к отказу от употребления соли, но различия статистически незначимы.

Среди лиц русской национальности утвердительно ответили 69,6% (n=133), ограничивают 8,4% (n=16), отрицают 22% (n=42). Среди мальчиков русской этнической группы имеются те же тенденции, что и в

казахской популяции и в целом по группе. Утвердительно ответили 70% (n=70), ограничивают 6% (n=6), не потребляют 24% (n=24). Аналогично у девочек 69,2% (n=63), 11% (n=10) и 19,8 (n=18). Различий между группами по полу и этническому признаку не выявлено, критерий χ^2 Пирсона составил 0,48, df=2, p=0,788.

Важной составляющей нашего рациона является включение фруктов и овощей. На рис.2 показано распределение потребления фруктов и овощей подростками, согласно проведенному опросу.

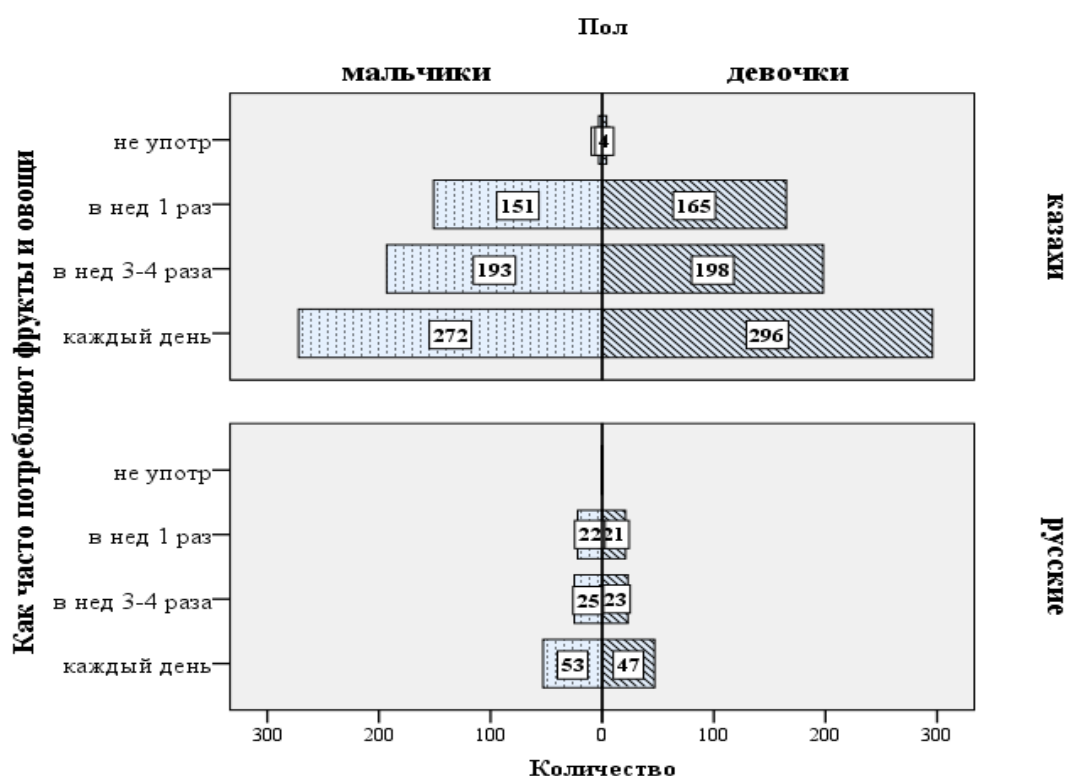


Рисунок 2. Распределение ответов подростков на потребление фруктов и овощей в зависимости от пола и этническому признаку.

Ситуация по употреблению фруктов и овощей подростками 12-13 лет расценивается удовлетворительно, т.к. из всей группы ответивших отрицательно всего 7 человек (0,5%), все ответившие были среди казахской популяции.

Таким образом, потребляют фрукты и овощи каждый день 45,3% (n=668), в неделю 3-4 раза 29,8% (n=439), в неделю 1 раз 24,4% (n=359) подростков. Распределение по полу, соответственно, мальчики и девочки, ответили каждый день 45,2% (n=325) и 45,5% (n=343); в

неделю 3-4 раза 30,3% (n=218) и 29,3% (n=221), в неделю 1 раз 24,1% (n=173) и 24,7% (n=186), не употребляют 0,4% (n=3) и 0,5% (n=4) подростков. Различий между группами по полу и этническому признаку не выявлено, критерий χ^2 Пирсона составил 0,29, df=3, p=0,962. Возможно в силу проживания в одной местности, схожести укладов жизни и ориентиры по соответствующим рекомендациям по питанию привели к выраженному единению в отношении предпочтений включения в наш повседневный

рацион приема овощей и фруктов. К сожалению, нами не найдено никакой информации по потреблению данных продуктов нашими подростками в предыдущие годы.

Как известно, потребление мяса и мясных продуктов является необходимым, в первую очередь в удовлетворении потребностей в белках и многих микроэлементах и витаминов. При проведении опроса подростков нами было выявлено следующие данные: 56,3% (n=830) употребляют мясо и мясные продукты в неделю 3-4 раза; 39,4% (n=581) каждый день; 3,5% (n=51) 1 раз в неделю; не употребляют

0,7% (n=11). Полученные данные показаны на рис.3.

По национальному признаку также сохраняется такая же пропорция, употребляют мясо и мясные продукты, соответственно, между казахами и русскими, 55,6% (n=713) и 61,3% (n=117) в неделю 3-4 раза; 40,2% (n=515) и 34,6% (n=66) каждый день; 3,5% (n=45) и 3,1% (n=6) 1 раз в неделю; не употребляют 0,7% (n=9) и 1% (n=2). Различий между группами по полу и этническому признаку не выявлено, критерий χ^2 Пирсона составил 2,60, df=3, p=0,458.

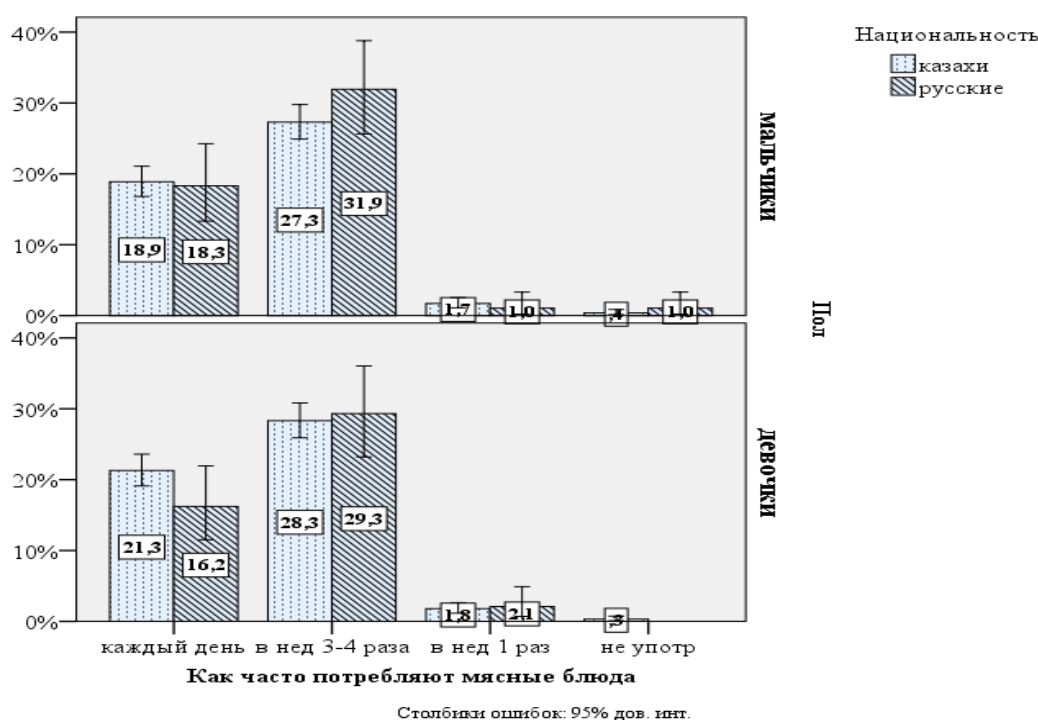


Рисунок 3. Распределение ответов подростков на потребление мяса и мясных продуктов в зависимости от пола и этническому признаку.

Важность потребления молока и молочных продуктов неоспорима, источник важных и необходимых организму незаменимых веществ. При проведении опроса подростков нами были выявлены следующие данные по употреблению молока и молочных продуктов: каждый день 38,2% (n=563), в неделю 3-4 раза 34,6% (n=510), 1 раз в неделю 25,9% (n=381); не употребляют 1,3% (n=19) и показаны на рис.4.

По этническому признаку чаще потребляют молоко и молочные продукты

лица казахской национальности, так среди казахов и русских, соответственно, каждый день 39,2% (n=503) и 31,4% (n=60), 3-4 раза в неделю 33,2% (n=426) и 44% (n=84), 1 раз в неделю 26,3% (n=337) и 23% (n=44) и не употребляют 1,2% (n=16) и 1,6% (n=3), хотя однозначного ответа только по этническому признаку сказать затруднительно. Выявлены различия по этническому признаку среди мальчиков и девочек, критерий χ^2 Пирсона составил 9,02, df=3, p=0,029.

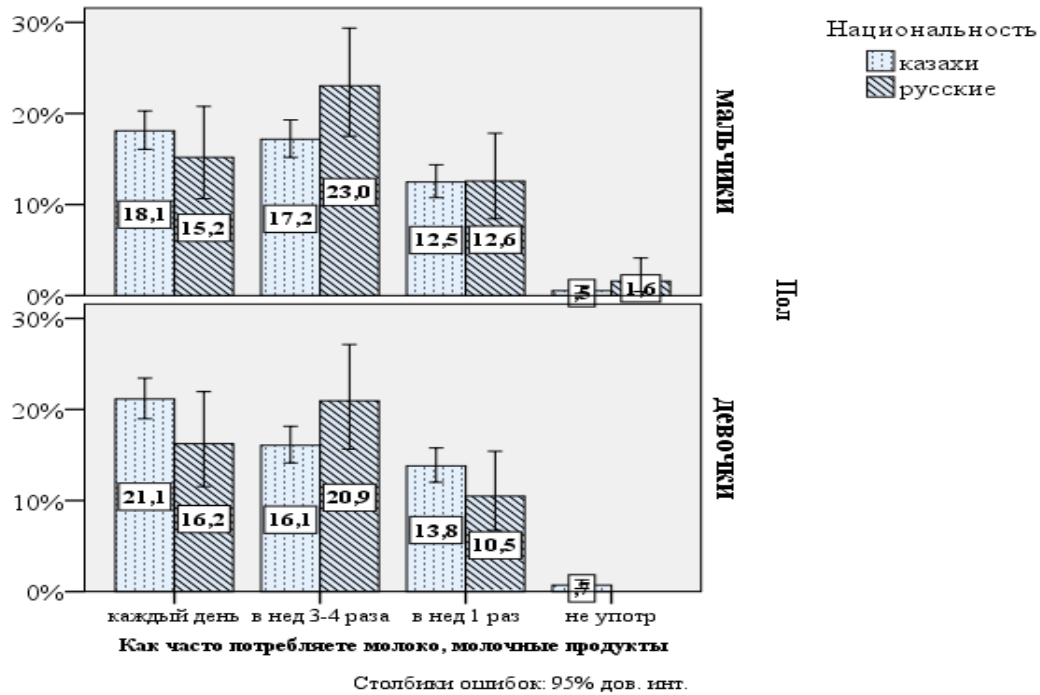


Рисунок 4. Распределение ответов подростков на потребление молока и молочных продуктов в зависимости от пола и этническому признаку.

По половому признаку, соответственно, ответы мальчиков и девочек распределились следующим образом: каждый день 36,3% (n=261) и 40,1% (n=302); 3-4 раза в неделю 36,7% (n=264) и 32,6% (n=246); 1 раз в неделю 25,6% (n=184) и 26,1% (n=197), не употребляют 1,4% (n=10) и 1,2% (n=9).

Потребность в углеводах и витаминах в первую очередь обеспечивается включением в рацион зерновых продуктов (мучные продукты, крупы). Изучение потребления зерновых продуктов представлено на рисунке 5.

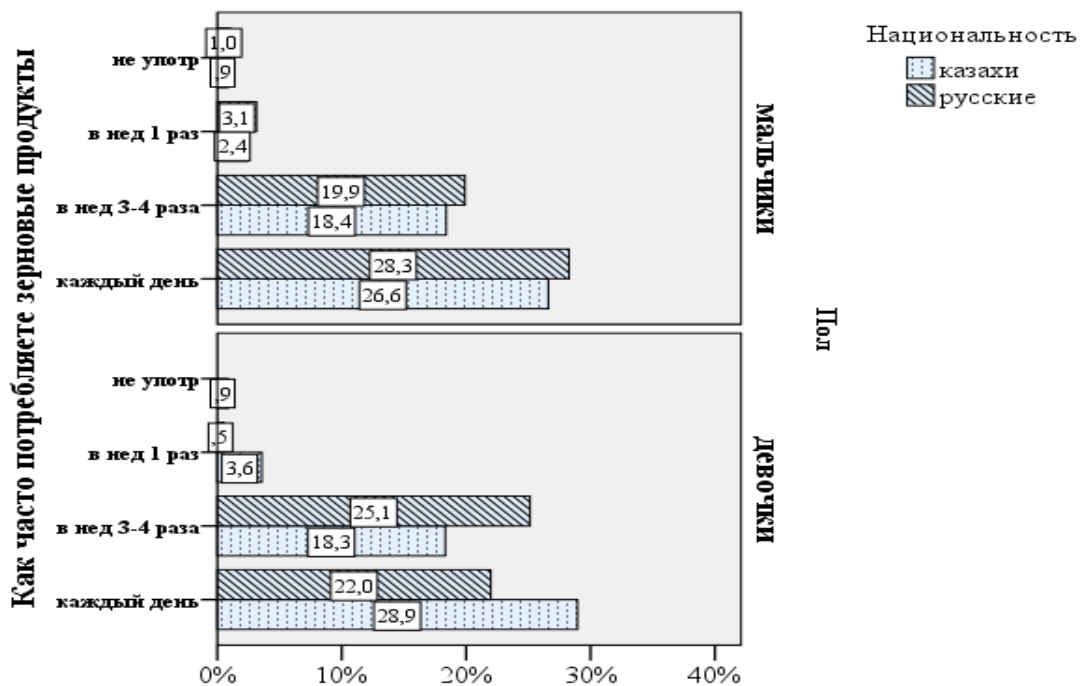


Рисунок 5. Распределение ответов подростков на потребление зерновых продуктов в зависимости от пола и этническому признаку.

При проведении опроса подростков нами было выявлены следующие данные по употреблению зерновых продуктов, включающее мучные продукты и крупы: каждый день 54,9% (n=808), в неделю 3-4 раза 37,8% (n=557), 1 раз в неделю 5,7% (n=84); не употребляют 1,6% (n=24).

По половому признаку, соответственно, ответы мальчиков и девочек распределились следующим образом: каждый день 54,9% (n=395) и 54,8% (n=413); 3-4 раза в неделю 38,1% (n=274) и 37,5% (n=283); 1 раз в неделю 5,1% (n=37) и 6,2% (n=47), не употребляют 1,8% (n=13) и 1,5% (n=11).

По этническому признаку, получено следующее распределение среди казахов и русских, соответственно: каждый день 55,5% (n=712) и 50,3% (n=96), 3-4 раза в неделю 36,7% (n=471) и 45% (n=86), 1 раз в неделю 6% (n=77) и 3,7% (n=7) и не употребляют 1,7% (n=22) и 1% (n=2). Выявлены статистически значимые различия по этническому признаку

среди девочек, критерий χ^2 Пирсона составил 13,67, df=3, p=0,003, тогда как у мальчиков различий не выявлено критерий χ^2 Пирсона 0,21, df=3, p=0,976.

Одним из важных рекомендаций по правильному питанию является максимальное исключение из рациона подростков таких продуктов, как конфеты, торты, шоколад и другие кондитерские изделия. Необходимость выяснения потребления таких продуктов является важным для выработки соответствующих рекомендаций для наших подростков. В ходе исследования была изучена употребление данных продуктов подростками городских школ. Для выбора представлено было 5 варианта ответов, употребление сладкого каждый день, 2-3 раза в день, 1 раз в неделю, по праздникам, не потребляет. Распределение потребления сладких продуктов, с высоким содержанием сахара, легкоусваиваемых углеводов представлено на рис.6.

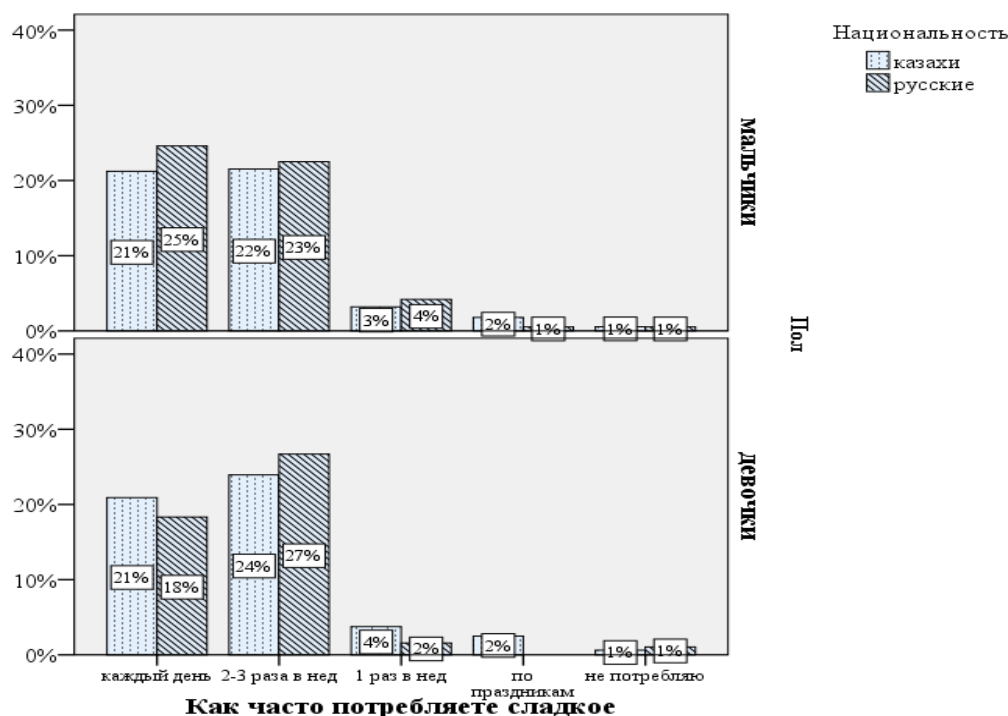


Рисунок 6. Распределение ответов подростков на потребление конфет, тортов, шоколада и др. кондитерских изделий в зависимости от пола и этническому признаку.

В целом по исследованной группе, ответы распределились следующим образом, соответственно, в целом в популяции, у мальчиков, у девочек, у казахов, у русских: каждый день 42,2% (n=622), 44,4% (n=319),

40,2% (n=303), 42,1% (n=540), 42,9% (n=82); 2-3 раза в день 46% (n=677), 44,4% (n=319), 47,5% (n=358), 45,5% (n=583), 49,2% (n=94); 1 раз в неделю 6,8% (n=100), 6,8% (n=49), 6,8% (n=51), 6,9% (n=89), 5,8% (n=11); по

праздникам 3,8% (n=56), 3,3% (n=24), 4,2% (n=32), 4,3% (n=55), 0,5% (n=1); не потребляет 1,2% (n=18), 1,1% (n=8), 1,3% (n=10), 1,2% (n=15), 1,6% (n=3). Различий между группами по полу и этническому признаку не выявлено, критерий χ^2 Пирсона составил 7,30, df=4, p=0,121.

Обсуждение результатов

Изучением вопросов питания подростков занимаются ученые многих зарубежных стран на протяжении нескольких лет. Китайские ученые Zhang J. и соавторы провели подобные исследования по потреблению жирной пищи, среди китайской популяции, где по полу различий не выявлено [14]. Ученые из Японии исследовали подростков и их родителей и выявили, что чрезмерное употребление соли среди подростков, связано с семейными традициями. В нашем исследовании так же большинство подростков потребляют поваренную соль [15]. Аналогичные исследования проведены и в Португалии [16]. Vormann A. и его соавторы указали в своем исследовании, что большинство подростков 3-17 лет не потребляют в достаточном количестве овощей и фруктов, в нашем же исследовании ситуация по употреблению подростками овощей и фруктов расценивается как удовлетворительная [17, 18]. В другом исследовании показано, что подростки отдавали предпочтения тем фруктам и овощам, которые были им по вкусу [19]. Подобные исследования доказывают, что дети мало едят мясных продуктов, мальчики меньше употребляют зерновых продуктов и круп, тогда как девочки ограничивают молоко и молочные продукты [20]. Было проведено исследование Ferreira и его соавторами, где указывается, что среди подростков 14-15 лет сладости больше употребляют девочки нежели мальчики [21]. В наших результатах различий по полу не выявлено.

Подобные работы в нашей стране и в ближнем зарубежье малочисленны и в этих исследованиях рассматриваются другие возрасты детей и подростков. Наше исследование отличается от других проведенных исследований, тем, что большинство подростков в нашем городе употребляют в достаточном количестве

фруктов и овощей, во многих странах эта проблема до сих пор имеется. Еще несколько немаловажных отличий, подростки казахской национальности больше употребляют молоко и молочные продукты, чем подростки русской национальности, а по употреблению зерновых продуктов предпочтение отдают девочки казахской популяции, по сравнению с русской популяцией. Пищевое поведение во многом определяется от имеющихся культурных, семейных, этнических традиций, особенностей воспитания и поведения человека, а также биологических особенностей организма, создаваемых в обществе стандартов и норм, которые, возможно, могут меняться со временем и по мере накопления более важной достоверной информации, основанной на научном подходе к изучаемым вопросам. С учетом всех имеющихся данных возможны условия для новых подходов для проведения лучшей практики и выработки программ оздоровления для нашего подрастающего населения.

Выводы

Большинство подростков (до 63,8%) не потребляют или ограничивают жирную пищу. Подростки независимо от пола и национальности больше употребляют поваренную соль в своем рационе питания. Девочки несколько больше, чем мальчики казахской национальности склонны к отказу от употребления соли. Основная часть подростков потребляют с различной частотой в неделю: фрукты и овощи (99,5%), мясо и мясные продукты (99,3%), молоко и молочные продукты (98,7%), зерновые продукты (98,4%), а также сладкое (98,8%). По употреблению подростками фруктов и овощей (p=0,962), мясо и мясных продуктов (p=0,458) различий по полу и этническому признаку не выявлено. Лица казахской национальности чаще употребляют молоко и молочные продукты, в сравнении с русской популяцией (p=0,029), по полу различий не выявлено. По употреблению зерновых продуктов девочки казашки больше потребляют (56%), чем русские девочки (46,2%), тогда как у мальчиков обеих национальностей различий не выявлено. По потреблению сладкого между группами по полу и этническому признаку различий не выявлено (p=0,121).

В данной статье отражены результаты научного исследования, которое найдет свое продолжение в разработке рекомендаций для врачей практического здравоохранения и в виде памятки для подростков, и их родителей.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не имеется.

Финансирование:

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов:

Оспанова А.С. - разработка концепции и дизайна исследования, получение данных и их анализ.

Маркабаева А.М. - составление таблиц и диаграмм.

Керимкулова А.С. и Рымбаева Т.Х. – научное руководство и корректировка окончательного варианта статьи.

Литература:

1. Friel S., Hattersley L., Ford L., O'Rourke K. Addressing inequities in healthy eating // *Health Promot Int.* 2015. V. 30 Suppl 2. pp.77-88.

2. Willett W. C., Stampfer M. J. Current evidence on healthy eating // *Annu Rev Public Health.* 2013. V. 34. pp. 77-95.

3. Smith A. D., Fildes A., Cooke L., Herle M., Shakeshaft N., Plomin R., Llewellyn C. Genetic and environmental influences on food preferences in adolescence // *American Journal of Clinical Nutrition.* 2016. T. 104, № 2. pp. 446-453.

4. Johnson S. L., Hughes S. O., Cui X. Q., Li X. L., Allison D. B., Liu Y., Goodell L. S., Nicklas T., Power T. G., Vollrath K. Portion sizes for children are predicted by parental characteristics and the amounts parents serve themselves // *American Journal of Clinical Nutrition.* 2014. V. 99, № 4. pp. 763-770.

5. Mc Crickerd K., Forde C.G. Parents, portions and potential distortions: Unpicking children's meal size // *Nutrition Bulletin.* 2016. V. 41, № 1. pp. 67-71.

6. Shepherd J., Harden A., Rees R., Brunton G., Garcia J., Oliver S., Oakley A. Young people and healthy eating: a systematic review of research on barriers and facilitators // *Health Educ Res.* 2006. V. 21, № 2. pp. 239-257.

7. Hetherington M.M. Nutrition in the early years - laying the foundations for healthy eating // *Nutrition Bulletin.* 2016. V. 41, № 4. pp. 310-313.

8. Nicklaus S. The role of food experiences during early childhood in food pleasure learning // *Appetite.* 2016. V. 104. pp. 3-9.

9. Karimi-Shahanjarini A., Rashidian A., Majdzadeh R., Omidvar N., Tabatabai M. G., Shojaeezadeh D. Parental Control and Junk-Food Consumption: A Mediating and Moderating Effect Analysis // *Journal of Applied Social Psychology.* 2012. T. 42, № 5. C. 1241-1265.

10. Storey K., Hanning R., Lambraki I., Driezen P., Fraser S., Mc Cargar L. Determinants of Diet Quality Among Canadian Adolescents // *Canadian Journal of Dietetic Practice and Research.* 2009. V. 70, № 2. pp. 58-65.

11. Aounallah-Skhiri H., Traissac P., El Ati J., Eymard-Duvernay S., Landais E., Achour N., Delpeuch F., Ben Romdhane H., Maire B. Nutrition transition among adolescents of a south-Mediterranean country: dietary patterns, association with socio-economic factors, overweight and blood pressure. A cross-sectional study in Tunisia // *Nutr J.* 2011. T. 10. C. 38.

12. Robinson E. Perceived social norms and eating behaviour: An evaluation of studies and future directions // *Physiology & Behavior.* 2015. V. 152. pp. 397-401.

13. Golpour-Hamedani S., Mohammadifard N., Khosravi A., Feizi A., Safavi S.M. Dietary approaches to stop hypertension diet and obesity: A cross-sectional study of Iranian children and adolescents // *ARYA Atheroscler.* 2017. V. 13, № 1. pp. 7-13.

14. Zhang J., Wang D. T., Eldridge A. L., Huang F. F., Ouyang Y. F., Wang H. J., Zhang B. Urban-Rural Disparities in Energy Intake and Contribution of Fat and Animal Source Foods in Chinese Children Aged 4-17 Years // *Nutrients.* 2017. V. 9, № 5. pp. 9.

15. Ohta Y., Iwayama K., Suzuki H., Sakata S., Hayashi S., Iwashima Y., Takata A., Kawano Y. Salt intake and eating habits of school-aged children // *Hypertension Research.* 2016. V. 39, № 11. pp. 812-817.

16. Cotter J., Cotter M. J., Oliveira P., Cunha P., Polonia J. Salt intake in children 10-12 years old and its modification by active working

practices in a school garden // Journal of Hypertension. 2013. V. 31, № 10. pp. 1966-1971.

17. *Borrmann A., Mensink G. B. M., Kiggs Study G.* Fruit and vegetable consumption by children and adolescents in Germany // Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz. 2015. V. 58, № 9. pp. 1005-1014.

18. *Storey M., Anderson P.* Income and race/ethnicity influence dietary fiber intake and vegetable consumption // Nutrition Research. 2014. V. 34, № 10. pp. 844-850.

19. *Chu Y. L., Farmer A., Fung C., Kuhle S., Veugelaers P.* Fruit and Vegetable Preferences and Intake Among Children in Alberta // Canadian

Journal of Dietetic Practice and Research. 2013. V. 74, № 1. pp. 21-27.

20. *Whitrow M.J., Moran L., Davies M.J., Collins C.E., Burrows T.L., Edwards S., Moore V.M.* Core food intakes of Australian children aged 9-10 years: nutrients, daily servings and diet quality in a community cross-sectional sample // Journal of Human Nutrition and Dietetics. 2016. V. 29, № 4. pp. 449-457.

21. *Ferreira N. L., Claro R. M., Lopes A. C. S.* Consumption of sugar-rich food products among Brazilian students: National School Health Survey (PeNSE 2012) // Cadernos De Saude Publica. – 2015. V. 31, № 12. pp. 2493-2504.

Контактная информация:

Оспанова Айнур Смагуловна - докторант 3-го года обучения по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071411 г. Семей, ул. Галето 51-93

E-mail: ainur-85@mail.ru

Телефон: +77751768116

Получена: 6 августа 2017 / Принята: 22 августа 2017 / Опубликовано online: 30 августа 2017

УДК 616.24-614.876+577.21+616-092.4

ЭКСПРЕССИЯ АКВАПОРИНОВ 1 И 5 В ЛЕГКИХ КРЫС ПОСЛЕ ВНУТРЕННЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ РАДИОАКТИВНЫМ ПОРОШКОМ $^{56}\text{MnO}_2$

Ынкар О. Кайрханова¹, <http://orcid.org/0000-0001-9533-1723>

Нарики Фуджимото², <http://orcid.org/0000-0002-8570-4001>

Найля Ж. Чайжунусова¹, <http://orcid.org/0000-0002-6660-7118>

Масахару Хоши², <http://orcid.org/0000-0001-6978-0883>

Валерий Ф. Степаненко³, <http://orcid.org/0000-0002-3541-0515>

¹ Государственный Медицинский Университет города Семей, г. Семей, Казахстан;

² Университет Хиросимы, г. Хиросима, Япония.

³ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация;

Введение. Радионуклид ^{56}Mn ($T_{1/2} = 2,58$ час) является одним из доминирующих гамма- и бета-излучателей в начальный период после нейтронной активации почвы и элементов зданий, поднявшихся в воздух в виде пыли после ядерных взрывов. С целью моделирования экспозиции пылевидными микрочастицами $^{56}\text{MnO}_2$, были проведены эксперименты при воздействии на экспериментальных крыс диспергированным порошком $^{56}\text{MnO}_2$, полученным в результате нейтронной активации стабильных атомов Mn на ядерном реакторе.

Цель. Изучить влияние воздействия диспергированным $^{56}\text{MnO}_2$ на экспрессию генов в легких крыс.

Материалы и методы. Дизайн исследования: экспериментальный. В экспериментах были использованы крысы-самцы линии Вистар в возрасте 10 недель, масса которых составляла 220 – 330 г. Всего было использовано 58 животных. Крысы были разделены на 5 групп: $^{56}\text{MnO}_2$ (0,05 Гр), $^{56}\text{MnO}_2$ (0,11 Гр), MnO_2 , ^{60}Co и контроль. По 3 крысы каждой группы было умерщвлено и исследовано на 3, 14 и 60 сутки после воздействия. Статистический анализ. Все значения выражены в виде средних величин \pm стандартная ошибка (S.E.). Использовали t-критерий Стьюдента для сравнения между экспонированными и контрольными группами. Было принято считать достоверными изменения экспрессии генов по сравнению с контролем при $p < 0,01$ или $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что после воздействия диспергированным ^{56}Mn при дозе внутреннего облучения легких 0,05 Гр и 0,11 Гр, экспрессия гена AQP1 была увеличена только на 3-и сутки, а экспрессия гена AQP5 была увеличена на третьи, 14-е и 60-е сутки после воздействия. Интересно отметить, что внешнее ^{60}Co гамма-облучение в дозе 2 Гр не изменяет экспрессию этих генов по сравнению с контролем, за исключением кратковременного (на третьи сутки) повышения экспрессии гена AQP5.

Выводы. Все это позволяет предположить, что воздействие распыленными микрочастицами $^{56}\text{MnO}_2$, даже при малых средних дозах внутреннего облучения легких (0,11 Гр), оказывает весьма значительное биологическое воздействие на этот орган, о чем свидетельствует изменение уровней экспрессии генов AQP5 в течение весьма длительного периода времени – по сравнению с внешним гамма-облучением ^{60}Co в существенно больших дозах (2 Гр). Воздействие диспергированным нерадиоактивным MnO_2 не привело к изменению экспрессии изучаемых генов по сравнению с контролем.

Ключевые слова: Марганец-56, радиационно-индуцированные повреждения легких, внутреннее облучение, крысы, атомные бомбардировки.

Данное исследование проводилось в рамках Научно-исследовательской работы Государственного медицинского университета г. Семей «Беспрецедентное мультицентровое экспериментальное исследование влияния ионизирующего излучения на живой организм с использованием ядерного реактора», номер государственной регистрации 0115PK03153.

Summary

**THE EXPRESSION OF AQUAPORINS 1 AND 5
IN RAT LUNG AFTER INTERNAL EXPOSE
TO RADIOACTIVE ⁵⁶MnO₂ POWDER****Ynkar O. Kairkhanova**¹, <http://orcid.org/0000-0001-9533-1723>**Nariaki Fujimoto**², <http://orcid.org/0000-0002-8570-4001>**Nailya Zh. Chaizhunusova**¹, <http://orcid.org/0000-0002-6660-7118>**Masaharu Hoshi**², <http://orcid.org/0000-0001-6978-0883>**Valerij F. Stepanenko**³, <http://orcid.org/0000-0002-3541-0515>¹ Semey State Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan;² Hiroshima University, Hiroshima Japan;³ A. Tsyb Medical Research Radiological Center (MRRC) – National Medical Research Radiological Center Ministry of Health of Russian Federation, Obninsk, Russian Federation.

Introduction: The radionuclide ⁵⁶Mn (T_{1/2}=2.58 hours) is one of the dominant beta- and gamma-emitters within few hours after the neutron irradiation of soil dust following nuclear explosion in atmosphere. The effects of exposure to residual radioactivity from nuclear explosions are the subject of discussions and research of the consequences of nuclear tests and the atomic bombing. In order to simulate the exposure of ⁵⁶MnO₂ pulverized microparticles, experiments were carried out when the experimental rats were exposed to ⁵⁶MnO₂ dispersed powder obtained as a result of neutron activation of stable Mn atoms on a nuclear reactor.

Aim: To study the effect of dispersed ⁵⁶MnO₂ on the expression of genes in rat lung.

Materials and methods: Study design: experimental. In the experiments were used ten week-old male Wistar rats, the mass of which was 220-330 g. A total of 58 animals were used. The rats were divided into 5 groups: ⁵⁶MnO₂ (0.05 Gy), ⁵⁶MnO₂ (0.11 Gy), MnO₂, ⁶⁰Co and control. Animals were examined on days 3, 14 and 60 after exposure. Statistical analysis. All values are presented as mean ± standard error (SEM). Student's *t*-test was performed to compare between the control and the radiation- exposed groups. Indicate significantly different from each control level by *p*<0.01 and *p*<0.05.

Results: On day 3 after ⁵⁶Mn exposure, the expression of aquaporin 1 (AQP1) increased. These changes were persistent even on day 14 or day 60 in case of AQP5 expression. Interestingly, external ⁶⁰Co gamma-irradiation at a dose of 2 Gy did not change the expression of these genes (with excluding of slightly increased AQP5 gene expression on 3rd day after irradiation). Our data suggest that internal exposure to ⁵⁶MnO₂, even at low doses, has a significant biological impact on the lungs altering the gene expression levels for a prolonged period of time, when it is compared with the effects of external radiation.

Conclusions. All this suggests that the effect of ⁵⁶MnO₂ sprayed microparticles, even with small average doses of internal light irradiation (0.11 Gy), has a very significant biological effect on this organ, as evidenced by a change in the expression levels of AQP5 genes over a very long period of time - in comparison with the external gamma irradiation of ⁶⁰Co in substantially higher doses (2 Gy). Exposure to dispersed non-radioactive MnO₂ did not result in a change in the expression of the studied genes compared to the control.

Key words: *Manganese-56, radiation induced lung injury, internal radiation exposure, rats, A-bombing.*

Данное исследование проводилось в рамках Научно-исследовательской работы Государственного медицинского университета г. Семей «Беспрецедентное мультицентровое экспериментальное исследование влияния ионизирующего излучения на живой организм с использованием ядерного реактора», номер государственной регистрации 0115PK03153.

Түйіндеме

⁵⁶MnO₂ РАДИОБЕЛСЕНДІ ҰНТАҒЫМЕН ІШКІ ӘСЕР ЕТУДЕН КЕЙІН ЕГЕУҚҰЙРЫҚТАР ӨКПЕСІНДЕГІ АКВАПОРИН 1 МЕН 2 ЭКСПРЕССИЯСЫ

Ынкар О. Кайрханова¹, <http://orcid.org/0000-0001-9533-1723>**Нарики Фуджимото**², <http://orcid.org/0000-0002-8570-4001>**Найля Ж. Чайжунусова**¹, <http://orcid.org/0000-0002-6660-7118>**Масахару Хоши**², <http://orcid.org/0000-0001-6978-0883>**Валерий Ф. Степаненко**³, <http://orcid.org/0000-0002-3541-0515>¹ Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті, Семей қ., Қазақстан;² Хиросима Университеті, Хиросима қ., Жапония;³ Ресей Федерациясының Денсаулық сақтау Министрлігінің «Ұлттық медициналық радиологиялық зерттеу орталығы» Федералды мемлекеттік бюджет мекемесінің филиалы А.Ф. Цыбы атындағы медициналық радиологиялық ғылыми орталығы, Обнинск қ., Ресей Федерациясы.

Кіріспе: Радионуклид ⁵⁶Mn ($T_{1/2} = 2,58$ сағ) ядролық жарылыстар кезінде көтерілген топырақ шаңы бөлшектерінің нейтрондық белсендендірілуінен кейінгі алғашқы сағаттардағы негізгі нейтронды –белсендендірілген бета- және гамма сәулелендіргіштердің бірі болып табылады. ⁵⁶MnO₂ шаң тәрізді микробөлшектерімен экспозицияны моделдеу мақсатында атом реакторында Mn тұрақты атомдарының нейтронды белсендендірілуі нәтижесінде алынған ⁵⁶MnO₂ диспергирленген ұнтағымен эксперименталды жануарларға әсер етумен тәжірибелер жүргізілді.

Мақсаты. Диспергирленген ⁵⁶MnO₂ ұнтағының егеуқұйрықтардың өкпедегі гендер экспрессиясына әсерін зерттеу.

Материалдар мен әдістер. Зерттеу дизайны: эксперименталды. Қойылған мақсатқа жету үшін салмағы 220-230 г болатын, 10 апталық ақ зертханалық «Wistar» тұқымының 58 егеуқұйрықтарына эксперимент жүргізілді. Егеуқұйрықтар 5 топқа бөлінді: ⁵⁶MnO₂ (0,05 Гр), ⁵⁶MnO₂ (0,11 Гр), MnO₂, ⁶⁰Co және бақылау. Зерттеу 3, 14 және 60 күндері жүргізілді. Статистикалық талдау. Барлық мәндер орташа шама ± стандартты қате (S.E.) түрінде көрсетілген. Экспонирленген және бақылау топтарын салыстыру үшін Стьюденттің t-критерийі қолданылды. Бақылау тобымен салыстырғанда гендер экспрессиясының өзгерісі сенімді болып $p < 0,01$ немесе $p < 0,05$ болған жағдайда статистикалық мәнді деп саналды.

Нәтижелері. Диспергирленген Ішкі сәулелену дозасы 0,05 және 0,11 Гр болатын ⁵⁶MnO₂ ұнтағымен әсер еткеннен кейін AQP1 генінің экспрессиясы алғашқы 3 тәулікте жоғарлады, ал AQP5 генінің экспрессиясы 3, 14 және 60 тәуліктерде де жоғары болды. Ал сыртқы 2 Гр дозадағы ⁶⁰Co гамма сәулелену бақылау тобымен салыстырғанда бұл гендердің экспрессиясын өзгертпейді. Тек 3-ші тәулікте AQP5 гені экспрессиясы қысқа мерзімге жоғарлады.

Қорытынды. Эксперимент нәтижесі бойынша ⁵⁶MnO₂ микробөлшектерімен әсер ету, тіпті өкпенің аз дозада (0,11 Гр), ішкі сәулеленуі бұл мүшеге біршама биологиялық әсер көрсететіні анықталды. Оған жоғары дозадағы (2 Гр) ⁶⁰Co гамма сәулеленумен салыстырғанда ⁵⁶Mn микробөлшектерімен әсер ету тобындағы егеуқұйрықтар өкпесінің AQP5 гендер экспрессиясы деңгейінің ұзақ уақыт бойы өзгеруі дәлел болды.

Негізгі сөздер: Марганец-56, радиационды-индуцирленген өкпе зақымданулары, ішкі сәулелену, егеуқұйрықтар, атомдық жарылыстар.

Данное исследование проводилось в рамках Научно-исследовательской работы Государственного медицинского университета г. Семей «Беспрецедентное мультицентровое экспериментальное исследование влияния ионизирующего излучения на живой организм с использованием ядерного реактора», номер государственной регистрации 0115PK03153.

Библиографическая ссылка:

Кайрханова Ы.О., Фуджимото Н., Чайжунусова Н.Ж., Хоши М., Степаненко В.Ф. Экспрессия аквапоринов 1 и 5 в легких крыс после внутреннего воздействия радиоактивным порошком $^{56}\text{MnO}_2$ // Наука и Здравоохранение. 2017. №3. С. 50-62.

Kairkhanova Y.O., Fujimoto N., Chaizhunusova N.Zh., Hoshi M., Stepanenko V.F. The expression of aquaporins 1 and 5 in rat lung after internal expose to radioactive $^{56}\text{MnO}_2$ powder. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 3, pp. 50-62.

Кайрханова Ы.О., Фуджимото Н., Чайжунусова Н.Ж., Хоши М., Степаненко В.Ф. $^{56}\text{MnO}_2$ радиобелсенді ұнтағымен ішкі әсер етуден кейін егеуқұйрықтар өкпесіндегі аквапорин 1 мен 2 экспрессиясы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №4. Б. 50-62.

Введение

Как известно, ^{56}Mn ($T_{1/2} = 2,58$ час) излучает гамма-кванты и бета частицы, являясь одним из основных радиоизотопов, потенциально способствующих радиационному облучению пострадавших людей, в результате взрыва атомной бомбы в Хиросиме в 1945 году, в добавок к первоначальному излучению [20, 9].

С целью моделирования экспозиции пылевидными микрочастицами ^{56}Mn , были проведены эксперименты при воздействии на экспериментальных крыс диспергированным порошком $^{56}\text{MnO}_2$, полученным в результате нейтронной активации стабильных атомов Mn на ядерном реакторе. Оценки средних (на орган) доз внутреннего облучения экспериментальных крыс линии Вистар при воздействии диспергированным порошком $^{56}\text{MnO}_2$ были проведены нами ранее [18]. Показано, что самая большая доза внутреннего облучения от $^{56}\text{MnO}_2$ была в органах ЖКТ, а кожа и легкие были облучены в меньших дозах [18]. В тонком кишечнике было обнаружено повышение митоза в криптах кишечника [16], но это не было неожиданным, так как доза облучения составляла около 1,3 Гр [18]. Весьма интересно отметить, что в легких произошли весьма значительные патологические изменения, в том числе очаговые кровоизлияния и эмфизема [16], хотя средняя (по органу) доза внутреннего облучения была относительно малой (0,11 Гр) [18].

Известно, что гамма-облучение большими дозами области легких лабораторных животных может вызвать "радиационный пневмонит", а в последующем может развиваться фиброз легких, что отмечено также

и при облучении человека [2, 23]. Исследования на крысах показали, что облучение в дозе 20 Гр не вызывает гистологических изменения в ткани легких в краткие сроки после радиационного воздействия, хотя через два месяца после облучения были отмечены очаговые экссудативные повреждения, а на шестом месяце - фиброз легких [22, 6].

В работах зарубежных ученых [3, 11] особое внимание было уделено изучению биологической реакции на воздействие ионизирующего излучения при лучевой терапии. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что изменения в экспрессии водных каналов молекул-аквапорин-1 (AQP) и аквапорин-5, играют определенную роль в развитии радиационно-индуцированного повреждения легких [19].

Целью данной работы является представить результаты исследований изменения экспрессии генов мРНК AQP1 и AQP5 в ткани легких экспериментальных крыс после воздействия диспергированным $^{56}\text{MnO}_2$.

Материалы и методы

Дизайн исследования – экспериментальный. Исследования проведены в тех же условиях экспозиции $^{56}\text{MnO}_2$, что представлены в работах [18, 16] при средних (по органу) дозах внутреннего облучения легких 0,05 Гр и 0,11 Гр [18]. Для сравнения аналогичные исследования проведены при внешнем облучении ^{60}Co и при воздействии диспергированным не радиоактивным порошком MnO_2 , а также в контрольной группе (без экспозиции радиоактивным и стабильным MnO_2 и без облучения).

Экспериментальные животные

Данное исследование проводилось в рамках Научно-исследовательской работы Государственного медицинского университета г. Семей «Беспрецедентное мультицентровое экспериментальное исследование влияния ионизирующего излучения на живой организм с использованием ядерного реактора», номер государственной регистрации 0115PK03153.

В исследование были включены десятидневные крысы-самцы линии Вистар, приобретенные в Казахском Научном центре карантинных и зоонозных заболеваний, Алматы, Казахстан. Эксперимент был рассмотрен и утверждён Этическим комитетом Государственного медицинского университета г. Семей, Казахстан (Протокол № 5 от 16.04.2014 г.), в соответствии с Директивой Европейского парламента по защите животных, используемых для научных целей [5, 1]. Всего было использовано 58 животных. Животных содержали со свободным доступом к основной диете и водопроводной воде. Экспериментальные животные были разделены на пять групп:

1. Воздействие распыленным порошком $^{56}\text{MnO}_2$ – средняя (на орган) доза внутреннего облучения 0,05 Гр;
2. Воздействие распыленным порошком $^{56}\text{MnO}_2$ – средняя (на орган) доза внутреннего облучения 0,11 Гр;
3. Облучение ^{60}Co – доза внешнего облучения всего тела 2 Гр;
4. Воздействие распыленным порошком с нерадиоактивным MnO_2 ;
5. Контрольная группа (без экспозиции радиоактивным и стабильным Mn и без облучения);

Для изучения динамики изменения экспрессии генов животные из всех групп (включая контрольную группу) подвергались эвтаназии (внутрибрюшинное введение большой дозы кетамина) в различные сроки после облучения - на 3, 14 и 60 сутки после воздействия радиоактивным и нерадиоактивным порошком MnO_2 , или же после гамма-облучения.

Для выделения РНК образцы ткани легкого были сохранены в «RNA-Save solution» (Biological Industries, Кромвель, СТ, США).

Методика облучения и дозиметрия внутреннего облучения органов крыс

Методика облучения с использованием нейтронно-активированного $^{56}\text{MnO}_2$ и оценки дозы внутреннего облучения, а также результаты оценок доз подробно представлены в работах, опубликованных ранее [18, 1].

Вкратце, $^{56}\text{MnO}_2$ был получен путем нейтронной активации 100 мг порошка MnO_2 с использованием ядерного реактора Байкал-1 в Национальном ядерном центре, г.Курчатов, Казахстан. Флюенс тепловых нейтронов составлял 8×10^{14} н/см² и $1,6 \times 10^{15}$ н/см² (для двух вариантов облучения – с более высокой и более низкой активностями ^{56}Mn , соответственно). Через 6 мин после окончания нейтронной активации была начата экспозиция экспериментальных животных порошком ^{56}Mn . Активированный порошок ($^{56}\text{MnO}_2$) распыляли в специальных боксах, содержащий по шесть крыс в каждом. Через 1 час все крысы были перемещены в «чистые» боксы.

Поглощенные дозы внутреннего бета- и гамма-облучения органов, тканей и всего тела определяли на основе данных измерения удельной активности ^{56}Mn в органах и тканях животных в различные сроки после облучения, с использованием результатов стохастического моделирования взаимодействия ионизирующего излучения с веществом (метод Монте-Карло, версия MCNP-4C) и с применением математического фантома экспериментальной крысы [18, 1]. Средние (на орган) дозы внутреннего облучения в легких составили $0,051 \pm 0,011$ Гр и $0,11 \pm 0,023$ Гр, - в первой ^{56}Mn и во второй группе ^{56}Mn , соответственно. Дозы внутреннего облучения всего тела составили $0,09 \pm 0,026$ и $0,14 \pm 0,03$ Гр, соответственно.

Гамма-облучение источником ^{60}Co в дозе 2 Гр на все тело (мощность дозы 2,6 Гр/мин) проводили с использованием чешского радиотерапевтического устройства «Teragam K-2 unit» (UJP Praha, Praha-Zbraslav, Чехия). Во время экспозиции животных помещали в специально сконструированные боксы из органического стекла с отдельными отсеками для каждой крысы. Облучение проводили с верхней (в дозе 1 Гр) и нижней (в дозе 1 Гр) поверхности бокса. Для измерения дозы от облучения ^{60}Co использовали радиофотолюминесцентные стеклянные дозиметры GD-302M (Chiyoda Technol Co., Токио, Япония).

Определение экспрессии генов мРНК с помощью количественного ОТ–ПЦР метода

Данное исследование проводилось в рамках Научно-исследовательской работы Государственного медицинского университета г. Семей «Беспрецедентное мультицентровое экспериментальное исследование влияния ионизирующего излучения на живой организм с использованием ядерного реактора», номер государственной регистрации 0115PK03153.

(метод полимеразной цепной реакции с этапом обратной транскрипции)

Из образцов ткани легких, хранящегося в «RNA Save solution» с использованием «Изогена II» (Nippon Gene Co., Токио, Япония) была выделена общая РНК (матричная, рибосомная и информационная). Первую цепь кДНК синтезировали путем инкубирования 2 мкг общего РНК с 200 U M-MLV обратной транскриптазы (Invitrogen/Life Technologies Co., Карлсбад, Калифорния, США) с 100 пмоль олиго-дТ(24) праймера. С помощью количественного ПЦР прибора (StepOnePlus (Applied Biosystems/Life Technologies Co.) проводили измерения кДНК с использованием KAPA SYBR Fast qPCR Kit (Kapa Biosystems,

Inc., Woburn, MA, USA). Для каждой мРНК (таблица 1) был предназначен конкретный набор праймеров (таблица 1).

До количественного анализа полученные ПЦР продукты разделялись и очищались с помощью гель-электрофореза. С использованием капиллярного ДНК секвенсора подтверждалась последовательность ДНК (310 Genetic Analyzer; Applied Biosystems/Life Technologies Co.). Условия ПЦР: начальная стадия денатурации 30 с последующими 40 циклами по 5 с при температуре 95°C и 35 с при 60°C. Измеренные уровни мРНК нормализованы со ссылкой на уровни бета-актина мРНК [7].

Таблица 1.

Праймеры, использованные при анализе количественным методом ОТ-ПЦР (количественный метод Полимеразной Цепной Реакции с этапом Обратной Транскрипции).

Гены	Уникальный идентификатор записи последовательности в GenBank	Последовательности выбранных праймеров (5' -> 3')	
		Прямая	Обратная
AQ1	NM_012778	CCACTGGAGAGAAACCAGACG	CTGAGCAGAAGCCCCAGTGT
AQ5	NM_012779	AGGCATCCTGTACTGGCTGG	GAGGAGAAGATGCAGAGGGCT

Статистический анализ

Все значения выражены в виде средних величин ± стандартная ошибка (S.E.). Использовали t-критерий Стьюдента для сравнения между экспонированными и контрольными группами. Было принято считать достоверными изменения экспрессии генов по сравнению с контролем при p <0,01 или p <0,05.

Результаты

Изменения веса легких.

Относительный вес легких на 3, 14 и 60 сутки после воздействия диспергированным ⁵⁶MnO₂ в дозе 0,05 и 0,11 Гр, ⁶⁰Co гамма-

облучения в дозе 2 Гр и после воздействия диспергированным MnO₂ в сравнении с контролем приведены в таблице 2. Не было существенных различий в относительном весе легких крыс после воздействия диспергированным MnO₂, ⁶⁰Co гамма-облучением и в контрольных группах в каждые исследуемые сроки, хотя относительный вес легких уменьшался по мере роста крыс. Однако, в группах ⁵⁶MnO₂ относительный вес легких был значительно выше по сравнению с контрольной группой, но на 60-й день данные вернулись к контрольным значениям.

Данное исследование проводилось в рамках Научно-исследовательской работы Государственного медицинского университета г. Семей «Беспрецедентное мультицентровое экспериментальное исследование влияния ионизирующего излучения на живой организм с использованием ядерного реактора», номер государственной регистрации 0115РК03153.

Таблица 2.

Относительный вес легких у крыс, после воздействия диспергированным $^{56}\text{MnO}_2$ в дозе 0,05 и 0,11 Гр, гамма-облучения ^{60}Co и после воздействия диспергированным MnO_2 по сравнению с контролем.

Группа	Период исследования		
	3 день	14 день	60 день
$^{56}\text{MnO}_2$ – средняя (на орган) доза внутреннего облучения 0,05 Гр	4,8±0,65	6,9±0,51*	4,6±0,83
$^{56}\text{MnO}_2$ – средняя (на орган) доза внутреннего облучения 0,11 Гр	5,5±0,59	6,7±0,09**	4,5±0,36
^{60}Co гамма-облучения	5,1±0,32	4,8±0,39	4,7±0,59
Нерадиоактивный MnO_2	4,8±0,33	4,2±0,22	4,6±1,16
Контрольная группа	5,5±0,62	4,7±0,21	3,8±0,40

Каждое значение показывает относительную массу легкого (г / кг массы тела, среднее ± стандартная ошибка) и * указывает на значительное отличие каждой группы по сравнению с контролем, $p < 0,05$ (*) и $p < 0,01$ (**).

Экспрессия генов мРНК в легких.

Изменения в экспрессии AQP1 и AQP5 в легких на 3, 14 и 60 сутки после воздействия диспергированным $^{56}\text{MnO}_2$, гамма-облучения ^{60}Co и после воздействия диспергированным MnO_2 по сравнению с контролем приведены в таблицах 3-6.

а) При экспозиции диспергированным $^{56}\text{MnO}_2$ при дозе внутреннего облучения легких 0,05 Гр и 0,11 Гр получены следующие результаты:

- Экспрессия гена AQP1 по сравнению с контролем была увеличена на третьи сутки после воздействия при дозе внутреннего облучения легких 0,05 Гр ($p < 0,01$) и дозе 0,11 Гр ($p < 0,05$).

- Установлено стойкое увеличение экспрессии гена AQP5 по сравнению с контролем - в период от трех до 60-и суток после воздействия при дозах внутреннего облучения легких 0,05 Гр и 0,11 Гр ($p < 0,01$ и $p < 0,05$).

б) Далее следует отметить, что внешнее гамма-облучение (^{60}Co) в дозе 2 Гр на все тело не изменило экспрессию исследуемых генов по сравнению с контролем, за исключением кратковременного (на третьи сутки) повышения экспрессии гена AQP5 ($p < 0,05$). В группе с экспозицией нерадиоактивным диспергированным MnO_2 , экспрессии каждого исследуемого гена не отличались достоверно от контроля во все сроки наблюдения.

Таблица 3.

Изменение уровней экспрессии мРНК генов AQP1 и AQP5 в различные сроки после воздействия диспергированным радиоактивным порошком $^{56}\text{MnO}_2$ при дозе внутреннего облучения легких 0,05 Гр по сравнению с контролем.

Экспозиция диспергированным радиоактивным порошком $^{56}\text{MnO}_2$ при дозе внутреннего облучения легких 0,05 Гр и контроль *)	Гены	Уровень экспрессии мРНК генов (fg/100pg βact) в зависимости от периода времени после окончания воздействия		
		Через 3 суток	Через 14 суток	Через 60 суток
Экспозиция	AQ1	0,40±0,04**	0,46±0,04	0,47±0,10
Контроль		0,21±0,02	0,36±0,07	0,30±0,11
Экспозиция	AQ5	5,41±0,06*	5,82±0,89*	5,03±0,38**
Контроль		2,61±0,55	3,49±0,17	3,08±0,30

Данное исследование проводилось в рамках Научно-исследовательской работы Государственного медицинского университета г. Семей «Беспрецедентное мультицентровое экспериментальное исследование влияния ионизирующего излучения на живой организм с использованием ядерного реактора», номер государственной регистрации 0115РК03153.

Таблица 4.

Изменение уровней экспрессии мРНК генов AQP1 и AQP5 в различные сроки после воздействия диспергированным радиоактивным порошком ⁵⁶MnO₂ при дозе внутреннего облучения легких 0.11 Гр по сравнению с контролем.

Экспозиция диспергированным радиоактивным порошком ⁵⁶ MnO ₂ при дозе внутреннего облучения легких 0.11 Гр и контроль *)	Гены	Уровень экспрессии мРНК генов (fg/100pg βact) в зависимости от периода времени после окончания воздействия		
		Через 3 суток	Через 14 суток	Через 60 суток
Экспозиция	AQ1	<u>0,42±0,14*</u>	0,31±0,10	0,23±0,04
Контроль		0,21±0,02	0,36±0,07	0,30±0,11
Экспозиция	AQ5	<u>5,24±0,98*</u>	<u>4,44±0,32*</u>	<u>4,32±0,57*</u>
Контроль		2,61±0,55	3,49±0,17	3,08±0,30

Таблица 5.

Изменение уровней экспрессии мРНК генов AQP1 и AQP5 в различные сроки после гамма-облучения ⁶⁰Co при дозе на все тело 2 Гр по сравнению с контролем.

Внешнее гамма-облучение ⁶⁰ Co при дозе на все тело 2Гр и контроль *)	Гены	Уровень экспрессии мРНК генов (fg/100pg βact) в зависимости от периода времени после окончания воздействия		
		Через 3 суток	Через 14 суток	Через 60 суток
Облучение	AQ1	0,37±0,11	0,34±0,04	0,32±0,09
Контроль		0,21±0,02	0,36±0,07	0,30±0,11
Облучение	AQ5	<u>3,85±0,25*</u>	4,12±0,22	3,41±0,18
Контроль		2,61±0,55	3,49±0,17	3,08±0,30

Таблица 6.

Изменение уровней экспрессии мРНК генов AQP1 и AQP5 в различные сроки после воздействия диспергированным нерадиоактивным порошком MnO₂ по сравнению с контролем.

Экспозиция диспергированным нерадиоактивным порошком MnO ₂ и контроль *)	Гены	Уровень экспрессии мРНК генов (fg/100pg βact) в зависимости от периода времени после окончания воздействия		
		Через 3 суток	Через 14 суток	Через 60 суток
Экспозиция	AQ1	0,19±0,03	0,38±0,06	0,27±0,06
Контроль		0,21±0,02	0,36±0,07	0,30±0,11
Экспозиция	AQ5	1,85±0,06	3,02±0,18	2,51±0,32
Контроль		2,61±0,55	3,49±0,17	3,08±0,30

*)**)Примечания к таблицам 2-5: подчеркиванием и жирным текстом выделены показатели экспрессии исследованных генов, которые признаны достоверными по сравнению с контролем (* – p < 0,05; **) - p < 0,01).

Обсуждение

В настоящей работе были исследованы эффекты воздействия диспергированным порошком ⁵⁶MnO₂ на экспрессию мРНК генов

AQP1 и AQP5, которые, предположительно, на молекулярном уровне связаны с начальными этапами развития радиационно-индуцированных последствий. Установлено

Данное исследование проводилось в рамках Научно-исследовательской работы Государственного медицинского университета г. Семей «Беспрецедентное мультицентровое экспериментальное исследование влияния ионизирующего излучения на живой организм с использованием ядерного реактора», номер государственной регистрации 0115РК03153.

стойкое увеличение экспрессии гена AQP5 по сравнению с контролем - в период от трех до 60-и суток после воздействия при дозах внутреннего облучения легких 0,05 Гр и 0,11 Гр. Между тем, в группе с внешним гамма-облучением ^{60}Co в дозе 2 Гр на все тело изменений экспрессии исследованных генов не отмечено по сравнению с контролем, за исключением кратковременного (на третьи сутки) повышения экспрессии гена AQP5. В группе с экспозицией нерадиоактивным диспергированным MnO_2 , экспрессии каждого исследуемого гена не отличались достоверно от контроля на всех сроках наблюдения.

Ранее нами также было сообщено о наличии патологических изменений в тонком кишечнике и легких у крыс линии Вистар после воздействия диспергированным порошком $^{56}\text{MnO}_2$ по сравнению с внешним гамма-облучением ^{60}Co в дозе 2 Гр на все тело [16]. При этом число митотических клеток в тонком кишечнике увеличилось уже на 3-й день после воздействия $^{56}\text{MnO}_2$, что неудивительно, так как поглощенная доза внутреннего облучения в тонком кишечнике составляла 1,3 Гр.

Эти данные свидетельствуют о том, что внутреннее облучение после воздействия распыленным порошком $^{56}\text{MnO}_2$ вызывает более существенные биологические эффекты в ткани легких по сравнению с внешним облучением.

Что касается данных литературы, то известно, что облучение лабораторных животных в больших дозах может вызвать "радиационный пневмонит" с последующим развитием фиброза легких, что прослеживается также и у человека [6, 12]. Так как лучевые повреждения легких являются основным дозоограничивающим фактором при лучевой терапии области грудной клетки, то этот вопрос был достаточно широко исследован [11, 4], хотя все еще остаются актуальными вопросы, относящиеся к изучению молекулярных механизмов, обуславливающих эти эффекты [10, 13, 17, 21 20-23]. Следует отметить также исследования по изучению влияния

внутреннего корпускулярного облучения легких лабораторных животных такими радионуклидами как ^{144}Ce , ^{147}Pm , ^{144}Ce и ^{90}Sr [8, 14, 15, 24-26]. Однако эти исследования были ориентированы только на смертность от радиационного пневмонита и фиброза или случаев канцерогенеза легких [8, 14, 15, 24-26].

В облученных легких отмечалась экспрессия генов AQP5 - семейство водно-селективных каналов. Функцию облегчения плазменной проницаемости мембраны для воды и движение жидкости обеспечивает выраженные по всему телу - AQP5 [10]. В легком, AQP1 экспрессируется в эндотелии капилляров, а в альвеолярном эпителии AQP5, и они оба могут играть важную роль в физиологии и патологии легких [17]. Сообщалось, что у мышей экспрессия мРНК AQP1 и AQP5 в легких снижается через неделю после заражения аденовирусом [21]. В недавних литературных источниках отмечено, что через неделю после рентгеновского облучения грудной клетки в дозе 17 Гр у крыс уровень мРНК AQP1 снижается, а уровень мРНК AQP5 повышается [19]. Эти исследования предполагают, что изменения в экспрессии AQP1 и AQP5 участвуют в патогенезе легких, включая воспаление и эмфиземы. Наши данные также показали, что уровень мРНК AQP5 повысился после воздействия ^{56}Mn , и постоянно повышался до 60-х суток в обеих группах $^{56}\text{MnO}_2$. В группе ^{60}Co , уровень экспрессии AQP5 повышался на 14-е сутки, и вернулся к контрольному уровню на 60-е сутки. Значительное увеличение относительного веса легких на 14-й день может быть следствием увеличения экспрессии AQP5.

Таким образом, экспрессия мРНК AQP5 может быть чувствительным маркером, определяющим повреждения легких на молекулярном уровне, до появления патологических изменений.

Известно, что, ^{56}Mn излучает не только гамма-кванты, а также бета-частицы. Поэтому наличие бета-частиц может быть

Данное исследование проводилось в рамках Научно-исследовательской работы Государственного медицинского университета г. Семей «Беспрецедентное мультицентровое экспериментальное исследование влияния ионизирующего излучения на живой организм с использованием ядерного реактора», номер государственной регистрации 0115PK03153.

существенным фактором, который необходимо учитывать при интерпретации биологических эффектов при внутреннем облучении ^{56}Mn .

В настоящей работе изложены только первые результаты проведенных нами исследований. Необходимы дальнейшие исследования в определении механизмов экспрессии генов в тканях легких при внутреннем облучении диспергированным ^{56}Mn , а также дозиметрические исследования по выяснению роли бета-облучения на уровне микроструктур тканей легких. Действительно, включение отдельных микрочастиц ^{56}Mn или же кластеров этих частиц в ткань легких может вызвать большие уровни облучения в местах локализации микрочастиц с ^{56}Mn .

Заключение

В данной работе исследовали эффекты влияния диспергированного нейтронно-активированного порошка $^{56}\text{MnO}_2$ на экспрессию ряда мРНК генов в тканях легких у крыс линии Вистар в течение 60-и дней. Несмотря на то, что дозы внутреннего облучения легких были относительно низкими (не более 0,11 Гр), в экспрессии генов AQP5 наблюдались значимые и стойкие изменения по сравнению с контролем. Между тем, в группе с внешним гамма-облучением ^{60}Co в дозе 2 Гр на все тело изменений экспрессии всех исследованных генов не отмечено по сравнению с контролем, за исключением кратковременного (на третьи сутки) повышения экспрессии гена AQP5. В группе с экспозицией нерадиоактивным диспергированным MnO_2 , экспрессии каждого исследуемого гена достоверно не отличались от контроля на всех сроках наблюдения.

Эти данные свидетельствуют о том, что внутреннее облучение после воздействия распыленным порошком $^{56}\text{MnO}_2$ вызывает более существенные биологические эффекты в тканях легких по сравнению с внешним облучением.

Полученные данные могут быть полезными для оценки значимости облучения от радиоактивной пыли, попавшей внутрь организма ингаляционным путем, - для

понимания и объяснения эффектов атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, особенно у лиц, оказавшихся вблизи эпицентров взрывов вскоре после детонации ядерных зарядов, но не подвергшихся прямому гамма-нейтронному облучению в момент детонации. Аналогичное внимание следует уделять окружающей среде и населению, проживающему, как на территории бывшего Семипалатинского полигона, так и на других загрязнённых территориях нашей республики.

Соответствие этическим стандартам.

В процессе выполнения работы были соблюдены все международные, национальные и институциональные стандарты работы с экспериментальными животными, что изложено в тексте статьи.

Конфликт интересов.

Все авторы статьи, согласно их заявлениям, не имеют конфликта интересов.

Вклад авторов

Кайрханова Ы. – набор материала, обработка данных, написание статьи;

Нариаки Ф., Чайжунусова Н.Ж., Хоши М. – научное руководство при проведении эксперимента и при написании статьи.

Данное исследование проводилось в рамках Научно-исследовательской работы Государственного медицинского университета г. Семей «Беспрецедентное мультицентровое экспериментальное исследование влияния ионизирующего излучения на живой организм с использованием ядерного реактора», номер гос.регистрации 0115РК03153.

Литература:

1. Степаненко В.Ф., Рахымбеков Т.К., Каприн А.Д., и др. Облучение экспериментальных животных активированной нейтронами радиоактивной пылью: разработка и реализация метода – первые результаты международного многоцентрового исследования // Радиация и риск. 2016. Том 25. № 4, С. 111-122.

2. Coggle J.E., Lambert B.E., Moores S.R. Radiation effects in the lung // Environ. Health Persp. 1986. V. 70. P. 261-291.

Данное исследование проводилось в рамках Научно-исследовательской работы Государственного медицинского университета г. Семей «Беспрецедентное мультицентровое экспериментальное исследование влияния ионизирующего излучения на живой организм с использованием ядерного реактора», номер государственной регистрации 0115РК03153.

3. Dagle G.E., Sanders C.L. Radionuclide injury to the lung // *Environ. Health Persp.* 1984. V. 55. P. 129-137.
4. Ding N.H., Li J.J., Sun L.Q. Molecular mechanisms and treatment of radiation-induced lung fibrosis // *Curr. Drug Targets.* 2013. V. 14. P. 1347-1356.
5. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the Office on the protection of animals used for scientific purposes of 22 September 2010 // *Offic. J. of the Europ. Union.* 2010. L276. P. 33-79. 15.
6. Down J.D. The nature and relevance of late lung pathology following localised irradiation of the thorax in mice and rats // *Brit. J. Cancer Suppl.* 1986. V. 7. P. 330-332.
7. Fujimoto N., Suzuki T., Ohta S., Kitamura S. Identification of rat prostatic secreted proteins using mass spectrometric analysis and androgen-dependent mRNA expression // *J. Androl.* 2009. V. 30. P. 669-678.
8. Hahn F.F., Scott B., Lundgren D.L. Comparative stochastic effects of alpha, beta or x-irradiation of the lung of rats // *Health phys.* 2010. V. 99. P. 363-366.
9. Imanaka T., Endo S., Tanaka K., Shizuma K. Gamma-ray exposure from neutron-induced radionuclides in soil in Hiroshima and Nagasaki based on DS02 calculations // *Radiat. Environ. Bioph.* 2008. V. 47, N 3. P. 331-336.
10. King L.S., Agre P. Pathophysiology of the aquaporin water channels // *Ann. Rev. Physiol.* 1996. V. 58. P. 619-648.
11. Marks L.B., Yu X., Vujaskovic Z., Small W., Folz R., Anscher M.S. Radiation-induced lung injury // *Semin. Radiat. Oncol.* 2003. V. 13. P. 333-345.
12. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: Pulmonary function, prediction, and prevention // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. V. 63. P. 5-24.
13. Pohlers D., Brenmoehl J., Löffler I., Müller C.K., Leipner C., Schultze-Mosgau S., Stallmach A., Kinne R.W., Wolf G. TGF- β and fibrosis in different organs - molecular pathway imprints // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 2009. V. 1792. P. 746-756.
14. Scott B.R., Hahn F.F., Newton G.J., Snipes M.B., Damon E.G., Mauderly J.L., Boecker B.B., Gray D.H. Experimental studies of the early effects of inhaled beta-emitting radionuclides for nuclear accident risk assessment, Washinton, D.C.: U.S. 1987. Nuclear Regulatory Commission: NUREG/ CR-5067, LMF-117.
15. Scott B.R., Hahn F.F., Snipes M.B., Newton G.J., Eidson A.F., Mauderly J.L., Boecker B.B. Predicted and observed early effects of combined alpha and beta lung irradiation // *Health phys.* 1990. V. 59. P. 791-805.
16. Shichijo K., Fujimoto N., Uzbekov D., Kairkhanova Y., Saimova A., Chaizhunusova N., Sayakenov N., Shabdarbaeva D., Aukenov N., Azimkhanov A., Kolbayenkov A., Mussazhanova A., Niino D., Nakashima M., Zhumadilov K., Stepanenko V., Tomonaga M., Rakhypbekov T., Hoshi M. Internal exposure to neutron-activated ^{56}Mn dioxide powder in Wistar rats – Part 2: Pathological effects // *Radiation and Environmental Biophysics.* 2017. V. 56, N 1. P. 55-61.
17. Song Y., Fukuda N., Bai C., Ma T., Matthay Ma., Verkman A.S. Role of aquaporins in alveolar fluid clearance in neonatal and adult lung, and in oedema formation following acute lung injury: studies in transgenic aquaporin null mice // *J. physiol.* 2000. V. 525. P. 771-779.
18. Stepanenko V., Rakhypbekov T., Otani K., Endo S., Satoh K., Kawano N., Shichijo K., Nakashima M., Takatsuji T., Sakaguchi A., Kato H., Onda Y., Fujimoto N., Toyoda S., Sato H., Dyussupov A., Chaizhunusova N., Sayakenov N., Uzbekov D., Saimova A., Shabdarbaeva D., Skakov M., Vurim A., Gnyrya V., Azimkhanov A., Kolbayenkov A., Zhumadilov K., Kairikhanova Y., Kaprin A., Galkin V., Ivanov S., Kolyzhenkov T., Petukhov A., Yaskova E., Belukha I., Khailov A., Skvortsov V., Ivannikov A., Akhmedova U., Bogacheva V., Hoshi M. Internal exposure to neutron-activated ^{56}Mn dioxide powder in Wistar rats – Part 1: Dosimetry // *Radiat. Environ. Biophys.* 2017. V. 56, N 1. P. 47-54.
19. Sun C.Y., Zhao Y.X., Zhong W., Liu D.W., Chen Y.Z., Qin L.L., Bai L., Liu D. The

Данное исследование проводилось в рамках Научно-исследовательской работы Государственного медицинского университета г. Семей «Беспрецедентное мультицентровое экспериментальное исследование влияния ионизирующего излучения на живой организм с использованием ядерного реактора», номер государственной регистрации 0115PK03153.

expression of aquaporins 1 and 5 in rat lung after thoracic irradiation // *J. Radiat. Res.* 2014. V. 55. P. 683-689.

20. Tanaka K., Endo S., Imanaka T., Shizuma K., Hasai H., Hoshi M. Skin dose from neutron-activated soil for early entrants following the A-bomb detonation in Hiroshima: contribution from beta and gamma rays // *Radiat. Environ. Biophys.* 2008. V. 47, N 3. P. 323-330.

21. Towne J.E., Harrod K.S., Krane C.M., Menon A.G. Decreased expression of aquaporin (AQP)1 and AQP5 in mouse lung after acute viral infection // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2000. V. 22. P. 34-44.

22. Travis E.L., Harley R.A., Fenn J.O., Klobukowski C.J., Hargrove H.B. Pathologic changes in the lung following single and multi-fraction irradiation // *Int. J. Radiat. Oncol.* 1977. V. 2. P. 475-490.

23. Ward W.F., Kim Y.T., Molteni A., Ts'ao C., Hinz J.M. Pentoxifylline does not spare acute radiation reactions in rat lung and skin // *Radiat. Res.* 1992. V. 129. P. 107-111.

References:

1. Stepanenko V.F., Rakhypbekov T.K., Kaprin A.D. i dr., Obluchenie eksperimentalnykh zhivotnykh aktivirovannoi neutronami radioaktivnoi pylyu: razrabotka i realizatsiya metoda – pervye rezultaty mezhdunarodnogo mnogotsentrovogo issledovaniya [Irradiation of laboratory animals by neutron activated dust: development and application of the method – first results of international multicenter study]. *Radiatsiya i risk* [Radiation and Risk]. 2016, vol. 25, №.4, pp. 111-125. [in Russian]

2. Coggle J.E., Lambert B.E., Moores S.R. Radiation effects in the lung. *Environ. Health Persp.* 1986. V. 70. P. 261-291.

3. Dagle G.E., Sanders C.L. Radionuclide injury to the lung. *Environ. Health Persp.* 1984. V. 55. P. 129-137.

4. Ding N.H., Li J.J., Sun L.Q. Molecular mechanisms and treatment of radiation-induced lung fibrosis. *Curr. Drug Targets.* 2013. V. 14. P. 1347-1356.

5. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the Office on the

protection of animals used for scientific purposes of 22 September 2010 // *Offic. J. of the Europ. Union.* 2010. L276. P. 33-79. 15.

6. Down J.D. The nature and relevance of late lung pathology following localised irradiation of the thorax in mice and rats. *Brit. J. Cancer Suppl.* 1986. V. 7. P. 330-332.

7. Fujimoto N., Suzuki T., Ohta S., Kitamura S. Identification of rat prostatic secreted proteins using mass spectrometric analysis and androgen-dependent mRNA expression. *J. Androl.* 2009. V. 30. P. 669-678.

8. Hahn F.F., Scott B., Lundgren D.L. Comparative stochastic effects of alpha, beta or x-irradiation of the lung of rats. *Health phys.* 2010. V. 99. P. 363-366.

9. Imanaka T., Endo S., Tanaka K., Shizuma K. Gamma-ray exposure from neutron-induced radionuclides in soil in Hiroshima and Nagasaki based on DS02 calculations. *Radiat. Environ. Bioph.* 2008. V. 47, N 3. P. 331-336.

10. King L.S., Agre P. Pathophysiology of the aquaporin water channels. *Ann. Rev. Physiol.* 1996. V. 58. P. 619-648.

11. Marks L.B., Yu X., Vujaskovic Z., Small W., Folz R., Anscher M.S. Radiation-induced lung injury. *Semin. Radiat. Oncol.* 2003. V. 13. P. 333-345.

12. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: Pulmonary function, prediction, and prevention. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phy.* 2005. V. 63. P. 5–24.

13. Pohlers D., Brenmoehl J., Löffler I., Müller C.K., Leipner C., Schultze-Mosgau S., Stallmach A., Kinne R.W., Wolf G. TGF-β and fibrosis in different organs - molecular pathway imprints. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 2009. V. 1792. P. 746-756.

14. Scott B.R., Hahn F.F., Newton G.J., Snipes M.B., Damon E.G., Mauderly J.L., Boecker B.B., Gray D.H. *Experimental studies of the early effects of inhaled beta-emitting radionuclides for nuclear accident risk assessment*, Washinton, D.C.: U.S. 1987. Nuclear Regulatory Commission: NUREG/ CR-5067, LMF-117.

Данное исследование проводилось в рамках Научно-исследовательской работы Государственного медицинского университета г. Семей «Беспрецедентное мультицентровое экспериментальное исследование влияния ионизирующего излучения на живой организм с использованием ядерного реактора», номер государственной регистрации 0115РК03153.

15. Scott B.R., Hahn F.F., Snipes M.B., Newton G.J., Eidson A.F., Mauderly J.L., Boecker B.B. Predicted and observed early effects of combined alpha and beta lung irradiation. *Health phys.* 1990. V. 59. P. 791-805.
16. Shichijo K., Fujimoto N., Uzbekov D., Kairkhanova Y., Saimova A., Chaizhunosova N., Sayakenov N., Shabdarbaeva D., Aukenov N., Azimkhanov A., Kolbayenkov A., Mussazhanova A., Niino D., Nakashima M., Zhumadilov K., Stepanenko V., Tomonaga M., Rakhypbekov T., Hoshi M. Internal exposure to neutron-activated ⁵⁶Mn dioxide powder in Wistar rats – Part 2: Pathological effects. *Radiation and Environmental Biophysics.* 2017. V. 56, N 1. P. 55–61.
17. Song Y., Fukuda N., Bai C., Ma T., Matthay Ma., Verkman A.S. Role of aquaporins in alveolar fluid clearance in neonatal and adult lung, and in oedema formation following acute lung injury: studies in transgenic aquaporin null mice. *J. physiol.* 2000. V. 525. P. 771-779.
18. Stepanenko V., Rakhypbekov T., Otani K., Endo S., Satoh K., Kawano N., Shichijo K., Nakashima M., Takatsuji T., Sakaguchi A., Kato H., Onda Y., Fujimoto N., Toyoda S., Sato H., Dyussupov A., Chaizhunosova N., Sayakenov N., Uzbekov D., Saimova A., Shabdarbaeva D., Skakov M., Vurim A., Gnyrya V., Azimkhanov A., Kolbayenkov A., Zhumadilov K., Kairkhanova Y., Kaprin A., Galkin V., Ivanov S., Kolyzhenkov T., Petukhov A., Yaskova E., Belukha I., Khailov A., Skvortsov V., Ivannikov A., Akhmedova U., Bogacheva V., Hoshi M. Internal exposure to neutron-activated ⁵⁶Mn dioxide powder in Wistar rats – Part 1: Dosimetry. *Radiat. Environ. Biophys.* 2017. V. 56, N 1. P. 47–54.
19. Sun C.Y., Zhao Y.X., Zhong W., Liu D.W., Chen Y.Z., Qin L.L., Bai L., Liu D. The expression of aquaporins 1 and 5 in rat lung after thoracic irradiation. *J. Radiat. Res.* 2014. V. 55. P. 683-689.
20. Tanaka K., Endo S., Imanaka T., Shizuma K., Hasai H., Hoshi M. Skin dose from neutron-activated soil for early entrants following the A-bomb detonation in Hiroshima: contribution from beta and gamma rays. *Radiat. Environ. Biophys.* 2008. V. 47, N 3. P. 323-330.
21. Towne J.E., Harrod K.S., Krane C.M., Menon A.G. Decreased expression of aquaporin (AQP)1 and AQP5 in mouse lung after acute viral infection. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2000. V. 22. P. 34-44.
22. Travis E.L., Harley R.A., Fenn J.O., Klobukowski C.J., Hargrove H.B. Pathologic changes in the lung following single and multi-fraction irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol.* 1977. V. 2. P. 475-490.
23. Ward W.F., Kim Y.T., Molteni A., Ts'ao C., Hinz J.M. Pentoxifylline does not spare acute radiation reactions in rat lung and skin. *Radiat. Res.* 1992. V. 129. P. 107-111.

Контактная информация:

Кайрханова Ынкар Окимхановна – преподаватель кафедры молекулярной биологии и микробиологии, Государственного медицинского университета города Семей, Казахстан.

Почтовый адрес: 071410, Республика Казахстан, Восточно-Казахстанская область, г. Семей, ул. Абая, 103.

E-mail: Inkar1357@mail.com

Телефон: 8-777-764-08-81

Данное исследование проводилось в рамках Научно-исследовательской работы Государственного медицинского университета г. Семей «Беспрецедентное мультицентровое экспериментальное исследование влияния ионизирующего излучения на живой организм с использованием ядерного реактора», номер государственной регистрации 0115РК03153.

Received: 02 August 2017 / Accepted: 7 August 2017 / Published online: 30 August 2017

UDC 618.19:616-006.03-614

SKIN TOXICITY AFTER HYPOFRACTIONATED RADIOTHERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT PROGRAM OF BREAST CANCER

Yevgeniya O. Kossymbayeva, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>

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

Ainur S. Baissalbayeva, <http://orcid.org/0000-0002-7092-7448>

Semey State Medical University,
Oncology and radiology department,
Semey, Kazakhstan

Abstract

Background: Radiation therapy is a necessary component of breast cancer complex treatment program, that reducing the frequency of relapses and increasing the life expectancy of patients. Daily fractions use of 2 Gy to a total focal dose of 50 Gy is the traditional standard scheme for radiotherapy treatment. However, like any other treatment method, radiation therapy provides a variety of adverse effects on normal tissues in the irradiated field. Acute radiation reactions of the skin are one of the most frequent side effects of this type of treatment. A practical solution to the problem is development of acceptable treatment regimens to achieve better local control with a minimal risk of toxic effects for normal tissues.

The aim of the present study is the incidence assessment of skin toxicity after a daily using of 2.7 Gy to a total dose of 43.2 Gy to the patient's breast

Methods: Study design is non-randomized clinical trial. From 2014 to 2017 years, 160 women with breast cancers, who were treated by the hypofractionated radiation therapy after surgical operations. The skin toxicity was examined at the end of the treatment, 3 and 6 months after treatment by the international scale for assessing criteria of acute radiation reactions developed by the American Radiation Therapy Oncology Group (RTOG, 1995). Mann-Whitney U test was used for comparing acute toxicity rate between patients treated with hypofractionation and traditional radiotherapy. A p value of <0.05 was taken as significant. The whole analysis was performed with SPSS ver.20 software.

Results: It was designated that skin of the patients is well tolerated for hypofractionated radiotherapy, due to lower fractional doses of radiation it gives good results: more than 80% of patients had no toxicities at all with the treated schedule. The rate of mild toxicity (> grade 2) was minimum in these patients ($p=0.023$).

Conclusions: The use of hypofractionated regime of radiation therapy does not increase normal tissues damage and frequency of acute radiation complications. However, some toxic events may take time to develop.

Key words: radiation therapy, breast cancer, hypofractionation, skin toxicity.

Резюме

ОЦЕНКА ТОКСИЧНЫХ ЭФФЕКТОВ КОЖИ ПРИ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ПРОГРАММЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Евгения О. Косымбаева, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>

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

Айнур С. Байсалбаева, <http://orcid.org/0000-0002-7092-7448>

Государственный медицинский университет города Семей,
Кафедра онкологии и визуальной диагностики,
г. Семей, Республика Казахстан

Актуальность: Лучевая терапия является обязательным компонентом комплексного лечения рака молочной железы, снижая частоту рецидивов и увеличивая продолжительность жизни пациентов. Традиционной стандартной схемой проведения лучевой терапии является подведение 2 Грей ежедневными фракциями до суммарной очаговой дозы 50 Гр. Но, как и другие методы лечения, лучевая терапия может давать разнообразные побочные эффекты, действуя на нормальные ткани в облучаемом поле. Острые лучевые реакции кожи являются одним из наиболее частых побочных эффектов подобного вида лечения. Для решения данной проблемы необходимо разработать приемлемые схемы лечения для достижения лучшего локального контроля с минимальным риском возникновения токсичных эффектов у нормальных тканей.

Целью настоящего исследования является оценка частоты острых лучевых реакций кожи с использованием ежедневного фракционирования 2,7 Гр до суммарной дозы 43,2 Гр на область молочной железы.

Методы: Дизайн исследования – нерандомизированное клиническое исследование. За период с 2014 по 2017 гг. нами были проанализированы результаты лечения 160 пациенток с раком молочной железы, получившие гипофракционированную лучевую терапию после хирургического лечения. Исследовался кожный покров на наличие токсичного эффекта в соответствии с международной шкалой оценки критериев острых лучевых повреждений, разработанных Американской онкологической группой по радиационной терапии RTOG (Radiation Therapy Oncology Group, 1995) в конце лечения, спустя 3, 6 месяцев после лечения. Для сравнения острой токсичности был использован U-критерий Манна-Уитни между группами, получавшими лечение по гипофракционированной и стандартной схеме. При значении p менее 0,05 разница считается статистически значимой. Весь анализ был проведен с помощью программного обеспечения SPSS ver.20.

Результаты: Гипофракционированная лучевая терапия, вследствие меньших фракционных доз облучения на кожные покровы, дает хорошие результаты; более чем у 80% пациентов не было зафиксировано лучевых реакций. Средняя токсичность (> 2-й степени) была минимальной у этих пациентов ($p = 0,023$).

Вывод: Несмотря на теоретические и исторические предпосылки, о применении различных режимов лучевой терапии, которые могут увеличить частоту острых лучевых осложнений, как правило, при нашем опыте гипофракционирования не были увеличены данные показатели. Однако для проявления некоторых токсических явлений могут понадобиться десятилетия.

Ключевые слова: лучевая терапия, рак молочной железы, гипофракционирование, острая реакция.

Түйіндеме

СҮТ БЕЗІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ БАР КЕШЕНДІ ЕМДЕУ БАҒДАРЛАМАСЫНДА ГИПОФРАКЦИЯЛАНҒАН СӘУЛЕЛІК ТЕРАПИЯ КЕЗІНДЕ ТЕРІ ЖАМЫЛҒЫСЫНЫҢ ТОКСИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІН БАҒАЛАУ

Евгения О. Косымбаева, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>

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

Айнур С. Байсалбаева, <http://orcid.org/0000-0002-7092-7448>

Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті, Онкология және визуальді диагностика кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы

Өзектілік: Сәулелік терапия - бұл сүт безі қатерлі ісігін кешенді емдеудің міндетті компоненті, рецидивтердің жиілігін азайту және пациенттердің өмір сүру ұзақтығын арттыру. Сәулелік терапия үшін дәстүрлі стандартты схемасы - 2 Гр күнделікті фракцияларды жалпы 50 Гр-қа дейінгі дозаға дейін жеткізу. Бірақ емдеудің басқа әдістері сияқты сәулелі терапия сәулелендірілген өрістегі қалыпты тіндерге әсер ететін әртүрлі жанама әсерлерді тудыруы мүмкін. Терінің шұғыл радиациялық реакциялары - бұл емнің түрінің жиі жанама әсері. Бұл мәселені шешу үшін қалыпты ұлпаларда токсикалық әсер минималды тәуекелімен жақсы локальды бақылауға қол жеткізу үшін қолайлы емдеу режимдерін жасау керек.

Зерттеудің мақсаты - тәуліктік фракциясының 2,7 Гр-ден беру көмегімен 43,2 Гр-ға дейін кеуде аймағының жалпы дозасын қолдану арқылы терідегі шұғыл радиациялық реакциялардың жиілігін бағалау.

Әдістері: Зерттеудің дизайны - бұл кездейсоқ емес клиникалық зерттеу. 2014 жылдан 2017 жылға дейін біз операциядан кейін гипофракцияланған сәулелі терапия алған сүт безі қатерлі ісігі бар 160 науқастарды емдеу нәтижелерін талдадық. Біз 3 және 6 айдан кейін емдеу соңында Американдық Обыр тобы радиациялық терапия RTOG (Radiation Therapy Oncology Group, 1995) әзірлеген халықаралық шкаласы бағалау критерийлері шұғыл радиациялық жарақат, сәйкес тері улы әсері болуын зерттеді. Уыттылығын салыстыру үшін гипофракцияланған және стандартты схема өңделген топтары арасындағы U-Манн-Уитни тест пайдаланылды. P мәні 0,05-ден кем болса, айырмашылық статистикалық маңызды болып саналады. Бүкіл талдау SPSS 20 бағдарламалық қамтамасыз етудің көмегімен жүзеге асырылды.

Нәтижелері: Теріге сәулелену аз фракциялық доза байланысты гипофракцияланған сәулелі терапия, жақсы нәтиже береді; науқастардың 80% - нан астамы радиациялық реакцияларға ие болмады. Орташа уыттылығы (> 2-ші дәрежелі) осы науқастарға ($p = 0,023$) ең аз болды.

Қорытынды: сәулелік терапия шұғыл радиациялық асқинулардың жиілігін арттыруға әкеледі, түрлі режимдерін пайдалану теориялық және тарихи фон қарамастан, әдетте, бұл сандар біздің тәжірибеде көп болған жоқ. Алайда кейбір құбылыстар ондаған жылдар бойы дамуы мүмкін.

Негізгі сөздер: сәулелік ем, сүт безі обыры, гипофракцияландыру, жедел әсер.

Библиографическая ссылка:

Косымбаева Е.О., Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С. Оценка токсичных эффектов кожи при гипофракционированной лучевой терапии в программе комплексного лечения рака молочной железы // Наука и Здравоохранение. 2017. №4. С. 63-70.

Kossymbayeva Ye.O., Adykhonov T.A., Baissalbayeva A.S. Skin toxicity after hypofractionated radiotherapy in the complex treatment program of breast cancer. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 4, pp. 63-70.

Косымбаева Е.О., Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С. Сүт безінің қатерлі ісігі бар кешенді емдеу бағдарламасында гипофракцияланған сәулелік терапия кезінде тері жамылғысының токсикалық қасиеттерін бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №4. Б. 63-70.

Introduction

Breast cancer is the most commonly occurring cancer in women, comprising almost one third of all malignancies in females. It is second only to lung cancer as a cause of cancer mortality, and it is the leading cause of death for Kazakhstan women between the ages of 40 and 55 [15]. The global incidence is expected to reach 2 million per year to 2030, due to the increasing number of proportions from developing countries [12].

Breast cancer occupies a leading position among all malignant neoplasms at women in the Republic of Kazakhstan. Specific gravity of breast cancer of the first and second stages was 80.6%, the mortality rate was 7.8 cases per 100 thousand population in the structure of oncological morbidity in 2014 [4].

Oncological and cardiovascular diseases cause death in 71% of all disease cases in Europe and Asia according to the World Health Organization data. According to forecasts, mortality and morbidity from malignant neoplasms until 2020 around the world will increase by 2 times [8, 19].

Diagnosis of breast cancer in the late stages of the disease leads to high mortality among the female population. Most likely, this is due to a low level of awareness of the population about the screening programs, the lack of oncological alertness. But, also, it is not excluded that the increase in mortality from breast cancer depends on inadequate approaches to special treatment.

In recent years, approaches to the treatment of breast cancer are changing. This fact is associated with an increase in the number of detected diseases at early stage due to diagnosis of screening programs. Thus, breast conserving procedures are increasingly being used; taking into account the smaller volume of tumors, new data on the molecular genetic structure of cancers and their effect on chemotherapy and targeted therapy have been obtained.

Choice of rational and adequate treatment of breast cancer is very complex. This is due to variety of options of the clinical manifestation and the course of disease and, therefore, necessity at planning of the treatment to take into account a variety of factors, any of which can be decisive in the prognosis of the disease [16, 20]. The current and opportunities for the treatment of breast cancer is determined by the clinical,

morphological and biological characteristics of the tumor: the content of steroid hormone receptors, the expression of HER2neu (a membrane protein from the epidermal growth factor receptor family), the degree of malignancy depending on the proliferative index, the presence of signs of vascular tumor invasion, and also the prevalence of the process (stage of the disease), the age of the patient [6, 9].

A distinctive feature of the modern approach to the treatment of patients with breast cancer at early stage is performance of organ-conserving surgery. At the same time radiation therapy (RT) of the breast is carry out traditionally for improvement of the radicalism of organ-conserving treatment and ensure of local control. RT is distributed at the area of regional metastasis.

There are evidences that 5-year frequency of recidivisms reduces from 28 to 7% after providing of radiation therapy at breast-conserving treatment of breast cancer [2, 13].

However, it is necessary to take into account role of RT use that can leads to the development of the number of serious complications [1, 5].

Modern questions about the use of RT in the treatment of breast cancer of stage I-II are still unresolved. Decision of this problem passes in two directions: the definition of the indications to use and improvement of methods of radiotherapy. It must reduce the number of complications and increase the effectiveness of the treatment.

As the analysis of the literature data showed, all along the development of RT are constantly changing options and methods of radiation exposure [17, 21]. The current standard is the exposure of the rest of the breast and, if indicated, regional zones in the total focal dose of 2 Gy, 5 times a week (up to 50 Gy to the whole breast) and 10-16 Gy - local irradiation of the bed of the resected tumor. However, the question of the postoperative increasing in focal dose to the tumor after the traditional 50 Gy remains controversial. Thus, the Lyon study showed no difference in recurrence rate in patients who received (4.5%) and did not receive (3.6%) local irradiation of the tumor bed [3].

Decreasing of duration of radiotherapy leads to reducing of time and cost of treatment [14]. The risk of complications is related to the volume and kind of normal tissues, which are in the radiation

field, and to the number of fractions and / or the quantity of single and cumulative doses of RT.

In the Canadian study and in the START study patients were randomized to two groups that received conventional daily radiotherapy for 5 weeks and hypofractionated radiation therapy (HFRT) for 3 weeks. In the Canadian study, which included more than 1,200 patients, some patients received 42.5 Gy in 3 weeks, the other part - 50 Gy in 5 weeks (without further action). The frequency of local recidivisms was 6.2% and 6.7% for 10 years of follow up, regardless of age, size of the primary lesion and the type of systemic therapy. The study START compared patients who received 50 Gy in 5 weeks and 40 Gy in 3 weeks. Recurrences of breast cancer in the groups was 3.4%, with an average follow-up of 6 years [11, 18]. Cosmetic results and indicators of radiation reactions were better in groups with HFRT. The data suggest that current techniques of RT may provide an alternative to traditional radiotherapy.

Thus, despite the widespread use of RT in the treatment of early breast cancer, it is necessary to choose an adequate HFRT mode after breast surgery for maintenance the advantages of this approach, without increasing the incidence of toxicity to normal tissues. In connection with the development of HF regimes than radiotherapy is very urgent [10].

Our study is expected to obtain results that characterize the economic acceptability and clinical safety of the method in the Republic of Kazakhstan.

First implementation of the economic evaluation of the impact of the different radiation treatment variants is planned that takes into account key factors in life expectancy and disease-free interval.

The aim of the present study is to compare skin toxicity after HFRT at patients with breast cancer after surgical treatment using a regimen of 2.7 Gy per fraction to a total dose of 43.2 Gy with those of a group of patients treated with traditional fractionation schedule.

Methods

From January 2014 to July 2017, were examined 160 female patients who underwent surgical treatment for breast cancer in Regional Oncology center of Semey. Eligibility criteria include patients with histologically verified breast

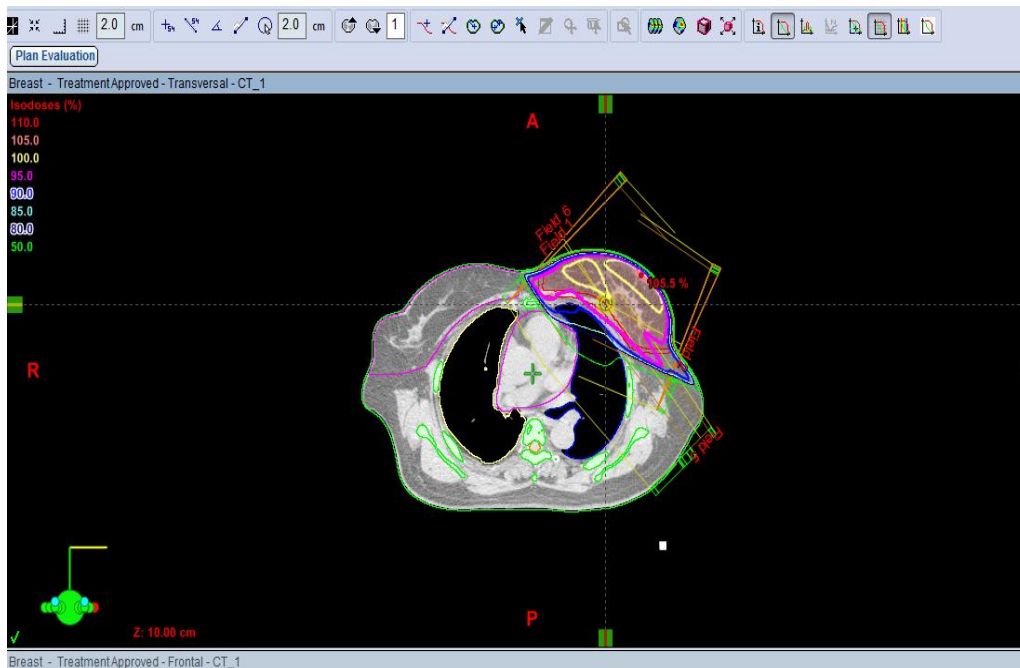
cancer undergone surgery, $T \leq 2$ cm, with negative surgical margins. Patients received concurrent chemoradiotherapy, patients with cancer of other localization or with distant metastases, also with serious non-malignant disease (e.g. cardiovascular or pulmonary), severe mental or physical disorders were excluded from the study.

All patients signed written informed consent before start treatment following the rules of our university. There is a permission of Ethic Committee №5 from 12.03.2014.

All patients included in the study passed topometry preparation on the CT simulator GE OPTIMA ST580 (CT simulator is a computer X-ray tomography simulator for virtual modeling of the irradiation zone. It consists of a spiral computer tomography with a flat table deck, as well as a system of moving laser pointers). Three radiopaque points are applied to the patient's skin (at the center of the body, as well as at the intersection of laser beams on the lateral surfaces). The CT simulation is performed on a computer tomography with a step of 2.5-5 mm. The resulting images are transmitted to the Eclipse treatment planning workstation, where the radiologist is gradually delineating the critical organs (spinal cord, heart, and lungs, liver). The number of irradiation fields, the sizes and their mutual arrangement were selected individually for each patient, taking into account the anatomical structure. Radiation treatment performed by a distant method on gamma-therapeutic devices Terabalt (GK60T03, Czech Republic, 2008), Teragam (GIK-9-4, Czech Republic, 2006), and Truebeam linear accelerator (Varian medical systems, USA 2013).

All patients were planned for radiotherapy according anatomical points: the upper border is the level of the sternoclavicular junction; medial border is along the middle of the sternum; lower - 2 cm below submammary (transitional) folds; lateral – on 2 cm laterally to the palpable mammary gland tissue, usually along the mid-axillary line.

In addition, patients were also planned for RT to supraclavicular fossa when there was histopathological evidence of axillary node metastases. The treatment was planned with a goal of 100% volume of PTV to be covered by 95% isodose line as in Picture 1.



Picture 1. CT planning of RT of patient after breast-conserving surgery.

The skin toxicity was examined at the end of the treatment, 3 and 6 months after treatment by the international scale for assessing criteria of acute radiation reactions developed by the American Radiation Therapy Oncology Group (RTOG, 1995) [7]. Mann-Whitney U-test was used for comparing acute toxicity rate between patients treated with HFRT and traditional RT. A p value less than 0.05 were taken as significant. The whole analysis was performed with SPSS ver.20 software.

Results

Patients and disease characteristics are shown in Table 1. Median age was 56.5±10.9 (range 35.4-81.5). More often tumor histology type included invasive ductal (45.5%), the size of primary tumor is corresponded to T2, and stage was IIA 39.6% by TNM classification (65%). Also all patients were divided by type of surgical treatment, breast conserving surgery- 9.7%, mastectomy – 90.3%.

Table 1.

Patients and tumor characteristic, N (%).

Patients and tumor characteristics.		TRT	HFRT
Laterality	Left-sided	46 (57.4%)	42 (52.5%)
	Right-sided	35 (43.7%)	38 (47.5%)
Stage	I	5 (6.4%)	13 (16.3%)
	Ila	31 (39.6.%)	28 (35.0%)
	IIB	30 (37.7%)	26 (32.5%)
	IIIA	5 (4.7%)	4 (5.0%)
	IIIB	9 (11.6%)	9 (11.2%)
T size	T1	5 (6.3%)	11 (13.8%)
	T2	48 (60.0%)	52 (65.0%)
	T3	15 (18.8%)	10 (12.5%)
	T4	12 (14.9%)	7 (8.7%)

All patients were considered to have mild skin reaction with G1, moderate skin reaction for those with G2. The overall frequency of skin toxicity was reported in Table 2.

More than 80% of our patients had no toxicities at all with the treated schedule. The rate of mild toxicity (> grade 2) was low in these

patients (p=0.23). None of our patients developed any symptomatic evidence of radiation pneumonitis at three months after completion of treatment. Then, the number of toxicity events is so low that no firm conclusion can be drawn from our data regarding the oncological safety of this procedure in patients.

Table 2.

Skin toxicity (RTOG scale) at 160 patients.

	Grade 0		Grade 1		Grade 2	
	HFRT	TRT	HFRT	TRT	HFRT	TRT
After RT	66(82.3%)	48(59.6%)	14(17%)	26(32.5%)	3(3.8%)	8(10.1%)
3 months	74 (93%)	67(83.2%)	7 (9%)	15(19.1%)	-	-
6 months	80 (100%)	80 (100%)	-	-	-	-

Discussion

Adjuvant HFRT for breast cancers has been practiced in the UK for a long time. The START Trials have proved the effectiveness of the same in their population [11]. Clinicians in Kazakhstan remain skeptical to adopt a hypofractionated schedule for their patient population; who they feel belong to a different race than our western counterparts. The mean age of presentation is also younger in this population and patients mostly present with advanced stage of disease. This study reports the preliminary results of 135 patients of breast cancer treated with the START Trial B hypofractionated schedule of 40 Gy in 15 fractions over 3 weeks for chest wall and breast conserved patients (which were followed by a boost) between May 2011 and July 2012. Of 135 patients, 45% patients had a breast conserving surgery whilst the rest had been treated with a mastectomy. Mean age of the population was 52 years (48 years in BCS patients and 56 years in mast patients) which is quite close to the mean age of the population of START Trial B of 57 years.

A detailed evaluation of the results indicates that not all tested hypofractionated regimens are equally suitable for clinical use. Although 39 Gy in 13 fractions was shown to be associated with less acute and late toxicity compared to conventionally fractionated RT, one has to keep in mind that a trend towards slightly increased ipsilateral breast cancer recurrences was observed in both trials (START Pilot and START A) testing this regimen [11]. Consequently, 39 Gy in 13 fractions should not be preferentially used. The same applies for the use of 42.9 Gy in 13 fractions, since this schedule resulted in significantly increased late toxicity. The remaining schedules, 40 Gy in 15 fractions, 42.5 Gy in 16 fractions, and 41.6 Gy in 13 fractions, are all suitable for routine clinical use.

The scope of this study is compromised by the small numbers of patients and short follow-up. However, dosimetry data suggest that accepted dose thresholds to the normal tissues, especially skin and subcutaneous tissues, can be achieved

in most patients. Also, none of our patients developed any serious acute toxicity during treatment that required medical intervention or treatment interruption. In view of the obvious benefits of shorter time and costs and strong evidence of clinical equivalence to conventional fractionation, adjuvant HFRT should be strongly considered as an option for patients requiring postsurgical RT.

Conclusion

The results of our study suggest that patients with breast cancer can be safely treated with a shorter regimen of RT and our preliminary records appear to be in agreement with the literature data, showing that even for this type of low-risk cancer, quality of life can be improved and the use of resources of the RT center can be optimized. We also looked into the logistic benefits of a hypofractionated schedule. 9 fractions of RT saved per patient resulted in 540 fractions per year. This meant that additional patients could be treated leading to reduced waiting list.

In conclusion, moderately HFRT using schedules such as 43,2 Gy in 16 fractions administered within 3,5 weeks has been shown to be as efficient and safe as conventionally fractionated RT for most breast cancer patients who need adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery. In patients younger than 40 years, after neoadjuvant chemotherapy, and if regional lymph node RT is needed, cautious use is still recommended. In regard to breast cancer patients, concerns regarding late toxicity after hypofractionated therapy to the heart, lungs, axilla (lymphedema), and brachial plexus along with skin and breast cosmesis exist and limited published data in the postmastectomy setting are available.

The study is on-going to assess long term results

Funding sources

This work was supported by grant from the Ministry of education and science of Kazakhstan (№4886) "Development and implementation of the

method of hypofractionated radiotherapy in the program of complex treatment of breast cancer".

Disclosure Statement

The authors have no conflict of interest to declare.

References:

1. *Ali S.Y., Reddy M.H., Hussain S.F.* Cutaneous effects of radiotherapy- a review article // *Innov. J. Med. Heal. Sci.* 2014. Vol. 4. № 1. p. 341–349.
2. *Bellon J.R. et al.* Conservative surgery and radiation- stage I and II breast cancer // *Am. Coll. Radiol.* 2015. p. 1–14.
3. *Bernier J., Hall E.J., Giaccia A.* Radiation oncology: a century of achievements // *Nat. Rev.* 2004. Vol. 4. p. 737–747.
4. *Beysebayev E. et al.* Spatial and Temporal Epidemiological Assessment of Breast Cancer Incidence and Mortality in Kazakhstan, 1999-2013 // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015. Vol. 16. № 15. p. 6795.
5. *Ciammella P. et al.* Toxicity and cosmetic outcome of hypofractionated whole-breast radiotherapy: predictive clinical and dosimetric factors. // *Radiat. Oncol.* 2014. Vol. 9. № 1. p. 97.
6. *Correa C. et al.* Accelerated Partial Breast Irradiation: Update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement Conflict of Interest Disclosure Statement // *Pract. Radiat. Oncol.* 2017. p. 1–26.
7. *Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F.* Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995. Vol. 31. № 5. p. 1341–1346.
8. *Davis N.M. et al.* Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 pathway in breast cancer: possibilities for therapeutic intervention // *Oncotarget.* 2014. Vol. 5. № 13. p. 4603–4650.
9. *Engai D.A., Poddubnaya I.V., Tupitsyn N.N.* Immunophenotype of stage IIb breast cancer cells. // *Sib. Oncol. journal.* 2007. Vol. 4. № 24. p. 66–69.
10. *Haffty B.G.* Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer // *Yearb. Oncol.* 2010. Vol. 2010. p. 32–33.
11. *Haviland J.S. et al.* The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14. № 11. p. 1086–1094.
12. *Jemal A. et al.* Global cancer statistics // *CA. Cancer J. Clin.* 2011. Vol. 61. № 2. p. 69–90.
13. *Kim K.S. et al.* Hypofractionated whole breast irradiation: new standard in early breast cancer after breast-conserving surgery // *Radiat. Oncol. J.* 2016. Vol. 34. № 2. p. 81–87.
14. *Los Santos J.F. De.* Uptake and costs of hypofractionated vs conventional whole breast irradiation after breast conserving surgery in the United States, 2008-2013 // *Breast Dis.* 2015. Vol. 26. № 3. p. 243–245.
15. *Naghavi M.* The global burden of cancer 2013 // *JAMA Oncol.* 2015. Vol. 4. № 1. p. 52.
16. *Rasskazova E.A.* Retsidivy raka molochnoi zhelezy posle podkozhnykh radikalnykh mastektomii s odnomomentnoi rekonstruktsiei. // *Oncology.* 2014. Vol. 34. № 1. p. 24–28.
17. *Slater J.M.* From X-Rays to Ion Beams: A Short History of Radiation Therapy // *Ion beam therapy.* Loma Linda, 2012. p. 14.
18. *Smith B.D. et al.* Fractionation for whole breast irradiation: An American society for radiation oncology (ASTRO) evidence-based guideline // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 81. № 1. p. 59–68.
19. *Smittenaar C.R. et al.* Cancer incidence and mortality projections in the UK until 2035 // *Br. J. Cancer.* 2016. Vol. 115. p. 1147–1155.
20. *Snegirev A.A., Grigorenko A.A.* Therapeutic pathomorphosis as predictor of breast cancer treatment efficacy // *Sib. Oncol. J.* 2007. Vol. 3. p. 134–137.
21. *Sudhakar A.* History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods History of Cancer // *J Cancer Sci Ther.* 2009. Vol. 2. № 1. p. 132-134.

Контактная информация:

Косымбаева Евгения Олеговна - докторант PhD 2-го обучения по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. ул. Узбекская 40а, кв.310.

E-mail: Eva13.03@mail.ru

Телефон: 87054441265

Получена: 11 июля 2017 / Принята: 17 августа 2017 / Опубликовано online: 30 августа 2017

УДК 618.19:616-006.03-614

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ТРАДИЦИОННОМ И ГИПОФРАКЦИОНИРОВАННОМ РЕЖИМАХ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Айнур С. Байсалбаева, <http://orcid.org/0000-0002-7092-7448>

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

Евгения О. Косымбаева, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>

Государственный медицинский университет города Семей, Кафедра онкологии и визуальной диагностики, г. Семей, Республика Казахстан

Резюме

Актуальность: В настоящее время все больше исследователей обращают внимание на то, что при проведении лечения онкологических больных необходимо производить оценку качества их жизни. Имеется много новых данных по оценке качества жизни в онкологических многоцентровых исследованиях, в которых качество жизни выступает основным критерием оценки эффективности лечения. Исследование качества жизни позволяет получать дополнительную информацию о многих аспектах состояния больных, как до начала, так и в процессе лечения.

Цель - провести сравнительную оценку показателей качества жизни при традиционном и гипофракционированном режимах лучевой терапии рака молочной железы.

Материалы и методы. Дизайн исследования - социологический опрос, клиническое испытание. Были использованы данные анкетирования 160 пациентов, больных раком молочной железы II A и III C стадии, находившихся на лечении в Региональном онкологическом диспансере г.Семей, разделенных на две группы, получавших гипофракционированную или традиционную лучевую терапию. Анкетирование выполнено с помощью официальных версий опросников EORTC QLQ-C30/BR23 (опросник утвержденный Европейской организацией по исследованию и лечению рака в 2005 г.). При математической обработке результатов опроса использовались счетные руководства «EORTC QLQ-C30 Scoring Manual» для EORTC QLQ-C30/BR23. Достоверность различий оценивалась по методу Wilcoxon-Mann-Whitney.

Результаты исследования. При рассмотрении различий в группах с традиционной и гипофракционированной лучевой терапией у больных раком молочной железы нами установлена статистически значимая разница и при сравнении и вида оперативного вмешательства и при применении различных режимов лучевой терапии, в шкалах - физическое функционирование, боль и симптомы повреждения молочных желез. Относительно режимов лучевой терапии, так как частота лучевых повреждений при гипофракционированной лучевой терапии ниже чем при традиционной, этот факт отражен в показателях качества жизни ($p=0,43$).

Выводы. Пациенты перенесшие радикальную мастэктомию имеют более низкую самооценку в сравнении с группой пациентов с органосохраняющими операциями за счет непринятия образа тела ($p=0,05$), последствием которого явилось снижение полового влечения и сексуального удовлетворения.

Снижение качества жизни за счет боли в сравнении в группах хирургическим лечением, наиболее вероятно связано с объемом вмешательства. При сравнении этого показателя в группах с органосохраняющими и радикальными оперативным лечением была установлена статистически значимая разница ($p=0,032$), и при радикальной мастэктомии идет к повышению жалоб на симптомы повреждения тканей рук 14.5 (20.9).

Относительно режимов лучевой терапии, так как частота лучевых повреждений при гипофракционированной лучевой терапии ниже чем при традиционной, этот факт отражен в

показателях качества жизни ($p=0,43$), в сочетании с органосохраняющими операциями шкала боли составила в среднем 7.1 (16.4).

Сравнительная оценка качества жизни показала, что применение гипофракционированной лучевой терапии обеспечивает лучшие показатели качества жизни.

Ключевые слова: качество жизни, лучевая терапия, рак молочной железы, гипофракционирование.

Abstract

COMPARATIVE ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE of PATIENTS IN TRADITIONAL AND HYPOFRACTIONATED REGIMENS OF RADIOTHERAPY OF BREAST CANCER

Ainur S. Baissalbayeva, <http://orcid.org/0000-0002-7092-7448>

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

Yevgeniya O. Kossymbayeva, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>

Semey State Medical University, Oncology and visual diagnostics department, Semey, Kazakhstan;

Background: At present, more and more researchers are paying attention to the fact that during the treatment of cancer patients it is necessary to assess the quality of their life. There are many new data on the evaluation of the quality of life in cancer multicenter studies, in which the quality of life is the main criterion for assessing the effectiveness of treatment. The study of the quality of life allows you to obtain additional information about many aspects of the patient's condition, both before and during the treatment.

The goal is to make a comparative assessment of quality of life indicators in the traditional and hypofractionated regimens of radiotherapy for breast cancer.

Materials and methods. The design of the study is a sociological survey, a clinical trial. Data from a questionnaire survey of 160 patients with stage II and III C breast cancer were treated in the Regional Cancer Clinic in Semey, divided into two groups receiving either hypofractionated or traditional radiation therapy. The survey was carried out using official versions of the EORTC QLQ-C30 / BR23 questionnaires (a questionnaire approved by the European Organization for Research and Treatment of Cancer in 2005). In the mathematical processing of survey results, the EORTC QLQ-C30 Scoring Manual for EORTC QLQ-C30 / BR23 was used. The reliability of the differences was assessed using the Wilcoxon-Mann-Whitney method.

Results of the study. When considering differences in groups with traditional radiotherapy and hypofractionated radiotherapy in breast cancer patients, we found a statistically significant difference when comparing both the type of surgical intervention and the use of different regimens of radiation therapy, in scales - physical functioning, pain and symptoms of breast damage. Regarding the regimens of radiation therapy, since the frequency of radiation injuries with hypofractionated radiotherapy is lower than for traditional radiotherapy, this fact is reflected in the quality of life values ($p = 0.43$).

Conclusions. Patients who underwent radical mastectomy have a lower self-esteem compared to the group of patients with organ-preserving operations due to the non-acceptance of the body image ($p = 0.05$), which resulted in a decrease in sexual desire and sexual satisfaction.

The decline in quality of life due to pain compared to surgical treatment in groups is most likely due to the amount of intervention. At comparing this indicator in groups with organ-preserving and radical operative treatment, a statistically significant difference ($p = 0.032$) was established, and radical mastectomy leads to an increase in complaints of symptoms of tissue damage in hands 14.5 (20.9).

Regarding the regimes of radiation therapy, since the frequency of radiation damage in hypofractionated radiation therapy is lower than in traditional radiation therapy, this fact is reflected in

the quality of life indicators ($p = 0.43$), in combination with organ-saving operations, the pain scale averaged 7.1 (16.4).

A comparative assessment of quality of life showed that the use of hypofractionated radiotherapy provides better quality of life.

Key words: *quality of life, radiation therapy, breast cancer, hypofractionation.*

Түйіндеме

СҮТ БЕЗІНІҢ РАДИОТЕРАПИЯСЫНЫҢ ДӘСТҮРЛІ ЖӘНЕ ГИПОФРАКЦИЯЛАНҒАН РЕЖИМДЕРІНДЕ НАУҚАСТАРДЫҢ ӨМІР САПАСЫН САЛЫСТЫРМАЛЫ БАҒАЛАУ

Айнур С. Байсалбаева, <http://orcid.org/0000-0002-7092-7448>

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

Евгения О. Косымбаева, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>

Онкология және визуальді диагностика кафедрасы,
Семей қаласының Мемлекеттік медициналық университеті,
Семей қ., Қазақстан Республикасы

Өзектілік: Қазіргі кезде зерттеушілер онкологиялық ауруларды емдеу кезінде олардың өмір сапасын бағалауды қажет ететініне назар аударады. Өмір сүру сапасын бағалау туралы көптеген жаңа деректер бар, онда өмір сүру сапасы емнің тиімділігін бағалаудың негізгі критерийі болып табылады. Өмір сүру сапасын зерттеу пациенттердің жағдайының көптеген аспектілері туралы, емделуге дейін де, емдеу кезінде де қосымша ақпаратты алуға мүмкіндік береді.

Мақсаты - сүт безі қатерлі ісігінің емдеу дәстүрлі режимдері және гипофракцияланған сәулелік терапияларын салыстырмалы өмір сапасын бағалау жүргізу.

Материалдар мен әдістер. Зерттеудің дизайны - социологиялық зерттеу, клиникалық зерттеу. Сауалнаманың деректері Семей қаласындағы Аумақтық клиникада II және III кезеңімен ауыратын 160 науқастан алынды, екі топқа бөлінген (гипофракцияланған немесе дәстүрлі радиациялық терапия). Зерттеу EORTC QLQ-C30 / BR23 сауалнамасының ресми нұсқаларын қолдана отырып жүргізілді (Сауалнама 2005 жылы Еуропалық зерттеу және емдеу ұйымымен бекітілген). Сауалнама нәтижелерін математикалық өңдеу кезінде EORTC QLQ-C30 / BR23 үшін EORTC QLQ-C30 скорингтік нұсқаулығы пайдаланылды. Арасындағы айырмашылықтардың сенімділігі Wilcoxon-Mann-Whitney әдісімен бағаланды.

Зерттеу нәтижелері. Сүт безі обырымен ауыратын дәстүрлі және гипофракцияланған радиациялық терапия топтарында айырмашылықтар қарау, салыстыру және хирургия түрі мен радиациялық терапия түрлі режимдерін пайдалану кезінде жүргізілді, біз статистикалық маңызды айырмашылықты - физикалық жұмыс істеуін, ауруды және сүт безі зақымдану симптомдары - таптық. Дәстүрлі емге қарағанда төмен гипофракцияланған сәулелі терапия кезінде радиациялық зақымдану жиілігі аз болды Сәулелі терапия режимдерін салыстыратын болсақ, бұл факт өмір ($P = 0,43$) сапасына көрініс табады.

Қорытындылар. Науқастар дене сипатын қабылдауда емшек сақтау ота жасалған науқастар тобымен салыстырғанда төмен, эмоциялық өзін-өзі қабылдау, либидо әсері және жыныстық қанағаттану азаюы радикалды мастэктомияда байқалды ($p = 0,05$).

Ота көлемі, ең алдымен, хирургиялық тобына салыстырғанда ауру салдарынан өмір сапасының төмендеуі болды. Салыстырған кезде орган-сақтау мен радикалды ота емдеу бұл көрсеткіш статистикалық маңызды айырмашылықтар ($p = 0,032$) болды, және радикалды ота сүт бездерінің тіндердің зақымдануы белгілері шағымдарының (20,9) арттыру болып табылады.

Гипофракцияланған сәулелік терапия кезінде радиациялық зақымдану жиілігі дәстүрлі емге қарағанда төмен, өйткені сәулелі терапия режимдері салыстырылды. Бұл факт өмір сапасы ($p =$

0,43) көрініс табады, бұл фактты хирургия ауыруы шкаласымен ұштастыра (16,4) орта есеппен 7.1 болды.

Өмір сапасын салыстырмалы бағалау гипофракцияланған радиациялық терапия пайдалану өмір сүру сапасын жақсы көрсеткіштерін қамтамасыз ететінін көрсетті.

Түйінді сөздер: өмір сүру сапасы, радиациялық терапия, сүт безі обыры, гипофракцияландыру.

Библиографическая ссылка:

Байсалбаева А.С., Адылханов Т.А., Косымбаева Е.О. Сравнительная оценка качества жизни пациентов при традиционном и гипофракционированном режимах лучевой терапии рака молочной железы // Наука и Здравоохранение. 2017. №4. С. 71-.

Baissalbayeva A.S., Adylkhanov T.A., Kossymbayeva Ye.O. Comparative assessment of quality of life of patients in traditional and hypofractionated regimens of radiotherapy of breast cancer. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 4, pp. 71-.

Байсалбаева А.С., Адылханов Т.А., Косымбаева Е.О. Сүт безінің радиотерапиясының дәстүрлі және гипофракцияланған режимдерінде науқастардың өмір сапасын салыстырмалы бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №4. Б. 71-.

Актуальность.

Понятие качества жизни (КЖ) появилось в 1977 году и в настоящее время является одним из ключевых понятий в медицине [2,5,21]. Оно определяется как интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии. Основными принципами исследования КЖ являются многомерность, изменяемость во времени и участие больного в оценке своего состояния.

Многомерность подразумевает использование мультипараметрического анализа, то есть инструментов, позволяющих получить информацию о многих позитивных и негативных аспектах физического, эмоционального, социального, когнитивного функционирования, так же как и о различных симптомах, вызванных болезнью или проводимым лечением. В литературе имеется достаточно примеров использования одномерных инструментов для оценки КЖ пациентов. Понятие КЖ при этом фактически сводится к оценке общесоматического статуса, либо психологического благополучия. В то же время, в ряде исследований показана недостаточная чувствительность традиционных одномерных инструментов Карновского и ECOG [20] и слабая корреляция между ними и специальными опросниками (EORTC QLQ-C30, FLIC, LASA), особенно по шкалам

когнитивного, эмоционального и социального функционирования [10,18].

Изменяемость во времени позволяет осуществлять постоянный мониторинг состояния больного, прогнозировать изменения в его состоянии на основании полученных ранее результатов и корректировать лечение в случае необходимости.

Участие больного в оценке состояния является особенно важной составляющей КЖ, поскольку никто лучше самого больного не может оценить его состояние. В ряде проведённых исследований обнаружен крайне низкий коэффициент корреляции между оценкой, сделанной врачом и самооценкой больного. По шкале общего КЖ он составляет 0,37, а по шкале психологического благополучия 0,16 [1, 14, 22]. Побочные эффекты противоопухолевого лечения могут быть весьма разнообразными, и реакции пациентов более индивидуальны, чем предполагают врачи. Наличие негативной симптоматики пациентами отмечается чаще, чем врачами, причём половина больных называет стрессогенными симптомы, вообще выпавшие из поля зрения онкологов. Умеренная корреляция между пациентами и врачами имеется лишь по оценке рвоты и сухости во рту. По другим симптомам корреляции не обнаружено. Так, потеря волос значима для 80% пациентов и лишь для 27% врачей, а тошнота, соответственно для 79% и 38% [6].

Таким образом, исследование КЖ позволяет получать дополнительную информацию о многих аспектах состояния больной, как до начала, так и в процессе лечения.

На оценку больными своего КЖ влияет ряд факторов, относящихся, как к особенностям течения заболевания, так и к индивидуальным особенностям пациентов. Литературные данные свидетельствуют о том, что КЖ зависит от стадии заболевания [8]. Различия наблюдаются по большинству шкал опросника EORTC QLQ-C30. Больные с III стадией имеют худшие показатели КЖ, чем больные I - II стадий [23, 24, 25]. Выявлено также влияние степени регионарного метастазирования: показатели снижаются по мере увеличения числа метастатических аксиллярных лимфоузлов (ЛУ). При количестве узлов от 1 до 4 уровень КЖ составляет 66,4 балла, при 5-9 узлах 61,3 балла, а при количестве поражённых ЛУ более 10 лишь 59,1 балла [16]. При регионарном метастазировании негативные изменения КЖ сохраняются более длительное время, по сравнению с больными без метастазов [4]. При рецептор-негативных опухолях исходный уровень КЖ ниже, чем при рецептор-положительных и составляет соответственно 61,4 и 66,3 балла [3].

При диагностировании рецидива наблюдаются существенные сдвиги в уровне КЖ, особенно по шкалам общего здоровья, эмоционального, социального и физического функционирования. КЖ в процессе лечения рецидива рака молочной железы (РМЖ) определяется, преимущественно, исходным уровнем физической симптоматики. При успешном лечении многие показатели улучшаются, но, тем не менее, не достигают уровня, предшествующего рецидиву [7].

В литературе есть данные о том, что возраст может оказывать влияние на КЖ больных РМЖ. С возрастом увеличивается число сопутствующих заболеваний, ухудшается функциональный статус, снижается социальная поддержка. Кроме того, становится менее заметным прирост выживаемости и увеличивается риск лечения. Всё это является факторами, влияющими на возможность проведения адекватного лечения, его эффективность и КЖ [9, 11]. Возраст принимается во внимание при

планировании объёма операции. У лиц старшего возраста больше процент органосохраняющих операций (ОСО) (квадрантэктоми, лампэктоми) либо простых ампутиаций с лимфодиссекцией [13], реже выполняется ЛТ после сохранённых операций [15]. Возраст оказывает огромное влияние на восприятие больными своей болезни. Женщины старше 60 лет отмечают значительно меньший психологический дистресс в связи с известием о наличии у них злокачественного новообразования [17]. У молодых женщин КЖ сильно страдает из-за возникших в процессе полихимиотерапии менопаузальных симптомов, как правило, ассоциированных с худшим качеством сна и слабостью [12].

Кроме возраста, другие демографические факторы мало влияют на КЖ. Однако, есть сведения, что незамужние женщины, перенесшие противоопухолевое лечение, имеют более высокие показатели, чем замужние, хотя различия невелики. В то же время, считается, что психологическая поддержка со стороны семьи, родственников и друзей позитивно влияет на КЖ [19]. Низкий образовательный уровень ассоциируется с худшим КЖ [26].

Таким образом, вызывает научный интерес влияние факторов прогнозирования на развитие местных рецидивов при выборе режима ЛТ, а также исследование КЖ, что позволяет получать дополнительную информацию о многих аспектах состояния больного как до начала, так и в процессе лечения.

Цель - провести сравнительную оценку показателей качества жизни при традиционном и гипофракционированном режимах лучевой терапии рака молочной железы.

Материалы и методы

Дизайн исследования - социологический опрос, клиническое испытание.

Настоящая исследовательская работа основана на анализе данных 160 пациенток, получавших первичное лечение в отделении лучевой терапии Регионального онкологического диспансера г. Семей в период с января 2014 по июль 2017 года, страдающих РМЖ IIA-IIIС стадий. Стадирование

проводилось по «TNM классификация злокачественных опухолей. Седьмое издание» по данным гистологического исследования удаленного материала. Всем пациентам проводилось комплексное обследование в условиях выше перечисленного лечебного учреждения - осмотр врача-онколога, выполнение рентгенографического и ультразвукового исследований молочных желез. Для выяснения характера новообразования молочной железы выполнялось цитологическое исследование (тонкоигольная аспирационная биопсия) и гистологическое исследование (трепан-биопсия или операционный материал).

Больные, участвующие в исследовании, получали лечение в рамках протоколов лечения.

В исследовании все пациентки с РМЖ были разделены на основную и контрольную группы, в зависимости от полученного лучевого лечения. Данное разделение проводилось с целью определения влияния режима ЛТ на КЖ, выявления средних арифметических и стандартных отклонений показателей в выбранных группах, установления достоверных различий показателей и оценки эффективности терапии каждой из групп больных.

В основную группу включены пациентки:

- которые были пролечены в гипофракционированном (ГФ) режиме (перенесшие ОСО и мастэктомию) - 80 человек

В контрольной:

- больные, пролеченные в традиционном режиме (ТЛТ) (с ОСО и мастэктомией) - 80 человек.

Перед началом анкетирования, с каждого респондента было получено информированное согласие на участие в исследовании после разъяснения целей и методики его проведения. Анкеты заполнялись собственноручно самими пациентами. В среднем на заполнение опросников пациентами затрачивалось 15-25 минут.

В ходе исследования использовались данные о возрасте пациентов и стадии заболевания. Производилась оценка общесоматического статуса исследуемых

больных по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения.

Исследование психометрических параметров инструментов оценки КЖ проводилось с использованием общепринятых подходов исследования надежности социально-психологических тестов.

Были использованы данные анкетирования пациентов выполненного с помощью официальных русскоязычных версий опросников EORTC QLQ-C30/BR23 Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC) (2005 г.). Русско- и казахскоязычные версии опросника EORTC QLQ-C30/BR23 и счетное руководство были получены по официальному запросу на сайте EORTC, для проведения математической обработки результатов опроса.

Количество вопросов – 53, из них 23 вопросов общего опросника EORTC QLQ-C30 и 23 вопроса специфичных для РМЖ.

Значения от 1 до 4 (1-7 для шкалы статуса общего здоровья) преобразуются в значения по шкале 0-100.

Высокие значения для функциональных шкал означает высокое КЖ, для шкал симптоматики и последствий – высокое бремя болезни.

Достоверность различий оценивалась по методу Wilcoxon-Mann-Whitney.

Результаты исследования

При рассмотрении различий в группах с ТЛТ и ГФЛТ у больных РМЖ нами установлена статистически значимая разница и при сравнении и вида оперативного вмешательства и при применении различных режимов ЛТ, в шкалах - физическое функционирование, боль и симптомы повреждения молочной железы (МЖ). Касаемо ролевого функционирования, КЖ снижалось вследствие радикального оперативного вмешательства, что в свою очередь привело к потере роли материнства ($p=0.021$). Полученные данные свидетельствуют о том, что больные с низким уровнем общего QL, это те больные, которые перенесли радикальную мастэктомию (РМЭ), а потом ещё получили ТЛТ, респондентки оценили симптомы повреждения МЖ - 32.2 (20.7), показано в таблице 1.

Таблица 1.

Описательная статистика КЖ пациенток с РМЖ в зависимости от режима ЛТ и проведенной операции.

Шкала	ТЛТ		ГФЛТ		*p ¹	**p ²
	ОСО	РМЭ	ОСО	РМЭ		
QLQ C-30						
Физическое функционирование	68.1 (19.0)	56.4 (28.3)	72.7 (17.9)	66.0 (21.3)	0.054	0.042
Ролевое функционирование	92.0 (13.1)	81.3 (23.5)	86.2 (21.7)	66.1 (37.3)	0.021	0.124
Эмоциональное функционирование	82.0 (13.1)	66.2 (21.7)	91.3 (23.5)	76.1 (37.3)	0.04	0.24
Когнитивное функционирование	84.9 (17.7)	82.5 (15.8)	82.6 (16.7)	74.9 (23.5)	0.41	0.64
Социальное функционирование	81.3 (23.5)	74.9 (23.5)	86.2 (21.7)	82.6 (16.7)	0.36	0.43
Слабость	29.0 (17.5)	27.6 (18.7)	28.0 (19.8)	26.8 (17.3)	0.32	0.47
Тошнота/рвота	11.1 (18.0)	13.4 (19.8)	11.4 (18.7)	6.1 (13.2)	0.18	0.34
Боль	10.0 (19.8)	25.6 (33.5)	7.1 (16.4)	8.9 (18.7)	0.032	0.043
Диспноэ	22.9 (26.7)	24.4 (30.2)	17.3 (33.1)	19.8 (17.9)	0.361	0.42
Нарушение сна	8.5 (17.1)	10.3 (17.9)	4.3 (15.3)	6.0 (16.5)	0.032	0.232
Снижение аппетита	13.4 (19.8)	16.1 (20.8)	2.2 (16.8)	11.1 (18.0)	0.31	0.47
Запоры	8.9 (18.7)	10.0 (19.9)	2.9 (9.6)	7.1 (16.4)	0.651	0.542
Диарея	7.6 (17.2)	10.6 (21.5)	6.3 (13.4)	7.6 (17.2)	0.364	0.515
Финансовые трудности	7.1 (16.4)	9.8 (17.9)	4.5 (11.7)	8.9 (18.7)	0.352	0.045
QLQ BR 23						
Образ тела	84.0 (20.9)	67.8 (28.9)	86.2 (24.8)	75.9 (24.9)	0.05	0.65
Половое влечение	21.1 (26.6)	14.3 (24.2)	27.4 (12.1)	17.3 (6.4)	0.045	0.361
Сексуальное удовлетворение	37.0 (19.4)	33.3 (25.6)	48.4 (34.2)	38.7 (23.7)	0.035	0.67
Дальнейшие перспективы	34.5 (27.4)	39.4 (30.7)	45.5 (30.8)	41.3 (23.1)	0.56	0.39
Симптомы повреждения молочных желез	22.4 (20.9)	32.2 (20.7)	12.0 (20.5)	22.5 (19.6)	0.043	0.036
Симптомы повреждения тканей рук	11.9 (20.8)	14.5 (20.9)	6.9 (15.6)	8.5 (17.4)	0.045	0.64
Переживания, связанные с выпадением волос	35.4 (29.4)	33.5 (19.9)	29.9 (37.6)	24.6 (34.1)	0.363	0.681
*p ¹ - p значение при сравнении вида оперативного лечения						
**p ² - p значение при сравнении режимов лучевой терапии						

Снижение КЖ за счет болей в сравнении в группах с хирургическим лечением, наиболее вероятно связано с объемом иссеченных тканей, поврежденных нервных окончаний, и постоперационными осложнениями (лимфостаз, нарушение подвижности в

плечевом суставе) при сравнении этого показателя в группах с ОСО и РМЭ была установлена статистически значимая разница (p=0,032), и при РМЭ ведет к повышению жалоб на симптомы повреждения тканей рук 14.5 (20.9). Относительно режимов ЛТ, так как

частота лучевых повреждений при ГФЛТ ниже чем при ТЛТ, этот факт отражен в показателях КЖ ($p=0,43$), в сочетании с ОСО шкала боли составила в среднем 7.1 (16.4).

Эмоциональное состояние респондентов, перенесших РМЭ составило 66.2 (21.7) в группе с ТЛТ, и 76.1 (37.3) - с ГФЛТ ($p=0.04$). Учитывая тот факт, что средний возраст пациенток составил $56,4 \pm 10,8$ лет, вероятно снижение показателей эмоционального самочувствия связано с возрастом. Так, некоторые авторы также отмечают эту связь, так как этот возраст относится к трудоспособному, и женщины испытывают определенные переживания, связанные с карьерным ростом и снижением дохода, тогда как у респонденток пожилого возраста есть дети, которые финансово поддерживают. В шкале «финансовые трудности» пациенткам было предложено ответить на такие вопросы как: «Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при выполнении Вами Вашей работы или других повседневных дел?», на который больные РМЖ ответили в среднем с ОСО-4.5 (11.7) и с РМЭ-8.9 (18.7), что в свою очередь ещё раз доказывает удобство применение ГФЛТ для занятых пациентов получающих процедуры амбулаторно ($p=0,45$).

В ходе исследования подтвердилось предположение о том, что больные перенесшие РМЭ чувствуют себя более подавленными по отношению к пациенткам с сохраненной МЖ, что в частности охарактеризовано со снижением самооценки за счет непринятия образа тела ($p=0,05$), последствием которого явилось снижение полового влечения и сексуального удовлетворения.

Снижение КЖ за счет болей в сравнении в группах хирургическим лечением, наиболее вероятно связано с объемом иссеченных тканей, поврежденных нервных окончаний, и постоперационными осложнениями (лимфостаз, нарушение подвижности в плечевом суставе) при сравнении этого показателя в группах с ОСО и РМЭ была установлена статистически значимая разница ($p=0,032$), и при РМЭ ведет к повышению жалоб на симптомы повреждения тканей рук 14.5 (20.9).

Относительно режимов ЛТ, так как частота лучевых повреждений при ГФЛТ ниже чем при ТЛТ, этот факт отражен в показателях КЖ ($p=0,43$), в сочетании с ОСО шкала боли составила в среднем 7.1 (16.4).

Обсуждение

Американское Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейское агентство лекарственных средств (EMA) часто требуют информацию о результатах оценки КЖ пациентами, прежде чем лицензировать новые противораковые ЛС. Разработаны руководства, и рекомендации о том, какой метод оценки КЖ должен быть проведен в том или ином случае. Американское Общество Клинической Онкологии рекомендует рассматривать КЖ, как первичный исход при проведении III фазы любых клинических исследований, наряду с этим растет число исследований использующих показатель КЖ для оценки влияния новых методов лечения на самочувствие пациента. Примером исследования аспектов КЖ является исследование J.H. Rowland et al. (2000), где негативное влияние на сексуальную жизнь отмечали 29,8 % женщин перенесших лампэктомию, 41,3 % после РМЭ и 45,4 % после РМЭ с реконструкцией. Но сравнение КЖ в зависимости от хирургического вмешательства и лучевого лечения проведено не было, что и послужило заделом данного исследования.

Выводы

Сравнительная оценка косметического результата согласно четырехступенчатой шкале Joint Center for Radiation Therapy показало, что применение ГФЛТ обеспечивает лучший косметический результат лечения – «отличный» и «хороший» косметические результаты зарегистрирован у 66% пациенток, тогда как при ТЛТ - «отличный» и «хороший» косметические результаты зарегистрированы у 60% пациенток ($p=0,049$).

Пациенты перенесшие РМЭ имеют более низкую самооценку в сравнении с группой пациентов с ОСО за счет непринятия образа тела ($p=0,05$), последствием которого явилось снижение полового влечения и сексуального удовлетворения.

Снижение КЖ за счет болей в сравнении в группах хирургическим лечением, наиболее вероятно связано с объемом вмешательства. При сравнении этого показателя в группах с ОСО и РМЭ была установлена статистически значимая разница ($p=0,032$), и при РМЭ ведет к повышению жалоб на симптомы повреждения тканей рук 14.5 (20.9). Относительно режимов ЛТ, так как частота лучевых повреждений при ГФЛТ ниже чем при ТЛТ, этот факт отражен в показателях КЖ ($p=0,43$), в сочетании с ОСО шкала боли составила в среднем 7.1 (16.4).

Финансирование

Данное исследование проведено при грантовом финансировании Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан №4886.

Конфликт интересов

При проведении исследования и написании статьи со стороны авторов конфликт интересов отсутствует.

Вклад авторов

Байсалбаева А.С., – набор материала, обработка данных, написание статьи.

Адылханов Т.А. - научное руководство.

Косымбаева Е.О. – оформление статьи, переписка с редакцией.

Литература:

1. Al-Hayder S., Elberg J. J., Charabi B. Clinical outcome and health-related quality-of-life following microsurgical reconstruction in patients with oral and oropharyngeal cancer // *Acta Otolaryngol.* 2016. P. 1-5.
2. Apolone G., Filiberti A., Cifani S., Ruggiata R., Mosconi P. Evaluation of the EORTC QLQ-C30 questionnaire: a comparison with SF-36 Health Survey in a cohort of Italian long-survival cancer patients // *Ann Oncol*, 1998. Vol. 9, № 5. P. 549-557.
3. Arraras J. I., Illarramendi J. J., Salgado E., de la Cruz S., Asin G., Manterola A., Ibanez B., Zarandona U., Dominguez M. A., Vera R. An evaluation study of the determinants of future perspective and global Quality of Life in Spanish long-term premenopausal early-stage breast cancer survivors // *Contemp Oncol (Pozn)*. 2016. Vol. 20, № 2. P. 165-170.
4. Bourdon M., Blanchin M., Tessier P., Campone M., Quereux G., Dravet F., Sebille V., Bonnaud-Antignac A. Changes in quality of life after a diagnosis of cancer: a 2-year study

comparing breast cancer and melanoma patients // *Qual Life Res.* 2016. Vol. 25, № 8. P. 1969-1979.

5. Bowling A. The effects of illness on quality of life: findings from a survey of households in Great Britain // *J Epidemiol Community Health.* 1996. Vol. 50, № 2. P. 149-155.

6. Brennan M. E., Butow P., Spillane A. J., Boyle F. Patient-reported quality of life, unmet needs and care coordination outcomes: Moving toward targeted breast cancer survivorship care planning // *Asia Pac J Clin Oncol.* 2016. Vol. 12, № 2. P. e323-331.

7. Canario A. C., Cabral P. U., de Paiva L. C., Florencio G. L., Spyrides M. H., Goncalves A. K. Physical activity, fatigue and quality of life in breast cancer patients // *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2016. Vol. 62, № 1. P. 38-44.

8. Chang O., Choi E. K., Kim I. R., Nam S. J., Lee J. E., Lee S. K., Im Y. H., Park Y. H., Cho J. Association between socioeconomic status and altered appearance distress, body image, and quality of life among breast cancer patients // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014. Vol. 15, № 20. P. 8607-8612.

9. Chu W. O., Dialla P. O., Roignot P., Bone-Lepinoy M. C., Poillot M. L., Coutant C., Arveux P., Dabakuyo-Yonli T. S. Determinants of quality of life among long-term breast cancer survivors // *Qual Life Res.* 2016. Vol. 25, № 8. P. 1981-1990.

10. Curran D., van Dongen J. P., Aaronson N. K., Kiebert G., Fentiman I. S., Mignolet F., Bartelink H. Quality of life of early-stage breast cancer patients treated with radical mastectomy or breast-conserving procedures: results of EORTC Trial 10801. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Breast Cancer Co-operative Group (BCCG) // *Eur J Cancer.* 1998. Vol. 34, № 3. P. 307-314.

11. de Moraes F. D., Freitas-Junior R., Rahal R. M., Gonzaga C. M. Sociodemographic and clinical factors affecting body image, sexual function and sexual satisfaction in women with breast cancer // *J Clin Nurs.* 2016. Vol. 25, № 11-12. P. 1557-1565.

12. Dobos G., Overhamm T., Bussing A., Ostermann T., Langhorst J., Kummel S., Paul A., Cramer H. Integrating mindfulness in supportive cancer care: a cohort study on a mindfulness-

based day care clinic for cancer survivors // Support Care Cancer. 2015. Vol. 23, № 10. P. 2945-2955.

13. Dow J., Kennedy Sheldon L. Breast Cancer Survivors and Sexuality: A Review of the Literature Concerning Sexual Functioning, Assessment Tools, and Evidence-Based Interventions // Clin J Oncol Nurs. 2015. Vol. 19, № 4. P. 456-461.

14. Groenvold M., Klee M. C., Sprangers M.A., Aaronson N.K. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement // J Clin Epidemiol. 1997. Vol. 50, № 4. P. 441-450.

15. Kaufmann A., Schmidt H., Ostheimer C., Ullrich J., Landenberger M., Vordermark D. Quality of life in very elderly radiotherapy patients: a prospective pilot study using the EORTC QLQ-ELD14 module // Support Care Cancer. 2015. Vol. 23, № 7. P. 1883-1892.

16. Lanza M., Bergmann A., Ferreira M. G., de Aguiar S. S., Dias Rde A., Abrahao Kde S., Paltrinieri E. M., Allende R. G., de Andrade M. F. Quality of Life and Volume Reduction in Women with Secondary Lymphoedema Related to Breast Cancer // Int J Breast Cancer. 2015. Vol. 2015. P. 682-687.

17. Leinert E., Singer S., Janni W., Harbeck N., Weissenbacher T., Rack B., Augustin D., Wischnik A., Kiechle M., Ettl J., Fink V., Schwentner L., Eichler M. The Impact of Age on Quality of Life in Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy: A Comparative Analysis From the Prospective Multicenter Randomized ADEBAR trial // Clin Breast Cancer. 2016. P. 547-552.

18. Mackworth N., Fobair P., Prados M.D. Quality of life self-reports from 200 brain tumor patients: comparisons with Karnofsky

performance scores // J Neurooncol. 1992. Vol. 14, № 3. P. 243-253.

19. Spatuzzi R., Vespa A., Lorenzi P., Miccinesi G., Ricciuti M., Cifarelli W., Susi M., Fabrizio T., Ferrari M. G., Ottaviani M., Giullietti M. V., Merico F., Aieta M. Evaluation of Social Support, Quality of Life, and Body Image in Women with Breast Cancer // Breast Care (Basel). 2016. Vol. 11, № 1. P. 28-32.

20. Spilker B. Standardisation of quality of life trials: an industry perspective // Pharmacoeconomics. 1992. Vol. 1, № 2. P. 73-75.

21. Spilker B., Molinek F. R., Jr., Johnston K. A., Simpson R. L., Jr., Tilson H. H. Quality of life bibliography and indexes // Med Care. 1990. Vol. 28, № 12 Suppl. 77 p.

22. Van Dijck S., Nelissen P., Verbelen H., Tjalma W., Gebruers N. The effects of physical self-management on quality of life in breast cancer patients: A systematic review // Breast. 2016. Vol. 28. P. 20-28.

23. Weitzner M. A., Meyers C. A. Cognitive functioning and quality of life in malignant glioma patients: a review of the literature // Psychooncology. 1997. Vol. 6, № 3. P. 169-177.

24. Weitzner M.A., Meyers C.A., Steinbruecker S., Saleeba A.K., Sandifer S.D. Developing a care giver quality-of-life instrument. Preliminary steps // Cancer Pract. 1997. Vol. 5, № 1. P. 25-31.

25. Weitzner M.A., Meyers C.A., Stuebing K.K., Saleeba A.K. Relationship between quality of life and mood in long-term survivors of breast cancer treated with mastectomy // Support Care Cancer. 1997. Vol. 5, № 3. P. 241-248.

26. Zdenkowski N., Tesson S., Lombard J., Lovell M., Hayes S., Francis P. A., Dhillon H. M., Boyle F. M. Supportive care of women with breast cancer: key concerns and practical solutions // Med J Aust. 2016. Vol. 205, № 10. P. 471-475.

Контактная информация:

Байсалбаева Айнур Сакеновна – PhD по специальности «Медицина», ассистент кафедры онкологии и визуальной диагностики Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071410 г. Семей, ул. Абая 103

E-mail: ainoor_baiss@mail.ru

Телефон: +77754775678

Получена: 3 июля 2017 / Принята: 18 августа 2017 / Опубликовано online: 30 августа 2017

УДК 618.143+618.2(084.21)

ОБЗОР МЕТОДОВ СОЗДАНИЯ ПЕРЦЕНТИЛЬНЫХ ГРАФИКОВ РОСТА ВЫСОТЫ СТОЯНИЯ ДНА МАТКИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

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

Гульях А. Танышева¹,

Меруерт Г. Шарипова¹, **Жанар К. Калиева**¹,

Долорес А. Курмангалиева¹, **Ион Бологан**²

¹Государственный медицинский университет города Семей, Кафедра интернатуры по акушерству и гинекологии, г. Семей, Казахстан;

²Государственный университет медицины и фармации имени Н.Тестемицану, Кафедра акушерства и гинекологии № 1, г. Кишинев, Молдова

Резюме

Введение: Ведение беременности с использованием центильных графиков роста высоты стояния дна матки во время беременности (гравидограммы), позволяет выявить группу женщин с потенциальными нарушениями роста плода. Чувствительность и диагностическая ценность метода зависит от методов, с помощью которых график был создан. В методах важно учитывать переменные, оказывающие влияние на график, статистические методы обработки.

Цель исследования: Анализ литературных данных о методах разработки графиков высоты стояния дна матки (ВДМ).

Стратегия поиска: проведен обзор публикаций в базах данных Google Scholar, PubMed, Scopus, Cochrane Library, Trip Database, Springer Link и в библиотеке репродуктивного здоровья. Поиск проведен по ключевым словам [symphysial-fundal height] or [gravidogram]. Поиск не был ограничен временными, языковыми рамками или видом публикаций. Мы включили все публикации, в которых была описана методология создания графиков. Оценивались: популяция, на которой проведено исследование, численность выборки, статистические методы обработки данных.

Результаты: Было найдено 242 источника, из которых для последующего обзора было отобрано 15 публикаций.

Обсуждение: в изученных работах различаются методы сбора данных, методы расчета гестационного срока, методы статистической обработки и построения кривых, что делает невозможным качественно оценить результаты. В 2006 году экспертами ВОЗ опубликован отчет с практическими рекомендациями по созданию перцентильных графиков для детей. Описанные методы рекомендованы к применению при создании перцентильных кривых во всех областях медицины. Таким образом, повышение качества перцентильных кривых роста ВДМ во время беременности зависит от методологии проведенного исследования, качества набора данных, статистического метода расчетов кривых.

Заключение: При создании графиков, необходимо придерживаться унифицированных методов статистического анализа, а именно методов, рекомендованных ВОЗ.

Ключевые слова: *Центильные графики, высота стояния дна матки, гравидограмма.*

Summary

A REVIEW OF METHODS FOR CREATING PERCENTILE GROWTH RATE CHARTS OF FUNDAL HEIGHT DURING PREGNANCY. REVIEW**Anar S. Kystaubayeva**¹, <http://orcid.org/0000-0002-8712-3307>**Gulyash A. Tanysheva**¹,**Meryert G. Sharipova**¹, **Zhanar K. Kaliyeva**¹,**Dolores A. Kurmangaliyeva**¹, **Ion Bologan**²¹ Semey State Medical University,

Department of internship in obstetrics and gynecology, Semey, Kazakhstan;

² State University of Medicine and Pharmacy named after N. Testemitsanu

Department of obstetrics and gynecology № 1, Chisinau, Moldova

Introduction: Pregnancy management using centile growth charts of the standing height of the uterus during pregnancy (gravidogram), reveals a group of women with potential fetal growth disorders. The sensitivity and diagnostic value of the method depends on the methods by which the graph was created. In methods, it is important to consider variables that affect the graph, statistical methods of processing.

The purpose of the study: the study of methods for developing chartsoffundalheight (FH).

Methods: a review of the publications in the Google Scholar, PubMed, Scopus, Cochrane Library, Trip Database, Springer Link and the Reproductive Health Library was conducted. The search was not limited to a temporary, linguistic framework or type of publication. The population at which the study was conducted, the sample size, and the statistical methods of data processing were assessed.

Results: On the key words we found 242 articles. 15 studies were included in the final analysis.

Discussion: Methods of data collection, methods for calculating the gestational age, methods of statistical processing and plotting the curves are different in these studies, which makes it impossible to qualitatively evaluate the results. In 2006, WHO experts published a report with practical recommendations for the creation of percentile schedules for children. The described methods are recommended for the use in the creation of percentile curves in all fields of medicine.

Conclusions: The increase in the quality of the percentile growth curves of FH during pregnancy depends on the methodology of the study, the quality of the data set, and the statistical method of calculating the curves. When creating charts, it is necessary to adhere to standardized methods of statistical analysis, namely methods recommended by WHO.

Keywords: Centile charts, symphysial fundal height, gravidogram.

Түйіндеме

**ЖҮКТІЛІК КЕЗІНДЕ ЖАТЫР ТҮБІ БИІКТІГІНІҢ ӨСУ
КЕСТЕЛЕРДІҢ ҚҰРАУ ӘДІСТЕРІНІҢ ШОЛУЫ.
ӘДЕБИЕТ ШОЛУЫ.****Анар С. Кыстаубаева**¹, <http://orcid.org/0000-0002-8712-3307>**Гульях А. Танышева**¹,**Меруерт Г. Шарипова**¹, **Жанар К. Калиева**¹,**Долорес А. Курмангалиева**¹, **Ион Бологан**²¹ Семей қаласының медицина мемлекеттік университеті, Акушерия және гинекология бойынша интернатура кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;² Н. Тестемицану атындағы Медицина және Фармация мемлекеттік университеті, №1 акушерия және гинекология кафедрасы, Кишинев қ., Молдова

Еңгізу: Жүктілік кезінде жатыр түбі биіктігінің өсуін қадағалайтын центильды кестелер ұрықтың дамуының бұзылыстарын анықтауға мүмкіндік береді. Әдістің сезімділігі және диагностикалық құндылығы гравидограмманың жасау әдістеріне байланысты. Кестені құрау кезінде ауыспалы шамаларды және статистикалық әдістерді есепке алған жөн.

Зерттеу мақсаты: Жатыр түбі биіктігінің өсу кестелерін құрау әдістерін талдау.

Әдістері: Google Scholar, PubMed, Scopus, Cochrane Library, Trip Database, Springer Link және репродуктивті денсаулық дерекқорларындағы басылымдарға шолу жүргізілді. Іздеу кезінде, тілге, басылым уақытына, немесе басылым түріне шектеу қойылған жоқ. Және популяция түрі, статистикалық әдістер, іріктеме саны еске алынды.

Нәтижесі: Айтылған маңызды сөздер бойынша 242 басылым табылды. Оның ішінде зерттеу мақсатына сай болып 15 басылым табылды.

Талқылау: Есептелген басылымдардың ішінде деректерді жинау, статистикалық әдістер, гестациялық мерзімді есептеу әдістері және қисықтардың құрау әдістерінің айырмашылықтары белгіленді. 2006 жылы Дүниежүзілік денсаулық қорғау ұжымының сарапшылары балаларға перцентильды кестелерді әзірлеу кезінде қолданылатын нұсқауларды жариялады. Айтылып кеткен әдістер медицинаның әр саласында перцентильды кестелерді әзірлеу кезінде қолдануға ұсынылды.

Қорытынды: Сонымен, жүктілік кезінде жатыр түбі биіктігінің перцентильды кестелерінің сапасы зерттеудің әдістеріне, деректерді жинау тәсілдеріне, статистикалық санауға байланысты. Оларды әзірлеу кезінде Дүниежүзілік денсаулық қорғау ұжымының унифицирленген нұсқауларын қолдану керек.

Маңызды сөздер: Центильды кестелер, жатыр түбі биіктігі, гравидограмма.

Библиографическая ссылка:

Кыстаубаева А.С., Танышева Г.А., Шарипова М.Г., Калиева Ж.К., Курмангалиева Д.А., Бологан И. Обзор методов создания перцентильных графиков роста высоты стояния дна матки во время беременности. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2017. №4. С. 81-93.

Kystaubayeva A.S., Tanysheva G.A., Sharipova M.G., Kaliyeva Zh.K., Dolores A. Kurmangaliyeva, Bologan I. A review of methods for creating percentile growth rate charts of fundal height during pregnancy. Review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 4, pp. 81-93.

Кыстаубаева А.С., Танышева Г.А., Шарипова М.Г., Калиева Ж.К., Курмангалиева Д.А., Бологан И. Жүктілік кезінде жатыр түбі биіктігінің өсу кестелердің құрау әдістерінің шолуы. Әдебиет шолуы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. № 4. Б. 81-93.

Введение

Вес новорожденного является одним из важных показателей, используемых для оценки его состояния при рождении. За последние десятилетия отмечена тенденция к увеличению веса новорожденных [2]. Низкий вес при рождении определяется как вес менее 2500 граммов, очень низкий вес при рождении как вес менее 1500 граммов. Эти определения не учитывают гестационный возраст, соответственно в эту группу могут попасть дети с недоношенным гестационным сроком и доношенные новорожденные. Но исход для младенцев с разными гестационными сроками на момент рождения может сильно отличаться [2].

Клиническому специалисту необходимо четко различать термины «маловесный плод», «малый к гестационному сроку плод (МГВП)» и «задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР)».

Любой новорожденный, не достигший при рождении веса в 2500 граммов, называется маловесным.

Малый к гестационному возрасту плод – это гетерогенная группа, объединяющая в себе новорожденных, которые не достигли потенциала своего веса к моменту рождения. Как правило, масса тела при рождении ниже 10-й, 5-й или 3-й перцентили, или \geq одному или двум стандартным отклонениям от среднего веса новорожденных в популяции

[26]. В эту группу входят три больших подгруппы: недоношенные дети, конституционально малые доношенные дети и дети с задержкой внутриутробного развития. Недоношенность, как правило, легко диагностируется, но ведение этих маловесных детей чрезвычайно сложное и прогнозы зависят от степени недоношенности, качества оказания помощи и многих других факторов [22]. Среди оставшихся детей с МГВП, до 30-50% составляют новорожденные с внутриутробной задержкой развития или синдромом ЗВУР плода [6]. При этом ребенок с МГВП или ЗВУР не всегда имеет массу тела меньше 2500 граммов, так как потенциал роста у каждого ребенка индивидуален. Исход в группе новорожденных с ЗВУР будет зависеть от времени родоразрешения: чем быстрее от момента диагностики задержки внутриутробного роста произошли роды, тем благоприятней прогноз [22]. Сложность заключается в диагностике – как правило состояние выявляется поздно или не диагностируется.

До сегодняшнего дня, три систематических обзора оценили чувствительность измерения высоты стояния дна матки (ВДМ), для обнаружения малых для гестационного возраста плодов. Обсервационные когортные исследования показывают широкий диапазон чувствительности от 17% до 93%, что объясняется отсутствием стандартизированных подходов при их создании [25]. Систематический обзор, проведенный Рау и соавторами в 2015 году, на основании 8 работ, показал, что измерение ВДМ, может служить клиническим показателем нарушений роста плода, наряду с другими клиническими данными. Тем не менее, клиницисты должны понимать, что однократное единичное измерение ВДМ не является точным диагностическим инструментом [26], [13], но чувствительность при прогнозировании малых к гестационному возрасту плодов (МГВП), возрастает при нанесении серии измерений на график, известный во многих странах, в том числе и в Казахстане как гравидограмма [32]. Его необходимость обусловлена тем, что график является одним из первых инструментов выявления нарушений роста плода.

Четкое руководство по оценке роста плода имеет важное значение, поскольку существует тесная связь между ограничением роста и заболеваемостью и смертностью новорожденных [34]. Кривые роста плода широко приняты для отслеживания размеров плода начиная со второго триместра беременности до родов. Для правильной оценки благополучия плода, в создании графиков необходимо учитывать такие факторы как этническая принадлежность матери, ареал проживания, курение, социальные условия проживания, характер питания беременной [34]. Применение индивидуализированных графиков, т.е. «локальных», созданных в определенной местности, для населения, проживающего на определенной территории, объединенной общей этнической принадлежностью, повышает чувствительность и диагностическую ценность при выявлении МГВП [31]. Преимущество индивидуальных графиков так же в том, что обеспечивает более точную оценку роста плода и позволяет избежать ненужных акушерских вмешательств во время родов [34].

Сегодня практически каждое развитое государство имеет свои адаптированные индивидуализированные графики роста ВДМ во время беременности. Чем же объясним такой большой разброс чувствительности и диагностической ценности? Как оказалось, графики создавались на протяжении большого количества лет и исследователи разных стран в своих расчетах использовали различные методики в их создании. Необходимо понимать, что разные подходы и методы обчетов данных при создании графиков, искажают результаты исследований и становятся причиной создания диаграмм, не всегда пригодных к работе [25].

Цель исследования: Анализ литературных данных о методах разработки графиков высоты стояния дна матки (ВДМ).

Результаты исследования

При поиске литературы, в первую очередь нас интересовали такие аспекты, как популяция, на которой сделано исследование, какой была выборка по численности, какие параметры учитывались при включении в исследование, какие параметры являлись исключением. Какие

статистические методы были применены для обработки данных, в каких графических редакторах созданы кривые.

Нами был проведен поиск информации в базах данных «Google Scholar», «PubMed»,

«Scopus», «Cochrane Library», «Trip Database», «Springer Link» и в библиотеке репродуктивного здоровья по ключевым словам [Symphysial fundal height] или [gravidogram] (Рисунок 1).

Ключевые слова [Symphysial fundal height], [gravidogram]

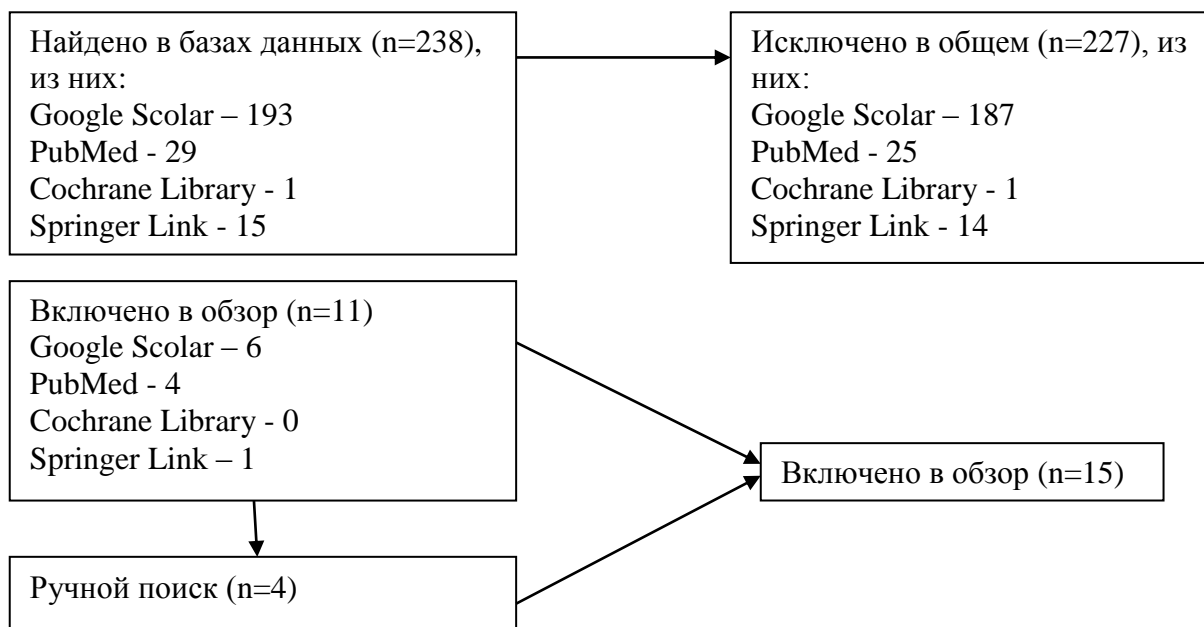


Рисунок 1. Схема поиска литературы для обзора.

Наибольшее количество совпадений по ключевым словам мы нашли в базе данных «Google Scholar» – 193, из них именно методам разработки графика роста высоты стояния дна матки посвящено 6 публикаций с доступным полным текстом.

Первичный поиск, по ключевым словам, проведенный в базе данных «PubMed», обнаружил 29 публикаций с 1977 по 2015 годы. При рассмотрении работ, в 10 из них недоступны абстракты и полнотекстовые источники [4], [28], [23], [21], [20], [7], [10], [14], [17], [35]. В 7 публикациях содержание статьи не отвечало нашим запросам. В 10 источниках речь шла о построении гравидограммы, но не указаны методы исследования и расплывчато обозначены результаты. В четырех документах, отобранных к последующему изучению, описаны промежуточные шаги работы, и в 3 случаях исследователями были рассчитаны и выстроены перцентильные кривые [9], [12], [24], [18].

В базе данных «Scopus» найдено 6 публикаций, подходящих обзору, но все они были дублированы в базе данных «PubMed».

В базе данных «Cochrane Library» была найдена 1 работа: «Symphysial fundal height (SFH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth», написанная авторским коллективом Japaraj Robert Peter, Jacqueline J Ho, Jayabalan Valliapan and Subramaniam Sivasangari и опубликованная в сентябре 2015 года. В данном обзоре авторы сравнивают метод измерения ВДМ с последовательным ультразвуковым измерением параметров плода и метод пальпаторного измерения для выявления аномального роста плода [30], что не соответствует целям нашей работы. 15 источников, в том числе 9 статей и 6 глав из руководств или пособий найдено в базе данных «Springer Link», из них посвящена вопросам гравидограммы – 1.

В оставшихся базах данных по искомой комбинации ключевых слов совпадений найдено не было. Кроме этого мы провели анализ публикаций, ссылки на которые найдены в изучаемых работах, которые оказали значительное влияние на становление гравидограммы как инструмента для диагностики маловесного плода. Таких

работ было найдено 4 и суть их отображена ниже.

Среди выделенных к дальнейшему изучению 15 работ, внимания заслуживает работа «Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts» опубликованная Jason Gardosi и Andre Francis в 1999 году в журнале «BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology» [11]. Авторы являются сторонниками разработки и использования индивидуальных графиков роста высоты стояния дна матки во время беременности, основа для которых построена на данных популяции с учетом этнической принадлежности, географии проживания, роста, веса, паритета матери. Разработанные компьютерные программы, при введении параметров беременной, выдают график, рассчитанный для каждой конкретной женщины. Авторы указали на ожидание распространенности ЗВУР плода до 10% от общего числа участников исследования и предположили, что внедрение индивидуальных графиков приведет к повышению антенатальной диагностики МГВП с ожидаемых 25% до 50%. В целом в исследовании приняли участие 1272 беременные, из которых в основную группу включено 667 беременных и в контрольную группу включено 605 случаев одноплодной беременности. В результатах авторы отмечают, что метод индивидуальных графиков роста высоты стояния дна матки во время беременности выявляет до 48% плодов с МГВП против 29% при использовании традиционных графиков [11]. К сожалению, в статье не отображены сами методы расчета данных для построения перцентильных графиков, так как исследователи ставили перед собой другие цели. Индийские ученые под руководством L Rai, в 1995 году опубликовали результаты расчета перцентильных графиков, основанных на измерениях ВДМ у 100 здоровых беременных. Диагностические точки перцентильных графиков были созданы с помощью математического расчета средних по 10-ой, 50-ой и 90-ой перцентильям [29].

P Limpanyalert, S Manotaya в 2001 году опубликовали статью «Standard curve of

symphysial-fundal height measurement and pregnancy characteristics in pregnant women at King Chulalongkorn Memorial hospital» в журнале Thai Journal of Obstetrics and Gynaecology [19]. Работа интересна тем, что в ней авторы для расчета и построения перцентильных кривых используют более сложные и современные методы статистических расчетов. Когорта исследуемых состояла из 199 местных жительниц с неосложненной одноплодной беременностью, срок которой подтвержден УЗИ методом до 12 недель гестации. Для построения графика учитывались измерения с 16-ой по 40-ую недели беременности. При построении 5-ой, 50-ой и 90-ой перцентилей использован регрессионный анализ с использованием квадратичной регрессии. Кроме этого, проведен мультиномиальный логистический анализ для определения факторов, влияющих на уровень стояния дна матки в разные сроки беременности. В качестве влияющих переменных рассмотрены гестационный возраст, рост и вес матери, ее паритет, индекс массы тела, и пол младенца. Как и ожидалось, гестационный возраст был самой важной переменной, влияющей на высоту стояния дна матки, следующей по важности переменной стал показатель индекса массы тела матери. Как и во многих других работах, где ученые изучали графики роста ВДМ, исследователи сделали заключение, что материнские характеристики оказывают значительное влияние на рост ВДМ во время беременности.

Известный в области перинального ухода исследователь Kenneth Challis и его соавторы в статье «Symphysis-fundal height growth chart of an obstetric cohort of 817 Mozambican women with ultrasound-dated singleton pregnancies», описывают создание национального графика для жительниц Мозамбика. Исследование было проведено в пригороде города Мапуту на когорте беременных, состоявших из 817 женщин, гестационный срок которых был подтвержден УЗИ методом (по бипариетальному размеру головки плода) до 20 недель. Результаты работы были опубликованы в 2002 году в журнале «Tropical Medicine and International Health». При создании графика были учтены

результаты беременных с двумя и более последовательными измерениями во время беременности. На основании данных 6544 измерений, рассчитаны 5-ая, 50-ая и 90-ая процентиля, построение сглаженных кривых проведено с помощью кубической регрессионной модели. Сравнение авторами Мозамбикского графика роста ВДМ во время беременности с аналогичными графиками американской и индийской популяций показал понижение перцентильных кривых в среднем на 3 см по сравнению с американским графиком и повышение на 2 сантиметра по сравнению с индийским графиком [5]. Так же авторы указывают, что одной из основных причин расхождений в результатах сравнения чувствительности метода гравидограммы могут быть различия в квалификации персонала и методология расчетов при построении графиков [5].

Следующая работа этого же автора «The impact of adjustment for parity and mid-upper-arm circumference on sensitivity of symphysis-fundus height measurements to predict SGA fetuses in Mozambique» опубликована в 2003 году в журнале «Tropical Medicine and International Health». В ней авторы дифференцируют данные о высоте стояния дна матки у беременных в зависимости от индекса массы тела (ИМТ), беременной. В методологии исследования указано участие 770 беременных с известной массой тела на момент постановки на учет при беременности. Каждое измерение ВДМ состояло из пары данных – это день беременности на момент измерения и ВДМ в сантиметрах. На каждый день гестационного срока значения ВДМ были отсортированы от низших до высших, затем были рассчитаны 10-й, 50-й и 90-й процентиля. Графическое изображение линий было получено с использованием модели кубической регрессии, как и в предыдущей статье [6]. Полученные авторами результаты показывают наличие различий в высоте стояния дна матки у беременных с различным индексом массы тела. Высота стояния дна матки у беременных с индексом массы тела < 19 и у беременных с ИМТ > 27 была приблизительно на 1 сантиметр ниже и на 1 сантиметр выше по сравнению с женщинами, имевшими нормальный показатель ИМТ.

Кроме этого имеются различия в цифрах ВДМ в зависимости от паритета матери. У повторнородящих беременных показания ВДМ в среднем на 0,5–1 см выше, чем у нерожавших женщин. Чувствительность индивидуализированных графиков составила 49%, специфичность 66%, положительная прогностическая ценность составила 14%, а отрицательное прогностическое значение 93% соответственно.

Необходимость единого подхода к измерению размеров плода и новорожденного привела к образованию консорциума «The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century» или INTERGROWTH-21st. Данный консорциум является глобальной многодисциплинарной сетью, включающей в себя более 300 исследователей и клиницистов из 27 учреждений в 18 странах мира, координируемых Оксфордским университетом. Целью данного сообщества является улучшение перинатального здоровья и сокращение миллионов предотвратимых смертей новорожденных, возникают в результате преждевременных родов или неблагополучия в антенатальном периоде [16]. А Parageorghiou, являющийся активным сотрудником и исследователем данного консорциума, в 2016 году в журнале «BMJ», опубликовал обзор «International standards for symphysis-fundal height based on serial measurements from the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project: prospective cohort study in eight countries». Это исследование является обзором внедрения единого метода измерения и фиксации данных роста ВДМ во время беременности в восьми странах. Основные отличия от других исследований состоят в том, что сроки беременности устанавливались по последней менструацией с обязательным подтверждением УЗИ методом, при этом расчет срока гестации был произведен по таблицам, разработанным так же с учетом стандартов INTERGROWTH - 21st, по значению копчика – теменного размера. Исследователи, проводящие замер ВДМ, были «ослеплены», т.е. не знали срока беременной и использовали ленту, не видя сантиметровой шкалы. 4607 беременных были обследованы,

среднее количество замеров на одну женщину составило 5, при этом минимальное количество замеров на одну беременную составило 2 за весь срок. Кратность измерения составила 5 недель у каждой беременной. При этом следующее измерение назначалось исходя от срока гестации на момент текущей явки. Кривая была построена с учетом 3-ей, 50-ой и 97-ой перцентилей методом квадратичной регрессии. Такие пороги перцентильных кривых авторы объясняют тем, что использование 5-ого и 90-ого перцентилей в странах с низким уровнем дохода, повлияет на уровень оперативных методов родоразрешения, т.е. станет причиной их повышения [25].

В базе данных «Springer Link», теме поиска по нашей работе соответствовало 1 исследование автора Aase Serine D Pay, являющееся систематическим обзором: «Symphysis-fundus height measurement to predict small-for-gestational-age status at birth: a systematic review», опубликованное в журнале «BMC Pregnancy and Childbirth» в декабре 2015 года [26]. В данном труде авторы оценивают чувствительность и ценность метода измерения ВДМ для определения малого к гестационному возрасту плода. Среди 722 ссылок, полученных на запрос по ключевым словам в конечный анализ исследователи включили 8 работ. Особое внимание уделено качеству проведенных исследований. Авторы отмечают, что ни в одном из 8 включенных исследований, набор пациентов не был проведен рандомным методом, выборки были малочисленны и нацелены на выявление МГВП, то есть отсутствовали большие когортные исследования на конкретных популяциях в целом. Кроме этого, все изученные работы были выполнены в 80-х годах прошлого века, когда к исследованиям данного типа не предъявлялись определенные требования. На основании проведенного анализа, коллектив авторов отмечает, что измерение высоты стояния дна матки может не выявлять до 70% плодов с МГВП или внутриутробной задержкой развития. В то же время серийное измерение высоты стояния дна матки может быть рекомендован к применению в клинической практике как один из нескольких методов для

выявления МГВП, в связи с дешевизной, простотой исполнения и отсутствием инвазии в организм беременной [26].

Среди работ, которые были найдены «ручным» методом, особое внимание заслуживает работа Belizán J. et al. «Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple clinical method: Measurement of uterine height», опубликованная Belizán J. в журнале «American Journal of Obstetrics and Gynecology» в 1978 году [3]. Данная работа примечательна тем, что график, разработанный авторами, был рекомендован экспертами ВОЗ для развивающихся стран, в качестве инструмента диагностики малого к гестационному сроку плода и поныне используется во многих странах мира, в том числе и в Казахстане. Исследование было проведено в Гватемале (Центральная Америка). В целом в исследование были включены 437 беременных, с установленной датой последней менструации. Сравнение проведено между основной группой (n=298) и контрольной группой (n=139). В основную группу были включены беременные с низким риском развития осложнений и благополучным исходом плода. Во вторую, беременные с преэклампсиями и низким весом плода при рождении. При построении кривых использована линейная регрессия [3].

Gardosi J “Controlled trial of fundal height measurement plotted on customized antenatal growth charts” провели исследование на 667 беременных в основной группе и 605 в контрольной группе. Были включены англо-европейская (81,3%), индо-пакистанская (12,7%), афро-карибская (3,0%) этнические группы и 3% других национальностей [11]. На основании измерений в основной группе был построен центильный график. Значительно более высокая доля малых для гестационного возраста детей в исследуемой группе составила 47,9% против 29,2% в контрольной группе. Выявляемость крупных к гестационному сроку плодов так же составила 45,7% против 24,2% в основной группе. Расчет сроков беременности основан на последней менструации. При построении перцентильных графиков использован метод логистической регрессии [11].

В работе Deeluea J. выполненной в Тайланде в 2013 году, авторы рассчитывают кривые для беременных с недостаточным весом, нормальным весом, избыточным весом и ожирением. Данные о беременных взяты с архивов клиник. Всего учтены сведения о течении беременности у 1038 женщин. Статистический расчет кривых проведен с помощью мультиномиальной регрессии. Для создания кривых использованы модели квадратичной регрессии [8].

Рау А. и соавторы в 2013 году опубликовали результаты популяционного исследования «A new population – based reference curve for symphysis – fundus height». Исследование было проведено в Швеции. Были извлечены данные из национального регистра. В обсчет включены 42 018 случаев одноплодной беременности. Особенностью при анализе данных являлось то, что авторы не преследовали целью построение графиков для наблюдения в антенатальном периоде, а хотели построить ориентировочные кривые, которые могут показать тенденции роста ВДМ во всей популяции [27].

Обсуждение

Тема построения центильных графиков не нова для медицинских исследований. Центили как показатель «нормального» диапазона и выявления лиц, которые находятся за пределами этого диапазона, и, могут подвергаться повышенному риску заболеваемости и / или смертности, широко используются во многих областях медицинской науки [33]. Центильные графики наглядно отслеживают путь индивидуума (в нашем случае это вес плода, опосредованно выраженный через высоту стояния дна матки во время беременности). Например, прогноз для новорожденного у беременной, ВДМ которой находилась по 90-й центили, а затем опустилась до 50-го центиля, будет отличаться от новорожденного, ВДМ матери которого последовательно располагалась в районе 10-ого центиля. В нашем обзоре очень мало источников подробно и качественно описывают методы построения диаграмм роста ВДМ. Отмечается разность подходов и методология набора материала и его статистической обработки. Часто работы датированы восьмидесятыми и девяностыми

годами прошлого века, хотя интерес к этой теме неизменно возрастает в последние годы, что наглядно показывает база данных PubMed.

Стандарты и графики роста детей, принятые ВОЗ, и их выпуск в 2006 году стал значимым достижением в наблюдении за здоровыми детьми. Эти научно обоснованные стандарты теперь используются во всем мире. Разработка единых стандартов для наблюдения за плодом и в том числе и ростом высоты стояния дна матки, на основе стандартов ВОЗ реализована в проекте INTERGROWTH-21 [16]. Данный проект обосновывает необходимость унификации подходов при создании стандартов в области антенатального ухода, родовспоможения и постнатального развития ребенка.

Авторы проекта отмечают необходимость единой методики при создании графиков, в том числе и гравидограммы, что возможно при наличии единой методологии набора участников в исследование и статистического анализа. При этом, главной особенностью процентильных графиков является плавное поведение кривой [15]. Как видно из вышеизложенного, методы создания графиков сильно различались, начиная с 70-х годов прошлого столетия и, по сей день. При разработке стандартов роста детей в проекте INTERGROWTH-21, а именно для разработки процентильных графиков и получения сглаженных кривых, эксперты ВОЗ использовали Lambda-Mu-Sigma (LMS) метод и Box - Cox Power Exponential (BCPE) метод [33], [15], [36]. После принятия данного стандарта, этот метод был рекомендован для создания любых перцентильных графиков в медицинских исследованиях. Фундаментальное значение в этих центильных расчетах имеет z-балл, который можно охарактеризовать как отклонение от центрального значения, в единицах стандартного отклонения (SD) $[z = (y - \text{среднее значение}) / SD]$. В случае, если распределение является нормальным, z-баллы имеют линейную зависимость, например, $z = 1,96$ соответствует 97,5-му перцентилю и $z = 1,28$ соответствует 90 перцентилю [15]. Но в случае отклонения от нормального распределения Z-баллы не отражают действительного

положения вещей. А в биомедицинских исследованиях очень часто трудно соблюсти условие наличия нормальности распределения данных, особенно, если мы имеем небольшие выборки[1], и для получения истинных результатов, нам необходимо преобразовать распределение данных в нормальное. В таких случаях и применимы Lambda-Mu-Sigma (LMS) метод и Box - Cox Power Exponential (BCPE) метод. LMS метод в основном применим для коррекции асимметрии, и не обрабатывает эксцесс. В случае же когда изменены и асимметрия и эксцесс, более предпочтительно использовать метод BCPE, который исправляет оба параметра [35].

Заключение

Несмотря на дешевизну и простоту исполнения, метод оценки роста плода с помощью гравидограммы остается актуальным в диагностике МГВП. Для повышения чувствительности и ценности метода рекомендуется соблюдать современные требования, предъявляемые к разработке перцентильных кривых, а именно стандарты ВОЗ. При разработке графиков необходимо учитывать этническую принадлежность матери, ее паритет, индекса массы тела.

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

Вклад авторов:

Кыстаубаева А.С., Шарипова М.Г., Калиева Ж.К., Курмангалиева Д.А. - поиск и анализ литературных данных.

Таньшева Г.А., Бологан И. - общее руководство и анализ источников, коррекция выводов.

Литература:

1. Гржибовский А.М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика // Экология человека. 2008. №1. С. 52–58.
2. Bonellie S. et al. Centile charts for birthweight for gestational age for Scottish singleton births // BMC Pregnancy Childbirth. BioMed Central. 2008. Vol. 8, № 1. P. 5.
3. Belizán J. et al. Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple clinical method:

Measurement of uterine height // Am. J. Obstet. Gynecol. 1978. Vol. 131, № 6. P. 643–646.

4. Belizán J.M., Villar J., Nardín J.C. Poor predictive value of symphysial-fundal height when misused in clinical practice. // Am. J. Obstet. Gynecol. 1990. Vol. 162, № 5. P. 1348–1349.

5. Challis K. et al. Symphysis-fundal height growth chart of an obstetric cohort of 817 Mozambican women with ultrasound-dated singleton pregnancies // Trop. Med. Int. Health. 2002. Vol. 7, № 8. P. 678–684.

6. Challis K. et al. The impact of adjustment for parity and mid-upper-arm circumference on sensitivity of symphysis-fundus height measurements to predict SGA fetuses in Mozambique // Trop. Med. Int. Heal. Blackwell Science Ltd, 2003. Vol. 8, № 2. P. 168–173.

7. Chalupa M. National use of the gravidogram as one method of lowering perinatal mortality // Cesk. Gynekol. 1982. Vol. 47, № 3. P. 176–177.

8. Deeluea J. et al. Fundal height growth curve for thai women // ISRN Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 2013. P. 463598.

9. Ebite L.E. et al. Symphysiofundal height growth curve and growth velocity in pregnant women in a Nigerian community // J. Obstet. Gynaecol. (Lahore). 2009. Vol. 29, № 7. P. 605–608.

10. Gardó S. Significance of the gravidogram in maternal care // Orv. Hetil. 1981. Vol. 122, № 22. P. 1357.

11. Gardosi J., Francis A. Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts // British journal of obstetrics and gynaecology. 1999. Vol. 106, № 4. 309-317 p.

12. Gharoro E.P. Routine use of the gravidogram and foetal growth chart in Benin: is there need to customise the gravidogram? // Niger. Postgrad. Med. J. 2002. Vol. 9, № 3. P. 151–154.

13. Goto E. Prediction of low birthweight and small for gestational age from symphysis-fundal height mainly in developing countries: a meta-analysis // J. Epidemiol. Community Health. 2013. Vol. 67, № 12. P. 999–1005.

14. Hanousek L., Tosner J. Use of the gravidogram in the prenatal care and diagnosis of pathological states in pregnancy // Cesk. Gynekol. 1981. Vol. 46, № 4. P. 308–314.

15. *Indrayan A.* Demystifying LMS and BCPE methods of centile estimation for growth and other health parameters // *Indian Pediatr.* 2014. Vol. 51, № 1. P. 37–43.
16. INTERGROWTH-21st Electronic resource. URL: <https://intergrowth21.tghn.org/> (accessed: 29.07.2017).
17. *Janáček V., Drác P.* Diagnosis of premature labor and fetal growth retardation using gravidogram // *Cesk. Gynecol.* 1980. Vol. 45, № 9. P. 656–658.
18. *Kindt J. et al.* Pregnancy monitoring with the Westin gravidogram. II. Symphysis-fundus measurement and the cervix score // *Zentralbl. Gynakol.* 1986. Vol. 108, № 3. P. 155–162.
19. *Limpanyalert P.* Standard Curve of Symphysial-Fundal Height Measurement and Pregnancy Characteristics In Pregnant Women at King Chulalongkorn Memorial Hospital. 2001. Vol. 13, № 4. P. 197–206.
20. *Linasmitta V.* Antenatal screening of small-for-gestational age infants by symphysial-fundal height measurement // *J. Med. Assoc. Thai.* 1985. Vol. 68, № 11. P. 587–591.
21. *Linasmitta V., Sugkraroek P.* Normal uterine growth curve by measurement of symphysial-fundal height in pregnant women seen at Ramathibodi Hospital // *J. Med. Assoc. Thai.* 1984. Vol. 67 Suppl 2. P. 22–26.
22. *Monaghan C., Thilaganathan B.* Fetal Growth Restriction (FGR): How the Differences Between Early and Late FGR Impact on Clinical Management? // *J. Fetal Med.* Springer India, 2016. Vol. 3, № 3. P. 101–107.
23. *Munjanja S.P. et al.* A symphysial-fundal height nomogram for central Africa // *Cent. Afr. J. Med.* 1987. Vol. 33, № 2. P. 29–32.
24. *Ogunranti J.O.* Fundal height in normal pregnant Nigerian women: Anthropometric gravidogram // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 1990. Vol. 33, № 4. P. 299–305.
25. *Papageorghiou A.T. et al.* International standards for symphysis-fundal height based on serial measurements from the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project: prospective cohort study in eight countries // *BMJ.* BMJ Publishing Group, 2016. Vol. 355. P. i5662.
26. *Pay A. et al.* Symphysis-fundus height measurement to predict small-for-gestational-age status at birth: a systematic review // *BMC Pregnancy Childbirth.* BioMed Central, 2015. Vol. 15, № 1. P. 22.
27. *Pay A. et al.* A new population-based reference curve for symphysis-fundus height // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2013. Vol. 92, № 8. P. 925–933.
28. *Praditstawong S.* Gestation age assessment by using symphysial-fundal height measurement in a provincial hospital. // *J. Med. Assoc. Thai.* 1987. Vol. 70, № 8. P. 493–496.
29. *Rai L., Kurien L., Kumar P.* Symphysis fundal height curve—a simple method for foetal growth assessment // *J. Postgrad. Med. Medknow Publications,* 1995. Vol. 41, № 4. P. 93.
30. *Robert Peter J. et al.* Symphysial fundal height (SFH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth // *Cochrane database Syst. Rev.* 2015. Vol. 9, № 9. P. CD008136.
31. *Roex A. et al.* Serial plotting on customised fundal height charts results in doubling of the antenatal detection of small for gestational age fetuses in nulliparous women // *Aust. New Zeal. J. Obstet. Gynaecol.* 2012. Vol. 52, № 1. P. 78–82.
32. *Stuart J.M. et al.* Symphysis-fundus measurements in screening for small-for-dates infants: a community based study in Gloucestershire // *J. R. Coll. Gen. Pract.* 1989. Vol. 39, № 319. P. 45–48.
33. *Thompson M. Lou, Fatti L.P.* Construction of multivariate centile charts for longitudinal measurements // *Stat. Med.* 1997. Vol. 16. P. 333–345.
34. *Tinelli A. et al.* Ultrasonographic fetal growth charts: an informatic approach by quantitative analysis of the impact of ethnicity on diagnoses based on a preliminary report on Salentinian population // *Biomed Res. Int.* 2014. Vol. 2014. P. 386124.
35. *Westin B.* Gravidogram and fetal growth. Comparison with biochemical supervision // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1977. Vol. 56, № 4. P. 273–282.
36. WHO Child Growth Standards Head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age Methods and development. 2007.

References:

1. Grzhibovskij A.M. Tipy dannykh, proverka

raspredeleniya i opisatel'naya statistika [Data types, distribution check and descriptive statistics]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008. Vol. 1. P. 52–58.

2. Bonellie S. et al. Centile charts for birthweight for gestational age for Scottish singleton births. *BMC Pregnancy Childbirth*. BioMed Central, 2008. Vol. 8, № 1. P. 5.

3. Belizán J. et al. Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple clinical method: Measurement of uterine height. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1978. Vol. 131, № 6. P. 643–646.

4. Belizán J.M., Villar J., Nardín J.C. Poor predictive value of symphysial-fundal height when misused in clinical practice. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 162, № 5. P. 1348–1349.

5. Challis K. et al. Symphysis-fundal height growth chart of an obstetric cohort of 817 Mozambican women with ultrasound-dated singleton pregnancies. *Trop. Med. Int. Health.* 2002. Vol. 7, № 8. P. 678–684.

6. Challis K. et al. The impact of adjustment for parity and mid-upper-arm circumference on sensitivity of symphysis-fundus height measurements to predict SGA fetuses in Mozambique. *Trop. Med. Int. Heal.* 2003. Vol. 8, № 2. P. 168–173.

7. Chalupa M. National use of the gravidogram as one method of lowering perinatal mortality. *Cesk. Gynekol.* 1982. Vol. 47, № 3. P. 176–177.

8. Deeluea J. et al. Fundal height growth curve for thai women. *ISRN Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 2013. P. 463598.

9. Ebite L.E. et al. Symphysiofundal height growth curve and growth velocity in pregnant women in a Nigerian community. *J. Obstet. Gynaecol. (Lahore)*. 2009. Vol. 29, № 7. P. 605–608.

10. Gardó S. Significance of the gravidogram in maternal care. *Orv. Hetil.* 1981. Vol. 122, № 22. P. 1357.

11. Gardosi J., Francis A. Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1999. Vol. 106, № 4. P. 309–317 p.

12. Gharoro E.P. Routine use of the gravidogram and foetal growth chart in Benin: is there need to customise the gravidogram? *Niger. Postgrad. Med. J.* 2002. Vol. 9, № 3. P. 151–154.

13. Goto E. Prediction of low birthweight and small for gestational age from symphysis-fundal height mainly in developing countries: a meta-analysis. *J. Epidemiol. Community Health.* 2013. Vol. 67, № 12. P. 999–1005.

14. Hanousek L., Tosner J., Jirous. Use of the gravidogram in the prenatal care and diagnosis of pathological states in pregnancy. *Cesk. Gynekol.* 1981. Vol. 46, № 4. P. 308–314.

15. Indrayan A. Demystifying LMS and BCPE methods of centile estimation for growth and other health parameters. *Indian Pediatr.* 2014. №1. P37-43.

16. INTERGROWTH-21st Electronic resource. URL: <https://intergrowth21.tghn.org/> (accessed: 29.07.2017).

17. Janáček V., Drác P. Diagnosis of premature labor and fetal growth retardation using gravidogram. *Cesk. Gynekol.* 1980. Vol. 45, № 9. P. 656–658.

18. Kindt J. et al. [Pregnancy monitoring with the Westin gravidogram. II. Symphysis-fundus measurement and the cervix score]. *Zentralbl. Gynakol.* 1986. Vol. 108, № 3. P. 155–162.

19. Limpanyalert P. Standard Curve of Symphysial-Fundal Height Measurement and Pregnancy Characteristics In Pregnant Women at King Chulalongkorn Memorial Hospital. 2001. Vol. 13, № 4. P. 197–206.

20. Linasmita V. Antenatal screening of small-for-gestational age infants by symphysial-fundal height measurement. *J. Med. Assoc. Thai.* 1985. Vol. 68, № 11. P. 587–591.

21. Linasmita V., Sugkrarook P. Normal uterine growth curve by measurement of symphysial-fundal height in pregnant women seen at Ramathibodi Hospital. *J. Med. Assoc. Thai.* 1984. Vol. 67 Suppl 2. P. 22–26.

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

23. Munjanja S.P. et al. A symphysial-fundal height nomogram for central Africa. *Cent. Afr. J. Med.* 1987. Vol. 33, № 2. P. 29–32.

24. Ogunranti J.O. Fundal height in normal pregnant Nigerian women: Anthropometric gravidogram. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 1990. Vol. 33, № 4. P. 299–305.

25. Papageorgiou A.T. et al. International standards for symphysis-fundal height based on serial measurements from the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project: prospective cohort study in eight countries. *BMJ. BMJ Publishing Group*, 2016. Vol. 355. P. i5662.
26. Pay A. et al. Symphysis-fundus height measurement to predict small-for-gestational-age status at birth: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth. BioMed Central*, 2015. Vol. 15, № 1. P. 22.
27. Pay A.S.D. et al. A new population-based reference curve for symphysis-fundus height. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2013. Vol. 92, № 8. P. 925–933.
28. Praditstawong S. Gestation age assessment by using symphysial-fundal height measurement in a provincial hospital. *J. Med. Assoc. Thai.* 1987. Vol. 70, № 8. P. 493–496.
29. Rai L., Kurien L., Kumar P. Symphysis fundal height curve--a simple method for foetal growth assessment. *J. Postgrad. Med. Medknow Publications.* 1995. Vol. 41, № 4. P. 93.
30. Robert Peter J. et al. Symphysial fundal height (SFH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth. *Cochrane database Syst. Rev.* 2015. Vol. 9, № 9. P. CD008136.
31. Roex A. et al. Serial plotting on customised fundal height charts results in doubling of the antenatal detection of small for gestational age fetuses in nulliparous women. *Aust. New Zeal. J. Obstet. Gynaecol.* 2012. Vol. 52, № 1. P. 78–82.
32. Stuart J.M. et al. Symphysis-fundus measurements in screening for small-for-dates infants: a community based study in Gloucestershire. *J. R. Coll. Gen. Pract.* 1989. Vol. 39, № 319. P. 45–48.
33. Thompson M. Lou, Fatti L.P. Construction of multivariate centile charts for longitudinal measurements. *Stat. Med.* 1997. Vol. 16. P. 333–345.
34. Tinelli A. et al. Ultrasonographic fetal growth charts: an informatic approach by quantitative analysis of the impact of ethnicity on diagnoses based on a preliminary report on Salentinian population. *Biomed Res. Int.* 2014. Vol. 2014. P. 386124.
35. Westin B. Gravidogram and fetal growth. Comparison with biochemical supervision. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1977. Vol. 56, № 4. P. 273–282.
36. WHO Child Growth Standards Head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age Methods and development. 2007.

Контактная информация:

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

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

E-mail: serikovna_anar@mail.ru

Телефон: +77057954099, +77077954099

Получена: 22 июля 2017 / Принята: 12 августа 2017 / Опубликовано online: 30 августа 2017

УДК 616.12-053.1+616-007.17

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СИНДРОМА ДИСПАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ФОРМИРОВАНИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Мадина Р. Мадиева¹, <http://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

Тамара Х. Рымбаева², <http://orcid.org/0000-0003-3769-6796>

¹ Кафедра онкологии и визуальной диагностики,

² Кафедра последипломного и дополнительного образования,

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

Резюме

Введение. В структуре всех врожденных пороков развития 30 % приходится на врожденные пороки сердца (ВПС), они вносят существенный вклад в показатели перинатальной и младенческой смертности, приводят к инвалидности, тем самым требуют значительных экономических затрат на хирургическую коррекцию и социальную помощь детям-инвалидам. В Республике Казахстан частота ВПС среди живорожденных составляет 8-10 на 1000, а общее количество детей, родившихся с ВПС в Казахстане ежегодно около 3000.

Целью исследования был анализ литературных источников по проблеме формирования врожденных пороков сердца на фоне дисплазии соединительной ткани.

Стратегия поиска. Поиск литературных источников был проведен в базах PubMed, Google Academy, Tompson Reuters.

Всего изучено 70 источников по ключевым словам (врожденный порок сердца, дисплазия соединительной ткани, малые аномалии развития сердца, распространенность врожденных пороков сердца, соединительная ткань).

Критериями включения в обзор были статистические, клинические данные по распространенности патологии в мире и в Республике Казахстан.

Критерии исключения – врожденные пороки сердца, вследствие генетических мутаций.

Результаты. В обзоре представлены: механизмы развития дисплазии соединительной ткани на современном этапе, соединительнотканная дисплазия сердца, распространенность врожденных пороков сердца у детей в мире и Республике Казахстан.

Выводы. Аномалия коллагеновых структур вызывает развитие дисплазии соединительной ткани, которая на современном этапе занимает одно из ведущих мест в структуре сердечно-сосудистых заболеваний детского возраста. В то же время, её вклад в оценку тяжести заболевания больных детей с ВПС изучен не достаточно.

Исследования отечественных и зарубежных ученых, свидетельствуют об уникальности строения и функции соединительной ткани организма. При воздействии экзогенных и эндогенных факторов в период онтогенеза создаются условия для возникновения врожденных пороков сердца. Изучение механизмов таких нарушений остается актуальным и в настоящее время.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, врожденный порок сердца.

Summary

**CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL SIGNIFICANCE
SYNDROME OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA
IN THE FORMATION OF CONGENITAL HEART DEFECTS.
REVIEW.****Madina R. Madiyeva**¹, <http://orcid.org/0000-0001-6431-9713>**Tamara Kh. Rymbayeva**², <http://orcid.org/0000-0003-3769-6796>¹ Department of Oncology and Visual diagnostics,² Department of aftergraduated and additional education,
Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan;

Введение. Structure of all congenital malformations include 30% malformations of the heart and blood vessels (CHD - congenital heart disease), congenital malformations make a significant contribution for child mortality and disability, requiring significant economic costs for surgical correction and social assistance for children with disabilities. In the Republic of Kazakhstan, practical measurement of CHD among live births is 8-10 per 1,000 live births and every year the total number of live births children with CHD in Kazakhstan is 3,000.

The aim of study was analyzed of literature data of congenital heart defects and studied the problem of the CHD associated with connective tissue dysplasia.

Search strategy. Search of literary sources was conducted in the bases of PubMed, Google Academy, Tompson Reuters.

A total of 70 sources were studied by keywords (congenital heart disease, connective tissue dysplasia, prevalence of congenital heart defects, minor cardiac abnormalities, connective tissue).

The criteria for inclusion in the review were statistical, clinical data on the prevalence of pathology in the World and in the Republic of Kazakhstan.

Exclusion criteria are congenital heart defects due to gene mutations.

Results. The review presents: the mechanisms of dysplasia of connective tissue at the present stage, connective tissue dysplasia of the heart, the prevalence of congenital heart diseases in children in the World, and in the Republic of Kazakhstan.

Conclusion of the research work show that the anomaly of collagen developed of connective tissue dysplasia, which at the present anomaly of collagen occupies one of the leading places in the structure of cardiovascular diseases of childhood. At the same time, the contribution the anomaly of collagen to the assessment of the severity of the CHD is not sufficiently studied.

The research of Kazakh and foreign scientists testify about uniqueness of the structure and function of the connective tissue in organism. Influence of exogenous and endogenous factors, conditions for the onset of congenital heart defects are created during ontogeny. The study of the mechanisms of such destructions is relevant at the present time.

Key words: *connective tissue dysplasia, congenital heart disease.*

Түйіндеме

ТУА БІТКЕН ЖҮРЕК КЕМІСТІГІ ҚАЛЫПТАСТЫРУДА КЛИНИКАЛЫҚ-ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ МАҢЫЗДЫЛЫҒЫ ДӘНЕКЕРТІНІНІҢ ДИСПЛАЗИЯСЫ СИНДРОМЫ. ӘДЕБИЕТ ШОЛУЫ.

Мадина Р. Мадиева ¹, <http://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

Тамара Х. Рымбаева ², <http://orcid.org/0000-0003-3769-6796>

¹Онкология және визуальды диагностика кафедрасы,

²Дипломнан кейінгі және қосымша білім беру кафедрасы,
Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті,
Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Туа біткен жүрек кемістігі (ТБЖК) үшін туа біткен даму кемістіктерінің 30% құрылымында, олар, перинаталдық мен бала өлімі айтарлықтай үлес мүгедектікке әкелуі және, осылайша, хирургиялық түзету және мүгедек балаларға әлеуметтік көмек үшін елеулі экономикалық шығындарды талап етеді. Тірі туғандарға арасында Қазақстан Республикасы ТБЖК сырқаттанушылық 1000 жылы 8-10, және біздің елімізде жыл бойы 3000 ТБЖК мен туған балалардың жалпы саны болды.

Іздеу стратегиясы Pub Med, Google Academy, Tompson Reuters негізіндегі әдеби көздерден іздеу жүргізілді.

Түйінді сөздермен (туа біткен жүрек кемістігі, дәнекертінінің дисплазиясы, шағын кардиологиялық ауытқулар, туа біткен жүрек ақауларының таралуы, дәнекер тін) жалпы 70 әдеби көзден зерттелді. Зерттеуге қосылуға арналған критерийлер әлемде және Қазақстан Республикасында патологияның таралуы туралы статистикалық, клиникалық деректер болды. Шығару критерийлері гендік мутацияларға байланысты туа біткен жүрек ақаулары болып табылады.

Зерттеуде: қазіргі кезеңдегі дәнекер тінінің дисплазиясының, жүректің дәнекер тінінің дисплазиясының, әлемдегі және Қазақстан Республикасында туа біткен жүрек ауруларының таралу механизмдері ұсынылған.

Қорытындылар. Коллаген құрылымын аномалия қазіргі уақытта балалық жүрек-қан тамырлары ауруларының құрылымында жетекші орындардың бірі болып табылады дәнекертінінің дисплазиясы, дамыту туғызатынын көрсетті. Сонымен қатар, ТБЖК бар балаларға оқыды науқастардың ауру ауырлығына бағалау оның үлес жеткіліксіз.

Отандық және шетелдік ғалымдардың зерттеулері, дәнекер тінінің құрылымы мен функциясының жалғыздығы туралы куәландырады. Онтогенез барысында экзогенді және эндогенді факторлардың әсерінен туа біткен жүрек кемістігі пайда болуы үшін жағдай жасайды. Осы бұзылуынан тетіктерін зерттеу өзекті бүгін қалады.

Түйінді сөздер: дәнекертіндер дисплазиясы, туа біткен жүрек кемістігі.

Библиографическая ссылка:

Мадиева М.Р., Рымбаева Т.Х. Клинико-эпидемиологическое значение синдрома дисплазии соединительной ткани в формировании врожденных пороков сердца. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2017. №4. С. 94-112.

Madiyeva M.R., Rymbayeva T.Kh. Clinical and epidemiological significance syndrome of connective tissue dysplasia in the formation of congenital heart defects. Review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 4, pp. 94-112.

Мадиева М.Р., Рымбаева Т.Х. Туа біткен жүрек кемістігі қалыптастыруда клиникалық-эпидемиологиялық маңыздылығы дәнекертінінің дисплазиясы синдромы. Әдебиет шолуы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. № 4. Б. 94-112.

Введение

В структуре всех врожденных пороков развития 30 % приходится на врожденные пороки сердца (ВПС), они вносят существенный вклад в показатели перинатальной и младенческой смертности, приводят к инвалидности, тем самым требуют значительных экономических затрат на хирургическую коррекцию и социальную помощь детям-инвалидам. В Республике Казахстан частота ВПС среди живорожденных составляет 8-10 на 1000, а общее количество детей, родившихся с ВПС в Казахстане ежегодно около 3000.

Цель обзора литературы: анализ литературных источников по проблеме формирования врожденных пороков сердца на фоне дисплазии соединительной ткани.

Стратегия поиска: Поиск литературных источников был проведен в базах PubMed, Google Academy, Tompson Reuters.

Всего изучено 70 источников по ключевым словам (врожденный порок сердца, дисплазия соединительной ткани, малые аномалии развития сердца, распространенность врожденных пороков сердца, соединительная ткань).

Критериями включения в обзор были статистические, клинические данные по распространенности патологии в мире и в РК.

Критерии исключения – ВПС вследствие генетических мутаций.

В процессе подготовки и работы над литературным обзором будет определен фактор риска врожденных пороков сердца, как дисплазия соединительной ткани.

1. Механизмы развития дисплазии соединительной ткани на современном этапе.

Из среднего зародышевого листка (мезодермы) в процессе эмбрионального развития организма развивается так называемая зародышевая ткань – мезенхима, из которой в дальнейшем дифференцируются два зачатка. Один из них дает начало развитию крови и сосудов, другой – формированию всех видов соединительной ткани (СТ), в том числе костей, хрящей и гладких мышц. Таким образом, многие ткани и органы при поверхностном рассмотрении, имеющие мало общего, оказываются

эмбриологически родственными. Это внутреннее родство может проявляться тождественными повреждениями и реакциями в условиях патологии. Из мезенхимы образуется: костная и хрящевая ткань; кровь и лимфа; гладкие мышцы; собственно соединительная ткань. Соединительная ткань в человеческом организме является самой разноплановой. Она включает в себя такие непохожие друг на друга субстанции как кость и жир, кожа и кровь. Поэтому принято говорить о группе СТ:

а) собственно соединительная ткань, включающая рыхлую (сопровождает все сосуды, т.е. находится почти везде), плотную соединительную ткань (кожа, сухожилия, связки, апоневрозы, твердая мозговая оболочка), жировую ткань (кожа, сальник, брыжейка), ретикулярную ткань (красный костный мозг, лимфоузлы, тимус, селезенка), пигментную ткань (волосы, сетчатка глазного яблока, загоревшая кожа);

б) хрящевая ткань, включающая гиалиновый хрящ, эластический хрящ, волокнистый хрящ;

в) костная ткань;

г) кровь.

Известно, что любая ткань состоит из клеток (нервная, эпителиальная, мышечная), но только соединительная ткань имеет между этими клетками межклеточное вещество.

Основными структурными элементами СТ являются клеточные элементы (остеобласты, хондробласты, одонтобласты, макрофаги, тучные клетки) и экстрацеллюлярный матрикс (коллаген – 15 типов, эластин, гликозаминогликаны и протеогликианы). Консистенция соединительной ткани зависит от содержания аморфного компонента. Коллагеновые волокна придают всей ткани прочность и позволяют растягиваться, а эластические волокна возвращают ткань в исходное положение после ее растяжения.

Функции соединительной ткани: биомеханическая, трофическая, барьерная, пластическая, морфогенетическая. Уникальность структуры и функции соединительной ткани создают условия для возникновения огромного числа ее аномалий и заболеваний, вызванных воздействием экзогенных и эндогенных факторов в период онтогенеза [1].

Соединительная ткань составляет около 50% всей массы тела и скрепляет все ткани организма и формируется с первых дней жизни плода. При дефиците компонентов, из которых строится соединительная ткань, возникают серьезные аномалии развития. При выраженном дефиците компонентов СТ эти аномалии несовместимы с жизнью уже во внутриутробном периоде (замершая беременность). При менее выраженном дефиците ребенок рождается жизнеспособным, но характеризуется дисморфизмами и более низкими показателями массы тела и роста.

Коллаген составляет более 30 % общей массы белков тела млекопитающих, причем из них 40 % находятся в коже, 50 % в тканях скелета, 10 % в строме внутренних органов. Коллагены являются преобладающим компонентом экстраклеточного матрикса кожи, сухожилий, костной, хрящевой ткани, стромы всех паренхиматозных органов, базальных мембран, стенок кровеносных сосудов и кишечника. В тканях подавляющая часть коллагена находится в составе коллагеновых волокон, они образуются из фибрилл, в процессе синтеза волокон принимают участие протеогликаны и гликопротеины, играющие роль интерфибрилярного цементирующего вещества [17, 66]. Закономерное изменение рыхлой СТ в постнатальном онтогенезе, ее «созревание» характеризуются, вероятно, взаимосвязанными изменениями клеток и межклеточного вещества. Постепенное уплотнение межклеточного вещества, вследствие нарастания массы коллагеновых структур, приводит к повышению механической прочности СТ, но в то же время снижается его проницаемость для транспортируемых веществ, затрудняется выполнение трофической функции из-за редукции тканевых щелей.

Исходя из данных о свойствах и строении молекулы коллагена, на сегодняшний день различают как минимум 27 генетически обособленных типов коллагенов. Каждая ткань характеризуется достаточно строгим набором, строением и соотношением типов коллагена [10]. Один и тот же тип клетки в состоянии синтезировать одновременно несколько коллагенов или изменять их спектр под

влиянием внешних воздействий [60]. Основным фактором в процессе деградации коллагена и его освобождения из тканей является действие коллагеназы. Активаторами самой коллагеназы являются плазмин, калликреин, сериновые протеазы, а ингибиторами – α -2-макроглобулин и β -1-антиколлагеназа [63]. Тест, позволяющий судить об обмене коллагена, основан на определении гидроксипролина в биологических жидкостях, так как 12-14 % аминокислотных остатков коллагена представлены гидроксипролином [21].

Изучение структуры и процесса синтеза коллагенов проводится при исследовании биологических жидкостей (моча, сыворотка), тканей (хрящ, кость, кожа) и культуры кожных фибробластов. В моче с помощью метода хроматографии и электрофореза проводится анализ экскретируемых коллагеновых пептидов, а определение зрелых сшивок коллагена (гидроксилизилпиридолин и лизилпиридолин) – с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии. В сыворотке крови проводится определение N-терминального пропептида коллагена III типа (pN-III) [2].

В отличие от многих наследственных болезней обмена (фенилкетонурия, муковисцидоз, талассемии и др.), характеризующихся преимущественным накоплением одной или нескольких мутаций в структуре заболевания, коллагеновые болезни, по-видимому, не включают распространенных мутаций. К настоящему времени описано более 20 различных типов коллагеновых болезней [62, 36].

Таким образом, системность поражения при патологии соединительной ткани во многом связана с широким распространением ее в организме человека. Изменения соединительной ткани, связанные с нарушением синтеза и функции производных коллагеновых и эластических белков было предложено назвать дисплазиями соединительной ткани.

«Дисплазия соединительной ткани» (ДСТ) - это генетически детерминированное заболевание, характеризующееся нарушением развития СТ в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие измененного фибриллогенеза внеклеточного

матрикса, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогредиентным течением [33, 51].

Соединительная ткань представляет собой классический пример функциональной системы, все элементы которой находятся во взаимосвязи и взаимозависимости, при этом нарушения каждого из компонентов соединительной ткани отражаются на других, а также приводят к изменениям системы в целом, оказывая сильное влияние на организм, на его фенотип, на развитие патологических процессов. Фенотип - это результат взаимодействия генотипа со средой, результат реализации внутренних возможностей, заложенных в генотипе. Внутренняя основа организма, его наследственность (генотип) находит свое выражение при определенных условиях в развитии организма с определенными признаками (фенотип). Генотип определяет и контролирует фенотип. При изменении генотипа изменяется реакция наследственной структуры на условия среды, новая норма реакции в прежней среде ведет к развитию новых признаков [11]. Согласно этому можно также говорить, что ДСТ - это группа наследуемых или врожденных нарушений соединительной ткани мультифакторной природы, характеризующихся генетической неоднородностью и относительно доброкачественным течением, объединенных в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [61].

Наиболее известным генетическим вариантом наследственной дисплазии соединительной ткани является синдром Марфана. Долгое время предполагали, что это заболевание обусловлено мутациями в одном из коллагеновых генов. Однако оказалось, что при синдроме Марфана первичным биохимическим дефектом является нарушение структуры фибриллина 1 - белка микрофибриллярных волокон внеклеточного матрикса, выполняющего в большинстве соединительных тканей архитектурные функции. Мутации в генах, кодирующих эти группы белков и специфически

экспрессирующихся в соединительной ткани, также приводят к различным вариантам наследственной дисплазии соединительной ткани.

Исследователи, изучающие проблему ДСТ, неоднократно делали попытку создания согласованных рекомендаций по диагностике дисплазии соединительной ткани: 1986 г. - Берлинская нозология рассматривает наследственное происхождение ДСТ; в 1994 г. предложено разделить ДСТ на дифференцированные (синдром Марфана, Элерса-Данло) и недифференцированные (МАSS-синдром) [26]. Гентские критерии [57, 43] определили критерии диагностики синдрома Марфана, MASS-синдрома. В 1998 г. - Вилльфаншские критерии синдрома Элерса-Данло. 1998 г.- Брайтонские критерии диагностики синдрома гипермобильности суставов [51, 37]. В 2010 г. были пересмотрены диагностические критерии синдрома Марфана. Например, синдром Элерса-Данло 1:100000, синдром Марфана 1:10000, незавершенный остеогенез 1:10000 [46, 59]. Однако по-прежнему отсутствуют критерии диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ).

На сегодня существует морфологическое подтверждение ДСТ как наследственные изменения в генах, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, структурных белково-углеводных комплексов, а также генные дефекты ферментов и кофакторов к ним, ведущие к изменениям структуры коллагеновых, эластических фибрилл, гликопротеидов, протеогликанов и фибробластов. Влияние среды при этом играет роль триггерных факторов. Некоторые исследователи допускают патогенетическое значение гипомagneмии, основываясь на том, что в 46,6 % -72,0 % наблюдений при ДСТ обнаруживается дефицит магния в различных субстратах (волосы, эритроциты, ротовая жидкость) [18].

Полиорганность поражения при ДСТ обусловлена тем, что соединительная ткань присутствует везде, и, что немаловажно, сочетание диспластических изменений зависит от сроков фетального развития различных структур и типов измененных коллагенов. Захарова И.Н. (2013) в своем

исследовании установила, что у 56 % пациентов с ДСТ обнаружен остеопенический синдром и сдвиги в содержании микроэлементов, принимающих непосредственное участие в процессах остеогенеза (кальция, бора, меди, марганца и цинка) [13].

Чисто соединительнотканым образованием является клапанный аппарат сердца. Гемодинамически малозначимые анатомические изменения архитектоники сердца и магистральных сосудов считают малыми аномалиями развития сердца или МАС синдром. Патологией экстракардиального матрикса объясняется возникновение атриовентрикулярной коммуникации, дефекта межпредсердной перегородки и аналогичных ВПС [20]. Аномальная трабекула - это фиброзномышечный тяж, соединяющий стенку желудочка и межжелудочковую перегородку. Ложная (дополнительная) хорда - это фиброзно-мышечный тяж, соединяющей капиллярные мышцы между собой, либо со стенкой желудочка и межжелудочковой перегородкой. В структуре не только малых аномалий сердца, но и всех сердечно-сосудистых заболеваний детского возраста ведущее место занимает пролапс митрального клапана. Само слово пролабирование означает прогибание в противоположную сторону из-за набухания, объемности (утяжеления). При наследственных коллагенопатиях подобная трансформация обусловлена не воспалительным процессом, а повышенным содержанием гиалуроновой кислоты и хондротинсульфата в строме створок митрального клапана, т.е. избыточным накоплением кислых мукополисахаридов [38].

Таким образом, все большее значение в структуре сердечно-сосудистой патологии у детей и подростков приобретают функциональные нарушения и состояния, связанные с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца (СДСТС).

Признаки ДСТ имеют также и наследственный характер: так, признаки дисплазии диагностированы у матерей в 93,4%, у отцов - в 57,1% случаев, что позволяет предположить превалирование так называемого «материнского эффекта». МАС по линии родители-дети выявлены в 98% случаев [24].

Как было отмечено ранее, при ДСТ наблюдается изменения многих органов и систем. Нередко именно вторичная хроническая патология определяет тяжесть клинического состояния и является основной причиной обращения пациентов в медицинское учреждение. За последние 20-25 лет изменилось классическое клиническое течение многих известных болезней, увеличилась частота проявлений стигм дизэмбриогенеза у детей, имеет место рост аллергических и аутоиммунных заболеваний. Рождение менее 4 % здоровых детей, увеличение удельного веса перинатальной патологии, рост случаев внезапной смерти среди населения разных возрастных групп вызывает необходимость изучения этого явления с привлечением ученых различных специальностей. С начала 90-х годов прошлого века публикуются работы, объясняющие масштабность патоморфоза многих болезней дисплазией соединительной ткани. ДСТ служит конституциональной основой полиорганных нарушений и является фоновой патологией для развития идентифицируемых заболеваний органов и систем (сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной, опорно-двигательной, нервной) [33, 58]. По данным литературы при осмотре лиц с ДСТ у 37% выявляются расширенные поверхностные вены нижних конечностей; у 51% мелкое ветвление небольших сосудов на коже бедер, голеней. Частота варикозного расширения вен коррелирует со степенью тяжести клинических проявлений ДСТ. Ангиографический дисбаланс у пациентов с ДСТ выявляются также поражением артерий среднего и мелкого калибров - множественные крупные аневризмы почечных и мозговых сосудов, ведущих к возникновению вазоренальной гипертензий и геморрагических инсультов [35].

Несвоевременное выявление и лечение детей с ДСТ приводит к значительным последствиям в подростковом и более старшем возрасте. Исследование здоровья школьников с ДСТ показало, что данная патология влияет на качество жизни учащихся, так, больший процент учащихся с ДСТ имели плохую успеваемость в школе. Сравнительная

оценка психо-эмоционального статуса подростков с ДСТ при сравнении их с группой детей и подростков без таковой было выявлено, что количество различных жалоб со стороны органов и систем было выше среди лиц с ДСТ. Выделены «патогномичные для ДСТ» клинические синдромы: сниженный индекс массы тела (ИМТ<17), гипервентиляционный синдром (у лиц с ДСТ в 4 раза чаще), аритмический и астенический синдромы (в 2 раза чаще), артериальная гипотензия (более чем в 2 раза чаще). Частота нарушений сна, а также синкопальных и пресинкопальных состояний в группе детей и подростков с ДСТ была почти в 2 раза выше, чем у обследованных без ДСТ. Гастралгические и диспепсические жалобы достоверно чаще имели обследованные с ДСТ. Дети и подростки с признаками ДСТ чаще болели респираторными заболеваниями и обращались к врачам в течение последнего года (39,8% против 32,0%) [3].

В этой связи, ученые предлагают разработать алгоритм ранней диагностики и этапного наблюдения детей с признаками ДСТ в зависимости от степени диспластических изменений, и в дальнейшем создание структур по системному изучению данной патологии, создание единой клинико-генетической классификации ДСТ.

2. Соединительнотканые дисплазии сердца.

Несмотря на полиорганность поражений при ДСТ, ведущей патологией, сокращающей жизнь пациентов, является кардиоваскулярная. Соединительнотканые дисплазии сердца в настоящее время наиболее актуальны из-за высокой частоты их распространения в популяции [19]. СДСТС привлекает пристальное внимание исследователей, так как имеет риск развития осложнений, таких как инфекционный эндокардит, аритмии, тромбоземболии, внезапная смерть. Спектр диспластических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы довольно разнообразен. К наиболее частым из них относятся пролапс митрального клапана, ложные хорды желудочков, открытое овальное окно; к более редким - пролапс трикуспидального клапана, аневризма аорты и

синусов Вальсальвы, изменения аортального клапана (пролапс, двустворчатый) и ряд других. В классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов выделен как самостоятельный - СДСТС [42].

У многих детей с ВПС имеют место сочетания различных пороков сердца. Примерно у 1/3 детей ВПС сочетаются с экстракардиальными врожденными аномалиями (опорно-двигательного аппарата, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и др.) и многочисленными стигмами дизэмбриогенеза. Пролапс митрального клапана (ПМК) - одна из наиболее распространенных и клинически значимых аномалий клапанного аппарата сердца у детей. Аномально расположенные хорды (АРХ) лишь в последние годы стали рассматриваться как проявление «синдрома ДСТ сердца» [9]. Нарушения сердечного ритма и проводимости являются одним из частых патологических феноменов, наблюдающихся при диспластической кардиопатии [7, 29]. ПМК впервые описан в 1963 г. J.V.Barlow и в последующем другими исследователями. Частота ПМК в различных популяциях составляет от 1,5 до 38%, у женщин наблюдается чаще, чем у мужчин. Описаны семьи с аутосомно-доминантной формой наследования [49]. Основная причина ПМК - нарушение метаболизма коллагена, прежде всего типа III. Обнаружена повышенная частота антигенов гистосовместимости системы HLA-Bw35 [70].

Гипермобильность суставов встречается при ПМК в 2 раза чаще, чем при отсутствии клапанной патологии. Повышенная подвижность суставов отмечается в 52% случаев. Установлена связь ПМК и плоскостопия. Слабость связочного аппарата стопы приводит к возникновению плоскостопия. Изменения кожи встречаются у одной трети лиц с ПМК. Наблюдается повышенная растяжимость кожи. Нарушения зрения определяют в виде миопии, астигматизма. Глубокий угол передней камеры глаза выявляется в 100% случаев. У 40% пациентов с ПМК наблюдается помутнение хрусталика [47].

Другие МАС - изменения строения сердца, как правило, не сопровождающиеся клинически значимыми нарушениями их

функции. Среднее количество МАС у детей с соединительнотканными заболеваниями выше, чем популяционные цифры по распространенности врожденных аномалий сердца, что лишь подтверждает их диагностическую роль в распознавании данной патологии. Как правило, малые аномалии сердца обнаруживаются при рождении или в раннем детстве, некоторые из них подвергаются обратному развитию (например, открытое овальное окно). Другие сохраняются в течение жизни и становятся фактором риска формирования кардиальной патологии [14, 30].

Аномально расположенные хорды (АРХ) - результат генетического дефекта или нарушения эмбриогенеза, приводящий к развитию диспластических изменений соединительной ткани [31]. В 95% аномальные хорды располагаются в полости левого желудочка, и примерно 5% в полости правого желудочка. В зависимости от расположения в полости сердца выделяют диагональные, поперечные и продольные АРХ. У детей чаще встречаются АРХ с диагональным (23%), далее с продольным (7,5%) и с поперечным расположением (5,0%). Ложная хорда – это дериват внутреннего мышечного слоя сердца, в период эмбрионального развития и образующегося из папиллярных мышц. По данным некоторых авторов АРХ следует рассматривать как фактор риска возникновения сердечных аритмий. Наиболее часто это проявляется в виде пароксизмальных желудочковых тахикардий, и даже фибрилляциями желудочков [16].

Таким образом, современные данные о структуре и функции СТ объясняют системность клинических проявлений при ее врожденных дисплазиях. Генерализованный характер нарушений, обусловленный распространенностью многофункциональной соединительной ткани, свойственен не только отдельным нозологическим формам заболеваний, таким как синдром Марфана, синдром Элерса-Данло, но и неполным аномалиям, к которым относится МАС. В зависимости от характера биохимического и генетического дефекта морфофункциональные признаки приобретают черты той или иной нозологической формы или аномалии.

3. Распространенность врожденных пороков сердца у детей в мире, в странах СНГ и Республике Казахстан.

В большинстве развивающихся регионов мира врожденные аномалия (ВА) в настоящее время остается актуальной проблемой общества и здравоохранения, а также является фактором детской смертности, детской инвалидности, и относится к числу наиболее серьезных патологий в состоянии здоровья детей [34].

Врожденные пороки сердца являются ведущей причиной в смертности детей первого года жизни, при исключении инфекционной этиологии смерти [52]. Несмотря на значительный прогресс в медицине этиология ВПС все еще не полностью ясна. Все больше детей доживают до совершеннолетия, поэтому очень важно узнать этиологию ВПС. Врожденные пороки развития лидируют и в структуре причин перинатальной смертности [48, 23]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, проводимыми разными учеными с врожденными аномалиями рождаются 5% новорожденных [12], летальность при этом составляет 30-40%. [50]. Влияние врожденных аномалий на общую структуру младенческой смертности возрастает [5, 6]. По данным ВОЗ частота врожденных заболеваний занимает 4-6%, из них ВПР – 2,5%, хромосомные нарушения 0,8% и моногенные заболеваний 1%. Также более чем, в 80% случаев врожденные пороки сочетаются с тяжелой соматической неонатальной патологией [8, 40].

Исследование в Великобритании врожденных пороков сердца в 16 европейских странах показало, что средняя общая распространенность ИБС составляет 8,0 на 1000 родившихся. Общая распространенность внехромосомных ИБС 7,0 на 1000 родившихся, из которых 3,6% - перинатальная смертность, 20% внутриутробная [44].

В Республике Казахстан в структуре младенческой смертности по официальной статистике ВПР занимают второе место и составляют 22,8%. В структуре перинатальной смертности первое место занимают асфиксия, гипоксия, на втором – ВПР [28]. По данным Национального Генетического Регистра Республики Казахстан (далее - НГР РК)

ежегодно в республике рождается от 2 500 до 3 500 детей с врожденными и наследственными заболеваниями, что составляет от 20,0 до 24,3 на 1000 новорожденных. Как показал анализ данных официальной медицинской статистики, наиболее высокий уровень распространенности врожденных аномалий в 2009 году в Республике Казахстан зарегистрированы в Южно-Казахстанской - 967,4, Акмолинской -783,6, Жамбылской-707,0 областях и в г. Алматы 788,1 случая на 100 000 населения. Наиболее низкие показатели в Кустанайской - 354,6, Атырауской - 378,8 и в Карагандинской-386,9 областях на 100000 жителей [15]. Согласно исследованиям отечественных авторов доля ВПР в структуре перинатальной смертности за 2010 год составила 14,9 %. У каждого третьего умершего ребенка с ВПР выявлены множественные пороки развития, в структуру которых входили врожденные пороки сердца [4]. Известно, что Восточно-Казахстанская область (ВКО) в частности г. Семей, относится к зоне экологического неблагополучия по радиационному загрязнению, вследствие деятельности бывшего Семипалатинского ядерного полигона. У детей данного региона до настоящего времени остаются неизученными популяционная частота, структура врожденных аномалий и их место в структуре младенческой смертности [22].

Распространенность ВПС у детей имеет тенденцию к увеличению во всем мире. При этом почти 90% детей с ВПС доживают до взрослого возраста, при этом нет однозначного мнения о воздействии различных экзо- и эндогенных факторов на рождение ребенка с врожденной аномалией [65]. Поэтому своевременные мероприятия по раннему выявлению и лечению детей с ВПС является необходимым условием современного общества.

В Канадском исследовании число случаев госпитализации детей с ВПС колебалось от 79 до 87 на 1000 населения [53]. В общем, авторы подтверждают увеличение количества детей с ВПС в динамике: распространенность ИБС у детей в первый год жизни с 1998 по 2005 г. была на уровне 8,21 на 1000 родившихся живыми, в 2010 году этот

показатель увеличился и составил 13,11 на 1000 родившихся живыми.

Распространенность ВПС в Пакистане составляла 3,4 на 1000. Наиболее распространенным пороком был дефект межпредсердной перегородки 40 %, дефект межжелудочковой перегородки 35 %, аортальный стеноз 10%. Авторы считают причиной высокого показателя ВПР у детей с прохождением родов не в родильных домах, как во всем мире, а дома с помощью акушерок [67].

Исследование по изучению распространенности ВПС в Китае у детей в возрасте 0-18 год в Синьцзяне составила 16,5‰ (17,7‰ в уйгурском, 6,9‰ в Хань, 11,4‰ в казахском и 38,1‰ в Нунь Китайский, соответственно). Чаще всего встречались такие патологии как дефект межжелудочковой перегородки (29,2%), дефект межпредсердной перегородки (20,8%), открытый артериальный проток (13,7%), двустворчатый аортальный клапан (7,9%), стеноз легочной артерии (5,4%). В качестве факторов риска развития ВПС у детей называют высокий процент аборт в анамнезе, наличие больных с ИБС в семье и среди близких родственников, и преждевременные роды, при этом также отмечают, что 24 % матерей, имеющих детей с ВПС переболели простудными заболеваниями во время беременности, у 10% наблюдалось повышение температуры тела и 6,7% получали антибиотики в течение первого триместра беременности [54]. Другое исследование в Китае показало уровень распространенности детей ВПС составляет 16,4 на 1000 живорожденных среди 47697 мальчиков, 24,1 на 1000 живорожденных среди 43099 девочек и 20,0 на 1000 живорожденных среди 90796 мальчиков и девочек вместе.

Дефект межпредсердной перегородки сердца является наиболее распространенным поражением ИБС, с преобладанием 10,6 на 1000 родившихся живыми. Факторами риска рождения с ВПС авторы считают пожилой возраст матери, инфекции во время беременности, гипертония при беременности, гестационный диабет, наличие больных с ИБС среди близких родственников, низкий уровень образования, а также такие факторы как

низкая масса тела при рождении и короткий гестационный возраст [55].

Исследование в Нигерии детей с ВПР показало, что чаще всего у таких детей выявляются врожденные пороки сердца 72,3%, в частности ДМЖП, а также синдром Дауна. [45]. В Англии в период 1995 г. и 2004 г. госпитализация с диагнозом ВПС увеличилась с 30,7 до 35,5 на 100 000 у мужчин и мальчиков и с 28,2 на 100 000 до 32,8 на 100 000 у женщин и девочек [41]. В Бразилии распространенность ВПС находится на уровне 9 случаев на 1000 рождений. По информации Министерства здравоохранения Бразилии за 2009 год было зарегистрировано 1377 детей с ВПС, что составляет 5,3% от всех родившихся. Наиболее распространенными изменениями были по убывающей - ДМЖП, ДМПП, ОАП, стеноз легочной артерии, коарктация аорты транспозиции магистральных артерий, и аортальный стеноз [64]. У 40% всех зарегистрированных врожденных аномалий в Чехии в 1994 г. диагноз ВПС был поставлен 29 133 детям (197,83 на 10000 родившихся живыми) и в 2008 году 18 811 детям (127,53). При рождении наиболее часто диагностируется врожденные пороки развития сердечной перегородки (более 55% всех ВПС) и врожденные пороки развития магистральных артерий более 18% всех ВПС) [68]. В Дании до 1998 года было зарегистрировано 446 детей с ВПС, распространенность составляла 8,0 на 1000 родившихся живыми [39]. В Германии было зарегистрировано 7245 детей с ВПС, распространенность составила 107,6 на 10000 живорожденных. Наиболее распространенные были ДМЖП, клапанный стеноз легочной артерии (с 52,7, 6,6 на 10000 живорожденных, соответственно). Родители этих детей утверждали, что пренатальная эхокардиография была выполнена у 53,8%, и из них у 77,5% были обнаружены ВПС [69]. Систематический обзор Linde D. показал, что распространенность ВПС у детей в мире существенно возрастает в течение долгого времени, от 0,6 на 1000 родившихся живыми в 1930 году до 9,1 (на 1000) после 1995 года. За последние 15 лет ситуация стабилизировалась, и ежегодно в мире регистрируется 1,35 млн. новорожденных с

ВПС. Наиболее высокий показатель распространенности ВПС были найдены в Азии (9,3 на 1000 детей). В Европе распространенность ВПС значительно выше, чем в Северной Америке 8,2 на 1000 живорожденных против 6,9 [56]. Ежегодно в РФ рождается около 17,5 тыс. детей с различными пороками сердца, что составляет 249 на 100 тыс. населения [25].

За последние десятилетия в РК увеличился удельный вес ВПС, являющейся основной причиной смерти детей первого года жизни. Частота ВПС составляет 30% среди всех ВПР. В настоящее время в Республике 5000 детей с ВПС нуждаются в оперативной коррекции, что составляет 6-8 на 1000 детей с ВПС [27].

Заключение

Таким образом, в настоящее время, недостаточно изучена взаимосвязь между внешними фенотипическими признаками ДСТ и особенностями морфологии и структуры внутренних органов. Исследователи не базируются на единой терминологии и критериях постановки диагноза. Учитывая модифицирующее влияние дисплазии соединительной ткани на клинические проявления и течение ассоциированной с ней патологии, особого внимания заслуживает дальнейшее изучение особенностей сердечно-сосудистых заболеваний у детей с несостоятельностью соединительнотканых структур.

Отсутствие тенденции к снижению количества рождения детей с различными пороками развития, в том числе врожденными пороками сердца определяет актуальность наших исследований.

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

Вклад авторов:

Мадиева М.Р., Рымбаева Т.Х. - поиск и анализ литературных данных, написание манускрипта.

Литература:

1. Аббакумова Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей: учебное пособие. Санкт-Петербург, 2013. 36 с.
2. Арсентьев В.Г., Пшеничная К.И., Суворова А.В., Шабалов Н.П. Клинические и патогенетические аспекты нарушений в

системе гемостаза при дисплазиях соединительной ткани у детей // Педиатрия, 2009. Т 88. №4. С.134-140.

3. *Арсентьев В.Г.* Поражения пищеварительного тракта при диффузных заболеваниях соединительной ткани // Детская гастроэнтерология. Руководство для врачей/ под ред. Н.П. Шабалова, М.: Медпресс-Информ, 2011. С. 598-604.

4. *Божбанбаева Н.С., Урстемова К.К., Дуйсенбаева М.К., Карибаева Д.К., Умарова Г.А.* Врожденные пороки развития в структуре мертворождаемости и летальности новорожденных детей г. Алматы // Журнал Вестник КазНМУ им. Асфендиярова, 2012. №11. С. 55-58.

5. *Белоконь Н.А., Подзолков В.П.* Врожденные пороки сердца. М.: Медицина, 1991. 250 с.

6. *Бочков Н.П. Жученко Н.А., Кириллова Е.А.* Мониторинг врожденных пороков развития // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1996. № 2. С. 20 - 24.

7. *Волосовец О.П., Марценюк Ю.О.* Нарушения сердечного ритма у детей на фоне пролапса митрального клапана // Педиатрия, 2004. № 3. С. 10-12.

8. Всемирная организация здравоохранения. Пороки развития. Информационный бюллетень № 370.01.2014. С. 5-7.

9. *Гнусаев С. Ф. Белозеров Ю.М., Виноградов А.Ф.* Клиническое значение малых аномалий сердца у детей // Медицинский Вестник Северного Кавказа, 2008. № 2. С. 39-40.

10. *Горбунова В.Н., Кадурина Т.И.* Коллагены и коллагеновые гены // Медицинская генетика, 2006. № 6. С.3-13.

11. *Громова О.А., Торшин И.Ю.* Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // Русский медицинский журнал, 2008. Т 16. № 1. С. 1-10.

12. *Демикова Н.С., Кобринский Б.А.* Эпидемиологический мониторинг ВПР в РФ // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2012. № 4. С.152-154.

13. *Захарова И.Н., Творогова Т.М., Воробьева А.С.* Роль микроэлементоза в формировании остеопении при недифференцированном синдроме дисплазии

соединительной ткани. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы // Российский сборник научных трудов с международным участием под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. Москва – Тверь – Санкт-Петербург, 2013. вып 3. С. 61-70.

14. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2012 году. Стат. Сборник. Астана, 2013. 320 с.

15. *Земцовский Э.В., Красовская Ю.В., Парфенова Н.Н.* Критерии диагностики и клиническая оценка асимметрии трехстворчатого аортального клапана // Терапевтический архив, 2006. №78 (12). С.50-55.

16. *Иванова Н.В., Головской Б.В., Усольцева Л.В.* Особенности клинического проявления дисплазии соединительной ткани у лиц трудоспособного возраста // Клиническая медицина, 2002. № 12. С. 39-41.

17. *Кадурина Т.И., Горбунова В.Н.* Дисплазии соединительной ткани: руководство для врачей. С-Пб. ЭЛБИ, 2009. 714 с.

18. *Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф.* Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения. Проект российских рекомендаций // Педиатрия, 2014. Т 93. № 5. С.40.

19. *Калачева А.Г., Громова О.А., Керимкулова Н.В.* Нарушения формирования соединительной ткани у детей как следствие дефицита магния // Медицинский журнал лечащий врач, 2012. № 3. С. 32-35.

20. *Коровина Н.А., Тарасова А.А., Творогова Т.М.* Функциональные состояние миокарда у детей и подростков с малыми сердечными аномалиями при вегетососудистой дистонии // Педиатрия, 2006. № 2. С. 34-39.

21. *Лукина Т.С.* Оценка маркера оксипролина и его значение у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Современная медицина. Актуальные вопросы, 2015. № 6. С.7-8.

22. *Мадиева М.Р., Рымбаева Т.Х., Шабданова С.Л., Абылгазинова А.Ж.* Структура врожденных пороков сердца у детей г. Семей // Сборник научных трудов

первой межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии». Смоленск, 2014. С. 204-205.

23. Мелехина И.Н. Врожденные пороки сердца у детей // Журнал Успехи современного естествознания, 2007. № 9. С. 77-89.

24. Михайлова А.В., Смоленский А.В. Особенности клинической картины и показателей физической работоспособности у спортсменов с синдромом дисплазии соединительной ткани // Клиническая медицина, 2004. №8. С. 8-9.

25. Мутовин Г.Р. Роль и значение генетических знаний в современной клинической медицине // Российский медицинский журнал, 1998. № 1. С.3-7.

26. Нечаева Г., Викторова И., Друк И. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями // Врач, 2006. №1. С.19-23.

27. Нукушева С.Г. Перспективы развития высокоспециализированной медицинской помощи детям в республике Казахстан. Из доклада директора НЦПиДХ, д.м.н., проф. С.Г. Нукушевой. Алматы, 2011.

28. Ормантаев К.С., Хабижанов Б.Х., Машкеев А.К. Анализ современного состояния и тенденций развития мировой и отечественной педиатрической науки // Педиатрия, 2011. № 3. С.70-81.

29. Стародубцева М.С. Состояние кардиодинамики у детей с малыми аномалиями развития сердца // Вестн. РГМУ, 2005. № 3 (42). С. 137-139.

30. Суменко В.В., Лебедькова С.Е., Челпаченко О.Е., Каган Н.Н. Клинико-эхографические особенности состояния сердечно-сосудистой системы у детей с пограничным расширением печеночных вен // Вестник Оренбургского государственного университета, 2013. № 9 (158). С. 123-127.

31. Трисветова Е.Л. Анатомическая характеристика малых аномалий сердца // Дисплазия соединительной ткани. Москва, 2008. №1. С.19-20.

32. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю. Варикозная болезнь вен нижних конечностей как следствие дисплазии соединительной

ткани // Ангиология и сосудистая хирургия, 2004. Т10. №2. С. 84-89.

33. Шабалов Н.П., Арсентьев В.Г. Наследственные болезни соединительной ткани // Педиатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т.1. С.298-320.

34. Шляев Р.Р., Шальнова С.Н. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых // Вопросы современной педиатрии, 2003. №2 (5). С. 61-67.

35. Черных А.М., Селютин М.Ю., Горяинова И.Л. Мониторинг врожденных пороков развития у детей в Курской области // Педиатрия, 2012. № 5. С. 54-55.

36. Эрман Л.В., Арсентьев В.Г., Шабалов Н.П. Наследственные болезни соединительной ткани // Детские болезни: учебник. Изд.6. СПб.: Питер, 2007. Т 2. С. 587-603.

37. Adib N., Davies K., Grahame R. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder // Rheumatology (Oxford), 2005. Vol. 44(6). P. 744-750.

38. Anders S., Said S., Schulz F., Puschel K. Mitral valve prolapse syndrome as cause of sudden death in young adults // Forensic Sei. Int., 2007. №171(2-3). P.127-130.

39. Bache A.¹, Garne E. Congenital heart defects in the county of Fyn. Epidemiology and mortality 1986-1995. // Ugeskr Laeger, 2002. Vol.2, №164(36). P.4169-4172.

40. Benoit G. Bruneau, Deepak Srivastava. Congenital Heart Disease Entering a New Era of Human Genetics De Novo Mutations in Histone-Modifying Genes in Congenital Heart Disease // Zaidi et al Nature, 2013. P. 420-498.

41. Billett J., Majeed A., Gatzoulis M., Cowie M. Trends in hospital admissions, in-hospital case fatality and population mortality from congenital heart disease in England, 1994 to 2004 // Heart, 2008. №94. P. 342-348.

42. Boudoulas H., Wooley C. F. Mitral valve: Floppy Mitral Valve, Mitral Valve prolapse, Mitral Valve Regurgitation // NY: Futura Publishing Company, 2000. P. 753.

43. De Paepe A., Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders // Br. J. Haematol, 2004. №127(5). P.491-500.

44. Dolk H., Loane M., Garne E. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005 // *Circulation*, 2011. Vol 1;123(8). P. 841-849.
45. Ekure E.N., Animashaun A., Bastos M., Ezeaka V.C. Congenital heart diseases associated with identified syndromes and other extra-cardiac congenital malformations in children in Lagos // *West Afr J Med.*, 2009. 28(1). P. 33-37.
46. Faivre L., Collod-Beroud G., Adis L. The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change? // *Il Clin. Genet.*, 2011. Vol.4. P. 1-10.
47. Feldkamper M., Schaeffel F. Interactions of genes and environment in myopia // *Dev. Ophthalmol.*, 2003. №. 37. P. 34-49.
48. Ferencz C., Rubin J.D., Loffredo C.A., Magee C.M. The epidemiology of congenital heart disease, The Baltimore-Washington Infant Study (1981-1989) // *Perspectives in Pediatric Cardiology*, Mount Kisco.- NY: Futura Publishing Co.Inc, 1993. Vol. 4.
49. Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D. et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study // *JACC*, 2002. Vol. 40:1. P. 298-304.
50. Gromova O.A., Torshin I.Y., Tetrushvili N.K., Lisitsyn E.Y. A systematic analysis of the relationship of vitamins and malformations // *Lancet*, 2010. №12. P. 631-644.
51. Grahame R., Bird H. A., Child A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) // *Journal of Rheumatology*, 2000. Vol. 27 (7). P.1777-1779.
52. Hoffman J.I., Kaplan S. The incidence of congenital heart disease // *J Am Coll Cardiol.*, 2002. №39(12). P. 1890-1900.
53. Islam S., Yasui Y., Kaul P., Marelli A.J., Mackie A.S. Congenital Heart Disease Hospitalizations in Canada: A 10-Year Experience // *Can J Cardiol.*, 2015. P. 0828.
54. Liu F., Yang Y.N., Xie X., Li X.M., Ma X., Fu Z.Y., Chen B.D., Huang Y., Shan C.F., Ma Y.T., Gao X.M. Prevalence of Congenital Heart Disease in Xinjiang Multi-Ethnic Region of China // *PLoS One*, 2015 №10(8). P.961.
55. Liu X., Liu G., Wang P., Huang Y., Liu E., Li D., Ren S., Pan L., Li N., Yang X., Yu Z., Hu G. Prevalence of congenital heart disease and its related risk indicators among 90 796 Chinese infants aged less than 6 months in Tianjin // *Int J Epidemiol.*, 2015. Vol. 44(3). P. 884-893.
56. Linde D., Konings E.E., Slager M.A. et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. // *J Am Coll Cardiol.*, 2011. Vol. 58(21). P.2241-2247.
57. Loeys B. L., Dietz H. C., Braverman A. C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome // *J. Med. Genet.*, 2010. Vol.47(7). P.476-485.
58. Madiyeva M., Rymbaeva T., Abylgazinova A., Grijbovski A. Incidence of congenital malformations of the circulatory system in Semey, Kazakhstan, in 2009-2013 // *European congress of epidemiology healthy living*. Maastricht-Netherlands, 2015. P. 772.
59. Malfait F., Wenstrup R.J., De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type // *Genet. Med.*, 2010. Vol. 12. N 10. P. 597-605.
60. Malfait F., Hakim A.J. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes // *De Paepe et al* // *Rheumatology*, 2006. N 45. P. 502-507.
61. Mosca M., Tani C., Neri C. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD) // *Il Autoimmune Rev.*, 2006. № 6(1). P.1-4.
62. Murphy-Ryan M., Psychogios A., Lindor N.M. Hereditary disorders of connective tissue: A guide to the emerging differential diagnosis // *Genet. Med.*, 2010. Vol. 12. N 6. P. 344-354.
63. Olivieri J., Smaldone S., Ramirez F. Fibrillin assemblies: extracellular determinants of tissue formation and fibrosis // *Fibrogenesis Tissue Repair.*, 2010. Vol. 3. P. 24.
64. Pinto Júnior V.C., Branco K.M., Cavalcante R.C., Carvalho Junior W. Epidemiology of congenital heart disease in Brazil // *Rev Bras Cir Cardiovasc.*, 2015. Vol.30 (2). P. 219-224.
65. Philip Moons, Lore Bovijn, Werner Budts, Ann Belmans, Marc Gewillig. Temporal Trends in Survival to Adulthood Among Patients Born With Congenital Heart Disease From 1970 to 1992 in Belgium // *Circulation*, 2010. Vol.122. P.2264-2272.

66. Richard C. D'Alonzo, Aaron J. Kowalski, David T. Denhardt, G. Allen Nickols and Nicola C. Partridge. Regulation of Collagenase - 3 and Osteocalcin Gene Expression by Collagen and Osteopontin in Differentiating MC3T3-E1 Cells // The Journal of Biological Chemistry, 2002. Issue by July 5. Vol. 277. N 27. P. 27788-27798.

67. Rizvi S.F., Mustafa G., Kundi A., Khan M.A. Prevalence of congenital heart disease in rural communities of Pakistan // J Ayub Med Coll Abbottabad, 2015. Vol.27(1). P.124-127.

68. Sípek A., Gregor V., Sípek A. Jr, Hudáková J. et al. Incidence of congenital heart defects in the Czech Republic-current data // Ceska Gynekol., 2010. 75(3). P. 221-242.

69. Schwedler G., Lindinger A., Lange P.E, et al. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany: a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects // Clin Res Cardiol., 2011. Vol.100(12). P.1111-1117.

70. Thomas P. Shanley, Derek S. Wheeler, Hector R.Wong. Pediatric critical care medicine: basic science and clinical evidence // Berlin: Springer, 2007. P. 666.

References:

1. Abbakumova L.N. *Klinicheskie formy displazii soedinitel'noi tkani u detei: uchebnoe posobie* [Clinical forms of connective tissue dysplasia in children: educational allowance]. Sankt-Peterburg [St. Petersburg], 2013. 36 p [in Russian].

2. Arsent'ev V.G., Pshenichnaya K.I., Suvorova A.V., Shabalov N.P. *Klinicheskie i patogeneticheskie aspekty narushenii v sisteme gemostaza pri displaziyakh soedinitel'noi tkani u detei* [Clinical and pathogenetic aspects of disorders in the hemostasis of connective tissue dysplasia in children]. *Pediatriya* [Pediatrics], 2009. T 88. №4. pp.134-140. [in Russian].

3. Arsent'ev V.G. *Porazheniya pishhevaritel'nogo trakta pri diffuznykh zabolovaniyakh soedinitel'noi tkani* [Lesions of the digestive tract and diffuse connective tissue diseases]. *Detskaya gastroenterologiya. Rukovodstvo dlya vrachei pod red. N.P. Shabalova*. M.: Medpress-Inform [Pediatric gastroenterology. Manual for doctors. Ed. by N.P. Shabalov, Moscow: Medpress-Inform], 2011. pp. 598-604. [in Russian].

4. Bozhbanbaeva N.S., Urstemova K.K., Duisenbaeva M.K., Karibaeva D.K., Umarova G.A. *Vrozhdennyye poroki razvitiya v strukture mertvorozhdaemosti i letal'nosti novorozhdennykh detej g. Almaty* [Congenital malformations of stillbirth and mortality of newborn in Almaty]. *Zhurnal Vestnik KazNMU im. Asfendiyarova* [Journal of the Bulletin of Asfendiyarov's KazNMU], 2012. №11. pp.55-58. [in Russian].

5. Belokon' N. A., Podzolkov V. P. *Vrozhdennyye poroki serdtsa* [Congenital heart diseases]. M.: Meditsina [M.: Medicine], 1991. 250 p. [in Russian].

6. Bochkov N. P. Zhuchenko N. A., Kirillova E. A. *Monitoring vrozhdennykh porokov razvitiya* [Monitoring of congenital malformations]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian report of perinatology and pediatrics], 1996. № 2. pp. 20-24. [in Russian].

7. Volosoveshh O.P., Martsenyuk Ju.O. *Narusheniya serdechnogo ritma u deteina fone prolaps mitral'nogo klapana* [Arrhythmia in children with mitral valve prolapse]. *Pediatriya* [Pediatrics], 2004. № 3. pp.10-12. [in Russian].

8. *Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. Informacionnyi byulleten' № 370. Poroki razvitiya* [World Health Organization. Malformations. Information Bulletin No 370], 2014. pp. 5-7. [in Russian].

9. Gnusaev S.F. Belozarov Ju.M., Vinogradov A.F. *Klinicheskoe znachenie malykh anomalii serdtsa u detey* [Clinical significance of heart anomalies in children]. *Meditsinskii Vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical Bulletin of the North Caucasus], 2008. № 2. pp.39-40. [in Russian].

10. Gorbunova V.N., Kadurina T.I. *Kollageny i kollagenovye geny* [Collagens and Collagen Genes]. *Meditsinskaya genetika* [Medical Genetics], 2006. № 6. pp.3-13. [in Russian].

11. Gromova O.A., Torshin I.Ju. *Displaziya soedinitel'noj tkani, kletochnaya biologiya i molekulyarnye mehanizmy vozdeystviya magniya* [Connective tissue dysplasia, cellular biology and molecular mechanisms of magnesium exposure]. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian Medical Journal], 2008. T. 16. № 1. pp.1-10. [in Russian].

12. Demikova N.S., Kobrinskii B.A. *Epidemiologicheskii monitoring VPR v RF* [Epidemiological monitoring of congenital malformation in the Russian Federation].

Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii [Russian herald of perinatology and pediatrics], 2012. N 4(1). pp.152-154. [in Russian].

13. Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Vorob'eva A.S. Rol' mikroelementov v formirovani osteopenii pri nedifferentsirovannom sindrome displazii soedinitel'noi tkani. *Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noi tkani. Dostizheniya i perspektivy* [The role of microelementosis in the formation of osteopenia in the undifferentiated syndrome of connective tissue dysplasia. Pediatric aspects of connective tissue dysplasia. Achievements and prospects]. *Rossiiskii sbornik nauchnykh trudov s mezhdunarodnym uchastiem*, vyp. 3 / Pod red. S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoi, E.A. Nikolaevoi [The Russian collection of scientific works with international participation, ed. by S.F. Gnusaev, T.I. Kadurina, E.A. Nikolaeva]. Moskva, Tver', Sankt-Peterburg, 2013. pp. 61-70. [in Russian].

14. Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2012 godu [Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of health organizations in 2012. Stat. Collection]. Astana, 2013. 320 p. [in Russian].

15. Zemtsovskii Je.V., Krasovskaya Ju.V., Parfenova N.N. Kriterii diagnostiki i klinicheskaya otsenka asimmetrii trekhstvorchatogo aortal'nogo klapana [Diagnostic criteria and clinical evaluation of the asymmetry of the tricuspid aortic valve]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive], 2006. №78 (12). pp. 50-55. [in Russian].

16. Ivanova N.V., Golovskoi B.V., Usoltseva L.B. Osobennosti klinicheskogo proyavleniya displazii soedinitel'noi tkani u lits trudospobnogo vozrasta [Features of the clinical manifestation of connective tissue dysplasia in working persons]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical Medicine], 2002. № 12. pp. 39-41. [in Russian].

17. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. *Displazii soedinitel'noi tkani: rukovodstvo dlya vrachei* [Connective tissue dysplasia: Manual for doctors]. Sankt-Peterburg: JeLBI, 2009. 714 p. [in Russian].

18. Kadurina T.I., Gnusaev S.F. Nasledstvennye i mnogofaktornye narusheniya soedinitel'noi tkani u detei. Algoritmy diagnostiki, taktika vedeniya. Proekt rossiiskikh rekomendatsii [Hereditary and multifactorial disorders of

connective tissue in children. Algorithms of diagnostics, tactics of treatment. Draft of Russian recommendations]. *Pediatriya* [Pediatrics], 2014. T 93. № 5 (Prilozhenie 1). 40 p. [in Russian].

19. Kalacheva A.G., Gromova O.A., Kerimkulova N.V. Narusheniya formirovaniya soedinitel'noi tkani u detei kak sledstvie defitsita magniya [Disorder in the formation of connective tissue in children as a consequence of magnesium deficiency]. *Meditinskii zhurnal Lechashchii vrach* [Medical Journal of doctor], 2012. № 3. pp. 32-35. [in Russian].

20. Korovina N.A., Tarasova A.A., Tvorogova T.M. Funktsional'nye sostoyani miokarda u detei i podrostkov s malymi serdechnymi anomaliami pri vegetosudistoi distonii [Functional of myocardium in children and adolescents with small cardiac anomalies in vegetovascular dystonia]. *Pediatriya* [Pediatrics], 2006. № 2. pp.34-39. [in Russian].

21. Lukina T.S. Otsenka markera oksiprolina i ego znachenie u zhenshin s nedifferentsirovannoi displaziei soedinitel'noi tkani [Evaluation of the hydroxyproline marker and its significance in women with undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy* [Modern medicine. Current issues], 2015. № 6. pp.7-9. [in Russian].

22. Madieva M. R., Rymbaeva T. H., Shabdanova S. L., Abylgazinova A. Zh. Struktura vrozhdennykh porokov serdtsa u detei g. Semei [Structure of congenital heart disease in children of Semei]. *Sbornik nauchnykh trudov pervoi mezhhregional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye voprosy pediatrii»* [Proceedings of the first interregional scientific-practical conference with international participation "Actual issues of pediatrics"]. Smolensk, 2014. pp. 204-205. [in Russian].

23. Melekhina I. N. Vrozhdennye poroki serdtsa u detei [Congenital heart defects of children]. *Zhurnal Uspehi sovremennogo estestvoznaniya* [Journal of Successes of Modern Natural Science], 2007. № 9. pp.77-89. [in Russian].

24. Mikhailova A.B., Smolenskii A.B. Osobennosti klinicheskoi kartiny i pokazatelei fizicheskoi rabotosposobnosti u sportsmenov s sindromom displazii soedinitel'noi tkani [Features of the clinical symptoms and indicators of physical

performance in athletes with connective tissue dysplasia]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical Medicine], 2004. №8. pp.8-9. [in Russian]

25. Mutovin G.R. Rol' i znachenie geneticheskikh znanii v sovremennoi klinicheskoi meditsine [The role and importance knowledge of genetic in modern clinical medicine]. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* [Medical Journal of Russia], 1998. №1. pp.3-7. [in Russian]

26. Nechaeva G., Viktorova I., Druk I. Displaziya soedinitel'noi tkani: rasprostranennost', fenotipicheskie priznaki, assotsiatsii s drugimi zabolevaniyami [Connective tissue dysplasia: Prevalence, phenotypic signs, associations with other diseases]. *Vrach* [Doctor], 2006. №1. pp. 19-23. [in Russian]

27. Nukusheva S.G. *Perspektivy razvitiya vysokospetsializirovannoi meditsinskoi pomoshhi detyam v Respublike Kazakhstan* [Prospects for the development of highly specialized medical care for children in the Republic of Kazakhstan]. Iz doklada direktora NCPiDH, d.m.n., prof. S.G. Nukushevoi [From the report of the Director of the National Center of Pediatrics and Surgery, prof. S.G. Nukusheva]. Almaty, 2011 g. [in Russian]

28. Ormantaev K S., Habizhanov B. H., Mashkeev A. K. Analiz sovremennogo sostoyaniya i tendentsii razvitiya mirovoi i otechestvennoi pediatricheskoi nauki [Analysis of the current state and development trends of the world and national pediatric science]. *Pediatriya* [Pediatrics], 2011. № 3. pp.70-81. [in Russian].

29. Starodubtseva M.S. Sostoyanie kardiodinamiki u detey s malymi anomaliyami razvitiya serdtsa [Status of cardiodynamics in children with small heart anomalies]. *Vestn. RGMU* [Bulletin of RGMU], 2005. № 3 (42). pp.137. [in Russian]

30. Sumenko V.V., Lebed'kova S.E., Chelpachenko O.E., Kagan N.N. Kliniko-ekhograficheskie osobennosti sostoyaniya serdechno-sosudistoi sistemy u detei s pogranichnym rasshireniem pechenochnykh ven [Clinico-echographic features of the cardiovascular system in children with borderline enlargement of the hepatic veins]. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of Orenburg State Medical University], 2013. № 9 (158). pp.123-127. [in Russian]

31. Trisvetova E.L. *Anatomicheskaya kharakteristika malykh anomalii serdtsa. Displaziya soedinitel'noy tkani* [Connective tissue dysplasia]. Moskva [Moscow], 2008. №1. pp.19-20. [in Russian]

32. Cukanov Ju.T., Cukanov A.Ju. Varikoznaya bolezni ven niznykh konechnostei kak sledstvie displazii soedinitel'noi tkani [Varicose veins of the lower limbs due to connective tissue dysplasia]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* [Angiology and Vascular Surgery], 2004. T.10. №2. pp.84-89. [in Russian]

33. Shabalov N.P., Arsent'ev V.G. Nasledstvennye bolezni soedinitel'noi tkani [Hereditary diseases of connective tissue]. *Pediatriya: natsional'noe rukovodstvo* [Pediatrics: National Recommendations]. M.: GJeOTAR-Media, 2009. T.1. pp.298-320. [in Russian]

34. Shilyaev P.P., Shal'nova S.N. Displaziya soedinitel'noi tkani i ee svyaz' s patologiei vnutrennykh organov u detei i vzroslykh [Dysplasia of connective tissue and its connection with the pathology of internal organs in children and adults]. *Voprosy sovremennoi pediatrii* [Questions of modern pediatrics], 2003. №2 (5). pp. 61-67. [in Russian]

35. Chernykh A.M., Selyutina M.Ju., Goryainova I.L. Monitoring vrozhdennykh porokov razvitiya u detei v Kurskoi oblasti [Monitoring congenital malformations in children in the Kursk region]. *Pediatriya* [Pediatrics], 2012. № 5. pp.54-55. [in Russian]

36. Jerman L.V., Arsent'ev V.G., Shabalov N.P. Nasledstvennye bolezni soedinitel'noi tkani [Hereditary diseases of connective tissue]. *Detskie bolezni: uchebnik. Izd.6.* [Children's diseases: a textbook. Izd.6. St. Petersburg: Peter], 2007. T.2. pp.587-603. [in Russian]

37. Adib N., Davies K., Grahame R. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder. *Rheumatology (Oxford)*, 2005. Vol. 44(6). P. 744-750.

38. Anders S., Said S., Schulz F., Puschel K. Mitral valve prolapse syndrome as cause of sudden death in young adults. *Forensic Sei. Int.*, 2007. №171(3). P.127-130.

39. Bache A¹, Garne E. Congenital heart defects in the county of Fyn. Epidemiology and mortality 1986-1995. *Ugeskr Laeger.*, 2002. Vol.2, №164(36). P.4169-4172.

40. Benoit G, Bruneau, Deepak Srivastava. Congenital Heart Disease Entering a New Era of Human Genetics De Novo Mutations in Histone-Modifying Genes in Congenital Heart Disease. *Zaidi et al Nature*, 2013. 498. P. 220-223.
41. Billett J., Majeed A., Gatzoulis M., Cowie M. Trends in hospital admissions, in-hospital case fatality and population mortality from congenital heart disease in England, 1994 to 2004. *Heart*, 2008. №94. P. 342-348.
42. Boudoulas H., Wooley C. F. Mitral valve: Floppy Mitral Valve, Mitral Valve prolapse, Mitral Valve Regurgitation. NY: *Futura Publishing Company*, 2000. P. 753.
43. De Paepe A., Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. *Br. J. Haematol*, 2004. №127(5). P.491-500.
44. Dolk H.,Loane M.,Garne E., European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*, 2011. Vol 1;123(8). P. 841-849.
45. Ekure E.N., Animashaun A., Bastos M., Ezeaka V.C. Congenital heart diseases associated with identified syndromes and other extra-cardiac congenital malformations in children in Lagos. *West Afr J Med.*, 2009. 28(1). P. 33-37.
46. Faivre L., Collod-Beroud G., Adis L. The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change? *Clin. Genet.*, 2011. Vol.4. P. 1-10.
47. Feldkammer M., Schaeffel F. Interactions of genes and environment in myopia. *Dev. Ophthalmol.*, 2003. №. 37. P. 34-49.
48. Ferencz C., Rubin J.D., Loffredo C.A., Magee C.M. The epidemiology of congenital heart disease, The Baltimore-Washington Infant Study (1981-1989). *Perspectives in Pediatric Cardiology, Mount Kisco.- NY: Futura Publishing Co.Inc*, 1993. Vol. 4.
49. Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D. et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *JACC*, 2002. Vol. 40:1. P. 298-304.
50. Gromova O. A, Torshin I. Y, Tetrushvili N. K, Lisitsyn E. Y. A systematic analysis of the relationship of vitamins and malformations. *Lancet*, 2010. №12. P. 631-644.
51. Grahame R., Bird H. A., Child A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *Journal of Rheumatology*, 2000. Vol. 27 (7). P.1777-1779.
52. Hoffman J.I., Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.*, 2002. №39(12). P. 1890-1900.
53. Islam S., Yasui Y., Kaul P., Marelli A.J., Mackie A.S. Congenital Heart Disease Hospitalizations in Canada: A 10-Year Experience. *Can J Cardiol.*, 2015. P. 0828.
54. Liu F., Yang Y.N., Xie X., Li X.M., Ma X., Fu Z.Y., Chen B.D., Huang Y., Shan C.F., Ma Y.T., Gao X.M. Prevalence of Congenital Heart Disease in Xinjiang Multi-Ethnic Region of China. *PLoS One*, 2015. №10(8). P.961.
55. Liu X., Liu G., Wang P., Huang Y., Liu E., Li D., Ren S., Pan L., Li N., Yang X., Yu Z., Hu G. Prevalence of congenital heart disease and its related risk indicators among 90 796 Chinese infants aged less than 6 months in Tianjin. *Int J Epidemiol.*, 2015. Vol. 44(3). P. 884-893.
56. Linde D., Konings E.E., Slager M.A. et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.*, 2011. Vol. 58(21). P.2241-2247.
57. Loeys B. L., Dietz H. C., Braverman A. C. et. al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J. Med. Genet.*, 2010. Vol.47(7). P.476-485.
58. Madiyeva M., Rymbaeva T., Abylgazinova A., Grjibovski A. Incidence of congenital malformations of the circulatory system in Semey, Kazakhstan, in 2009-2013. *European congress of epidemiology healthy living. Maastricht-Netherlands*, 2015. P. 772.
59. Malfait F., Wenstrup R.J., De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genet. Med.*, 2010. Vol. 12. N 10. P. 597-605.
60. Malfait F., Hakim A. J. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *De Paepe et al // Rheumatology*, 2006. N 45. P. 502-507.
61. Mosca M., Tani C., Neri C. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Autoimmune Rev.*, 2006. № 6(1). P.1-4.
62. Murphy-Ryan M., Psychogios A., Lindor N.M. Hereditary disorders of connective tissue: A guide to the emerging differential

diagnosis. *Genet. Med.*, 2010. Vol. 12. N 6. P. 344-354.

63. Olivieri J., Smaldone S., Ramirez F. Fibrillin assemblies: extracellular determinants of tissue formation and fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair.*, 2010. Vol. 3. P. 24.

64. Pinto Júnior V.C., Branco K.M., Cavalcante R.C., Carvalho Junior W. Epidemiology of congenital heart disease in Brazil. *Rev Bras Cir Cardiovasc.*, 2015. Vol.30 (2). P. 219-224.

65. Philip Moons, Lore Bovijn, Werner Budts, Ann Belmans, Marc Gewillig. Temporal Trends in Survival to Adulthood Among Patients Born With Congenital Heart Disease From 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation*, 2010. Vol.122. P.2264-2272.

66. Richard C. D'Alonzo, Aaron J. Kowalski, David T. Denhardt, G. Allen Nickols and Nicola C. Partridge. Regulation of Collagenase - 3 and Osteocalcin Gene Expression by Collagen and Osteopontin in Differentiating MC3T3-E1

Cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 2002. Issue by July 5. Vol. 277. N 27. P. 27788-27798.

67. Rizvi S.F., Mustafa G., Kundi A., Khan M.A. Prevalence of congenital heart disease in rural communities of Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2015. Vol.27(1). P.124-127.

68. Sípek A, Gregor V, Sípek A Jr, Hudáková J. et al. Incidence of congenital heart defects in the Czech Republic-current data. *Ceska Gynekol.*, 2010. 75(3). P. 221-242.

69. Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, et al. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany: a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects. *Clin Res Cardiol.*, 2011. Vol.100(12). P.1111-1117.

70. Thomas P. Shanley; Derek S. Wheeler; Hector R.Wong. Pediatric critical care medicine: basic science and clinical evidence. *Berlin: Springer*, 2007. P. 666.

Контактная информация:

Мадиева Мадина Рашидовна - д.м.н., и.о. доцента кафедры онкологии и визуальной диагностики Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400 г. Семей, ул. Абая 103.

E-mail: m.madiyeva@mail.ru

Телефон: +7 708 524 47 45

Получена: 10 июля 2017 / Принята: 12 августа 2017 / Опубликовано online: 30 августа 2017

УДК 616.053.32:303.642.052

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЛЮДЕЙ, РОЖДЕННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННО: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Асхат Т. Шалтынов¹, <http://orcid.org/0000-0001-5387-3356>

Мадина Б. Кокенова¹, <http://orcid.org/0000-0002-4219-5737>

Улжан С. Джамединова¹, <http://orcid.org/0000-0003-1671-289X>

Серик К. Мейрманов², <http://orcid.org/0000-0002-1199-1263>

Аян О. Мысаев¹, <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>

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

² Азиатский Тихоокеанский Университет, Беппу, Япония.

Резюме

Введение: Одним из основных приоритетов в Республике Казахстан является здоровье матери и ребенка. Знание о качестве жизни и развитии недоношенных детей является важной составляющей для достижения целей в области охраны здоровья матери и ребенка.

Цель: Проведение систематического анализа исследований по изучению качества жизни преждевременно рожденных людей в различном возрасте.

Методы: Мы провели поиск в базах данных Web of Science, PubMed, Medline, EBSCOhost, мы так же просмотрели дополнительный информационный ресурс Google Scholar. Повторяющиеся публикации были исключены из исследования. Глубина поиска 15 лет.

Результаты: по ключевым словам всего было выявлено 1412 статей. После первичного анализа было отклонено 1346 статей. Для итогового анализа были отобраны 9 статей.

Выводы: Качество жизни в предшкольном возрасте у людей, рожденных преждевременно, ниже, чем у людей, рожденных в срок. Однако, эти показатели уравниваются к совершеннолетию и во взрослом возрасте нет значимой разницы в качестве жизни людей, рожденных в срок и преждевременно.

Ключевые слова: недоношенные дети, качество жизни, систематический обзор.

Summary

QUALITY OF LIFE OF PEOPLE BORN PREMATURELY: A SYSTEMATIC REVIEW

Askhat T. Shaltynov¹, <http://orcid.org/0000-0001-5387-3356>

Madina B. Kokenova¹, <http://orcid.org/0000-0002-4219-5737>

Ulzhan S. Jamedinova¹, <http://orcid.org/0000-0003-1671-289X>

Serik K. Meirmanov², <http://orcid.org/0000-0002-1199-1263>

Ayan O. Myssaev¹, <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>

¹ Semey State medical University, Semey, Kazakhstan;

² Ritsumeikan Asia Pacific University, Beppu, Japan.

Background: One of the main priorities in the Republic of Kazakhstan is maternal and children health. Knowledge of the quality of life and the development of premature babies is an important component for achieving the goals in the area of maternal and child health.

Objective: To conduct a systematic analysis of studies on the quality of life of prematurely born people at various ages.

Methods: Search was created in Web of Science, PubMed, Medline, EBSCOhost databases, we also looked at the additional information resource Google Scholar. Repeated publications were excluded from the study. The depth of the search is 15 years.

Results: 1412 articles were found on the key words. After the initial analysis, 1346 articles were rejected. For the final analysis, 9 articles were selected.

Conclusions: The quality of life in pre-school age in people born prematurely is lower than in people born on time. However, these indicators are equalized to adulthood and in adulthood there is no significant difference in the quality of life of people born on time and prematurely

Keywords: premature infants, quality of life, systematic review.

Түйіндеме

ШАЛА ТУҒАН АДАМДАРДЫҢ ӨМІР СҮРУ САПАСЫ: ЖҮЙЕЛІ ШОЛУ

Асхат Т. Шалтынов¹, <http://orcid.org/0000-0001-5387-3356>

Мадина Б. Кокенова¹, <http://orcid.org/0000-0002-4219-5737>

Улжан С. Джамединова¹, <http://orcid.org/0000-0003-1671-289X>

Серик К. Мейрманов², <http://orcid.org/0000-0002-1199-1263>

Аян О. Мысаев¹, <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>

¹ Семей мемлекеттік медициналық университеті, Семей, Қазақстан;

² Азия-Тынық университеті, Беппу, Жапония.

Кіріспе: Қазақстан Республикасының негізгі басымдықтарының бірі ана мен бала денсаулығын қорғау болып табылады. Шала туылған нәрестелердің өмір сүру сапасы мен дамуы жайлы білу ана мен бала денсаулығын қорғау мақсаттарына қол жеткізу үшін маңызды құрамдас бөлігі болып табылады.

Мақсаты: Мерзімінен бұрын дүниеге келген әр түрлі жастағы адамдардың өмір сүру сапасы жөніндегі зерттеулерді жүйелі шолу.

Әдістері: Біз Web of Science, PubMed, Medline, EBSCOhost деректер базасында іздеу жүргіздік, сонымен қатар қосымша Google Scholar ақпарат ресурсы да қаралды. Қайталанатын жарияланымдар зерттеуден алынып тасталды. Іздеу тереңдігі 15 жыл.

Нәтижелері: кілт сөздер бойынша барлығы 1412 мақала анықталды. Бастапқы талдаудан кейін 1346 мақала қабылданбады. Қорытынды талдау үшін 9 мақала таңдалды.

Қорытынды: Шала туған мектеп жасына дейінгі адамдардың өмір сүру сапасы, мерзімінде туылған нәрестелерден төмен. Алайда, бұл көрсеткіштер кәмелет жасқа толғаннан кейін және ересек жаста теңестіріледі. Мерзімінен бұрын және сәйкес дүниеге келген адамдардың өмір сүру сапасында айтарлықтай айырмашылық жоқ.

Негізгі сөздер: шала туылған нәрестелер, өмір сүру сапасы, жүйелі шолу.

Библиографическая ссылка:

Шалтынов А.Т., Кокенова М.Б., Джамединова У.С., Мейрманов С.К., Мысаев А.О. Качество жизни людей, рожденных преждевременно: систематический обзор // Наука и Здравоохранение. 2017. №4. С. 113-123.

Shaltynov A.T., Kokenova M.B., Jamedinova U.S., Meirmanov S.K., Myssaev A.O. Quality of life of people born prematurely: a systematic review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 4, pp. 113-123.

Шалтынов А.Т., Кокенова М.Б., Джамединова У.С., Мейрманов С.К., Мысаев А.О. Шала туған адамдардың өмір сүру сапасы: жүйелі шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. № 4. Б. 113-123.

Введение. Ежегодно в мире случается 15 миллионов преждевременных родов, 1,1 миллионов недоношенных детей умирают от осложнений, связанных с преждевременными родами [2].

По данным на 1990 год, около 60% детей, рожденных раньше 28 недель, выжили в высокоразвитых странах, а две трети из них продолжили жить без серьезных нарушений органов и систем. В странах же с низким уровнем дохода большинство таких детей умирало в первые дни жизни [7]. Охрана материнства и детства, повышение показателей рождаемости со снижением материнской и детской смертности являются важнейшими направлениями деятельности системы здравоохранения в Казахстане. В связи с этим с 2008 года Казахстан принял критерии живо – и мертворождения, рекомендованные ВОЗ [4].

Внедрение новых критериев живо – и мертворождения, перинатальных технологий в перинатальном центре г. Семей позволило повысить выживаемость детей, рожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) с 35% в 2011 г. до 51,5% в 2013 г. [3].

Несмотря на эффективность новых перинатальных технологий открытым остается вопрос дальнейшего развития и качества жизни детей, рожденных с ЭНМТ, а также

психологического микроклимата в семьях с такими детьми. Так согласно данным Ж.Р. Даутбаевой, Д.А. Оспановой, Г.Т. Мырзабековой при выписке из стационара, ребенок, рожденный с ЭНМТ, имеет в среднем по 5,3 заболевания [1].

Поэтому целью данной работы является проведение систематического обзора по вопросу качества жизни людей, рожденных преждевременно, в разные возрастные периоды их жизни.

Методы. Мы провели поиск в базах данных Web of Science, PubMed, Medline, EBSCOhost, мы так же просмотрели дополнительные информационный ресурс Google Scholar. Глубина поиска 15 лет.

Для поиска были использованы следующие ключевые слова: недоношенные дети, качество жизни, дети с экстремально низкой массой тела, очень низкой и низкой массой тела, состояние здоровья детей рожденных преждевременно.

Из исследования были исключены повторяющиеся публикации, статьи в которых не был указан инструмент изучения качества жизни, если результаты изучения качества жизни были представлены вместе с общей популяцией. Всего было просмотрено 1412 статей, из которых 28 было включено в исследование (рисунок 1).



Рисунок 1. Схема проведения систематического обзора.

Нами были экстрагированы из публикаций следующие данные: год издания, дизайн исследования, возраст участника исследования качества жизни, описание контрольной и опытной группы, результаты

исследования. В таблице 1 показаны обобщающие результаты исследования качества жизни недоношенных детей 9 исследований в различном возрастном периоде.

Таблица 1.

Шкалы опросников, по которым выявлена статистически значимая разница.

№	Автор исследования/ страна	Выборка		Опросник	Переменные	Разница между исследуемой группой и группой контроля	p-value
		Исследуемая группа (прежд. рожденные)	Контрольная группа (рожденные в срок)				
1	2	3	4	5	6	7	8
1.	Bente J. Vederhus и др. / Норвегия	35	35	CHQ-PF50	Поведение муж.	-22,2	<0.05
					Поведение жен.	-4,5	
					Общий психо-социальный статус муж.	-11	
					Общий психо-социальный статус жен.	-2,2	
2.	Cooke / Англия	138	163	SF 36	Физ. функционирование муж.	-3,6	<0.05
					Физ. функционирование жен.	-4,4	
					Общее состояние здоровья	-10,8	
3.	Melanie Baumgardt и др./Швейцария	52	75	SF 36	Физ. функционирование муж.	-7,8	<0.02 <0.04
					Эмоциональная роль жен.	+7	
4.	Natalucci и др./Швейцария	55		SF 36			
5.	Ingrid Marie Husby и др. / Норвегия	25	35	SF 36	Общий балл по физ. компоненту	-2	<0.05
					Общий балл по псих. компоненту	-2,9	
6.	Saroj Saigal и др./Канада	179	145	HUI 2	Показатель полезности	-3	<0.05
7.	Holdmis Freyja Methusalemsdottir / Финляндия	30	30	KIDSCREEN-52	Физическое состояние	-10	<0.05
					Психологическое благополучие	-12	
					Настроение и эмоции	-12	
					Самовосприятие	-9	

Продолжение таблицы 1.

1	2	3	4	5	6	7	8
8.	Liisi Rautava и др. / Финляндия	588	176	17D	Корригированный балл	-0.02	<0.0001
9.	Li-Yin Chien и др. / Китай	118	170	TAPQOL	Физические функции	-16	<0.05
					Эмоциональные функции	-22	
					Социальные функции	-7	
					Когнитивные функции	-6	
10.	Nicolet др. / Нидерланды			TAPQOL	Физические функции	-10,5	<0.05
					Эмоциональные функции	-2,1	
					Социальные функции	-5,6	
					Когнитивные функции	-11,1	
11.	Roberts G. и др. / Австралия	0.93	0.95	HUI3 SF 36	Физическое функционирование	-5	<0.18 <0.001
12.	Baumann N. и др. / Германия	0.86 0.86	0.88 0.89	HUI3			<0.04
13.	Van Lunenburg . и др. / Нидерланды	0.88 0.89		HUI3			<0.05
14.	Landsem I. и др. / Норвегия	75	78	KINDL	Эмоциональное функционирование	-3,9	<0.05

Результаты

В исследовании Bente J Vederhus и др. проведенном в Норвегии на выборке в 35 детей с ЭНМТ, рожденных и выживших в Западной Норвегии в период с 1991 по 1992 год, гестационным сроком менее 28 недель и весом менее 1000 грамм, было показано, что качество жизни, связанное со здоровьем таких детей в дальнейшем ниже, чем у группы контроля (дети, рожденные весом 3-4 кг) по некоторым параметрам опросника CHQ-PF 50. Анкетирование проводилось во временной период, когда детям было 10 лет. На вопросы отвечали родители детей.

Особенно разница между группой детей с ЭНМТ и группой доношенных детей выражена у мальчиков. Так, разница в параметре «Поведение» у мальчиков между группой контроля и группой сравнения составила -22,3 балла, у девочек -4,5, в параметре «Психосоциальный общий балл» разница у мальчиков была равна -11 баллам, у девочек -2,2 баллам (p<0.05). Так, родители мальчиков, рожденных преждевременно, отмечают больше нарушений в поведении и психосоциальном статусе своих детей по сравнению с группой контроля [6].

В исследовании R.W. Cooke было проведено анкетирование преждевременно рожденных детей, и детей, рожденных в срок, в качестве группы контроля с применением опросника SF36. Анкетировались дети, рожденные в Ливерпульском роддоме с 1980 по 1983 год. Когорта составила 301 испытуемого (138 преждевременно рожденных детей, и 163 детей, рожденных в срок). Опрос проводился у детей в возрасте 12 лет. По результатам исследования качество жизни, связанное со здоровьем у девочек было оценено ниже по всем шкалам опросника. Существенная разница между преждевременными и рожденными в срок детьми была выявлена в шкалах «Физическое функционирование»: 94,4 балла против 98 баллов у мальчиков, и 89 баллов против 93,4 баллов у девочек. Также большая разница была по шкале «Общее состояние здоровья» у мальчиков 70,9 у испытуемой группы против 81,7 у группы контроля ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что молодые люди, рожденные преждевременно ниже оценивают возможности «физического функционирования», то есть у них есть ограничения в своих возможностях и способностях. К тому лица мужского пола, рожденные преждевременно, оценивают общее состояние здоровья значительно ниже, чем лица мужского пола из группы контроля [7].

Melanie Baumgardt и др. в исследовании качества жизни связанного со здоровьем применили аналогичный опросник SF 36 для оценки качества жизни когорты преждевременно рожденных детей весом менее 1250 грамм и группы контроля, рожденных в Университетской клинике Цюриха в период с 1 января 1983 года по декабрь 1985 года. В исследуемую группу вошли 52 респондента, в группу контроля 75. На момент исследования средний возраст респондентов равнялся 23 годам. По результатам исследования не было выявлено значительных различий по шкалам опросника. Что касается различий по полу, у лиц мужского пола, рожденных преждевременно, была выявлена существенная разница лишь в шкале «Физическое функционирование»: 90 баллов против 97,8 баллов в группе контроля ($p < 0,02$). У лиц женского пола, не выявлено существенных

различий с группой контроля, и даже значительно выше баллы по шкале «Эмоциональная роль»: 90 баллов против 83 баллов в группе контроля ($p < 0,04$). Результаты данного исследования также свидетельствуют о разнице в самооценке своих физических возможностей у лиц мужского пола. Девушки же имеют более устойчивое эмоциональное состояние и способны успешно выполнять социальные роли в обществе [14].

В другом исследовании, проведенном в Швейцарии, аналогичным опросником SF 36 оценивалось качество жизни молодых людей, рожденных с ЭНМТ. Когорта составила 55 человек, из них 18 мужского пола. Средний возраст когорты составлял 23,3 года. Результаты сравнивались со среднестатистической нормой для популяции Швейцарии. Статистически значимая разница была выявлена в шкалах «Интенсивность боли», «Общее состояние здоровья», «Социальное функционирование». В исследуемой когорте респонденты отметили у себя ниже физические и социальные возможности, а также выше уровень страданий, связанных со своим здоровьем [15].

Ingrid Marie Husby и др. в своем исследовании также применяли опросник SF 36 на когорте 35 респондентов, рожденных с низкой массой тела (НМТ) и имеющих нарушение моторных функций, 25 респондентов с НМТ, без нарушения моторных функций и 35 респондентов в группе контроля. На момент исследования респондентам было 23 года. Респонденты, рожденные с НМТ и нарушением моторных функций отметили у себя значительно ниже шкалы «социальное функционирование» и «физическое функционирование», «интенсивность боли», «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием». В группе респондентов рожденных с НМТ, без нарушения моторных функций, и группы контроля значительной разницы выявлено не было, за исключением шкал «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием». В итоговых шкалах по физическому компоненту и психологическому компоненту результаты в группах респондентов с НМТ и нарушениям

моторных функций, с НМТ без нарушения моторных функций и группой контроля выглядели следующим образом: 47,8; 49,2; 51,2 по физическому компоненту и 45,2; 46,6; 49,7 по психологическому компоненту соответственно ($p < 0,05$). Так, НМТ при рождении в сочетании с нарушениями моторных функций значительно ухудшает качество жизни, даже по сравнению с детьми, рожденными с НМТ, но без нарушения моторных функций. В то время как разница в показателях качества жизни между группой детей с НМТ, без нарушения моторных функций и группой контроля не столь значительна [10].

В исследовании Saroj Saigal и др., было исследовано качество жизни детей, рожденных с экстремально низкой массой тела в период 1977 по 1982 год в центрально-западном регионе Онтарио. Всего в исследовании было 179 исследуемых, рожденных с ЭНМТ, и 145 исследуемых с весом выше 2500 грамм в группе контроля. Исследуемая группа оценивалась в возрасте 3, 5, 8, 12 и 16 лет, а группа контроля в возрасте 8, 12 и 16 лет. Для исследования использовалась система HUI2 (The Health Utility Index Mark II). В данном исследовании существенной разницы в качестве жизни между исследуемой и контрольной группой не было выявлено, 81-89 баллов против 84-92 баллов. Результаты данного исследования позволяют сформулировать вывод, что качество жизни в исследуемой и контрольной группе значительно не отличается [17].

В исследовании проведенном в Исландии, на когорте 30 детей, рожденных с ЭНМТ, и группе контроля 30 детей, рожденных с нормальной массой тела был использован опросник KIDSCREEN-52. Все дети были рождены в Исландии в период с 1991 по 1995 год, на момент исследования им было от 14 до 19 лет. Согласно результатам исследования выявлена значимая разница между двумя группами по 4 шкалам опросника: «физическое состояние» (11 баллов против 21 баллов), «психологическое благополучие» (14 баллов против 26 баллов), «настроение и эмоции» (13 баллов против 25 баллов) и «само восприятие» (13 баллов против 22 баллов). Резюмируя результаты этого исследования

можно сделать вывод, что качество жизни людей, рожденных с ЭНМТ значительно уступает контрольной группе в возрастной группе от 14 до 19 лет [9].

Liisi Rautava и др. исследовали качество жизни преждевременно рожденных детей с НМТ в возрасте 5 лет в Финляндии (масса при рождении < 1500 гр.; гестационной возраст < 32 недель). Для оценки качества жизни детей был применен опросник 17D, который должны были заполнить родители преждевременно рожденных детей с НМТ. 588 родителей детей с НМТ, и 176 родителей детей, рожденных в срок в качестве группы контроля ответили на данный опросник. Дети, рожденные с НМТ, имели более низкий скорректированный балл, чем дети в группе контроля (0,95 против 0,97 балла, $p < 0,001$). Несмотря на сложность оценки качества жизни у детей в возрасте до 5 лет, была выявлена статистически значимая разница между исследуемой группой и группой контроля [13].

Единственное исследование по качеству жизни людей, проведенное в Азии, это исследование из Китая. В нем сравнили качество жизни преждевременно рожденных детей с весом менее 1500 гр. (исследуемая группа) и детей, рожденных в срок весом свыше 2500 гр. (контрольная группа). В исследуемую группу вошли 118 детей, а в группу контроля 170 детей. Для оценки использовался инструмент TAPQOL. На вопросы отвечали опекуны детей. На момент исследования детям было от 36 до 53 месяцев. По всем четырем шкалам опросника результаты в группе исследования были значительно ниже, чем в группе контроля: «Физические функции» 501 балл против 517 баллов, «Эмоциональные функции» 240 баллов против 262 баллов, «Социальные функции» 146 баллов против 153 баллов, «Когнитивные функции» 82 балла против 88 баллов ($p < 0,05$). Резюмируя результаты можно сказать что дети, преждевременно рожденные дети в возрасте 3-4 лет имеют низкие показатели качества жизни относительно детей, рожденных в срок, поэтому требуют особого ухода и подходов к реабилитации [12].

Theunissen N, Veen S., Fekkes M. и др. оценивали качество жизни детей в возрасте от

1 до 4 лет, рожденных в Нидерландах с 1996 по 2000 год. Выборка была разделена на 3 группы: дети с гестационным возрастом менее 32 недель (n=65), дети с гестационным возрастом от 32 до 36 недель (n=41), дети, рожденные в срок, с гестационным возрастом свыше 37 недель (n=54). Оценка качества жизни проводилась опросником TAPQOL, на вопросы отвечали родители детей. Согласно данным исследования по шкале «Физическое функционирование» разница между преждевременно рождёнными детьми и детьми, рожденными в срок составляет -10,5 баллов, по шкале «Социальное функционирование» разница составляет -5,6 баллов, по шкале «Эмоциональные функции» разница составляет -2,1 балла, по шкале «Когнитивные функции» -11,1 балл. У детей, рожденных в срок, общий балл качества жизни превышал общий балл качества жизни преждевременно рожденных детей на 10,5 баллов [16].

В исследовании качества жизни проведенного в Австралии на людях, рожденных преждевременно в возрасте 18 лет Roberts G., Burnett A., Lee K. и др. применяли сразу два опросника SF-36 и HUI3 (The Health Utility Index Mark III). Выборка состояла из 194 преждевременно рожденных респондентов и 148 рожденных в срок респондентов. Респонденты были рождены в штате Виктория, Австралия в период с 1991 года по 1992 год. Выборка однородна по полу, возрасту, социальному положению при рождении. Опросники респонденты заполняли собственноручно в возрасте 18 лет. Общий балл согласно системе HUI3 у людей, рожденных преждевременно составил 0,93 балла, а у людей, рожденных в срок 0,95 (p<0.18). По результатам анкетирования опросником SF-36 разница между преждевременно рожденными детьми и рожденными в срок был выявлен лишь по шкале «Физическое функционирование» 95 баллов против 100 баллов (p<001) [14].

Baumann N., Bartmann P., Wolke D. в исследовании проведенном в Южной Германии изучили качество жизни людей, рожденных с низкой массой тела при помощи системы HUI3 в возрасте 13 и 26 лет. Выборка состояла из 260 человек, рожденных с низкой массой тела, и 229 человек группы контроля

рожденных с нормальной массой тела. Опрос проводился как среди самих детей, так и среди родителей. Респонденты как в возрасте 13 лет, так и в возрасте 26 лет отметили качество жизни равное 0,86 балла. Респонденты, рожденные с нормальной массой тела отметили качество жизни в 13 лет равное 0,88 балла, а в возрасте 26 лет 0,89 балла. Что касается опроса родителей, то ситуация оказалась следующей: в возрасте 13 лет, качество жизни детей, рожденных с низкой массой тела было 0,88 балла, а детей, рожденных с нормальной массой тела 0,92 балла; в возрасте 26 лет родители детей, рожденных с низкой массой тела оценили качество жизни в 0,86 балла, а детей, рожденных с нормальной массой тела в 0,94 балла. (p<0.04) [5].

В исследовании, проведенном в Нидерландах van Lunenburg, van der Pal, Gravenhorst и др. изучали качество жизни детей связанного со здоровьем, рожденных с низкой массой тела в возрасте 19 и 28 лет. Инструментом оценки качества жизни являлась система HUI3 со стандартной шкалой утилитарности. Качество жизни в возрасте 19 лет равнялось 0.89 баллам, в возрасте 28 лет 0.88 баллам, и оценена авторами как не существенная разница (p<0.05) [19].

Landsem I, Handegård B., Ulvund S. и др. проводили оценку качества жизни связанного со здоровьем детей, рожденных преждевременно в городе Тромсе (Норвегия). Для оценки качества жизни применялся опросник KINDL. На вопросы анкеты давали ответы дети, которым на момент исследования было 9 лет. Выборка состояла из исследуемой группы рожденных преждевременно (N=65), и группы контроля, рожденных в срок (N=59). Существенная разница по результатам опроса была выявлена по шкале «Эмоциональное функционирование» - 3,9 балла (p<0.05). По шкале «Физическое функционирование» существенных различий выявлено не было. По результатам проведенного исследования общий балл качества жизни преждевременно рожденных детей равнялся 75 баллам из 100, а детей, рожденных в срок 77 баллам из 100 (p<0.05) [11].

Вывод

В исследованиях, оценивающих качество жизни преждевременно рожденных детей в возрасте до 5 лет, существует значительный разрыв в показателях. Тем не менее, как показывают исследования, в которых оценивается качество жизни в возрасте от 16 до 23 лет, разница выражена не значительно. Единственное, в исследованиях с применением опросника SF 36, лица мужского пола, рожденные преждевременно, отмечают себя ниже по шкалам физического развития, чем рожденные в срок. Исследования, проведенные системами оценки HUI изучающие качество жизни комплексно не выявили различия в качестве жизни недоношенных детей, и детей, рожденных в срок.

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

Вклад авторов:

Шалтынов А.Т., Кокенцова М.Б., Джамединова У.С. - поиск и анализ литературных данных, написание манускрипта.

Мейрманов С.К., Мысаев А.О. – научное руководство, корректировка выводов.

Литература:

1. Даутбаева Ж.Р., Оспанова Д.А., Мырзабекова Г.Т. Состояние здоровья и развитие детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении // Вестник КазНМУ, 2015, №2. С. 169-171.
2. Доклад Всемирной организации здравоохранения «Рожденные слишком рано», Женева, 2012. Сайт ВОЗ. Режим доступа (свободный): http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44864/8/9789244503430_rus.pdf?ua=1&ua=1 (дата обращения: 27.5.2017).
3. Есимханов А.А., Джаксылыкова К.К. Оценка состояния здоровья и качества жизни новорожденных, родившихся с экстремально низкой массой тела // Наука и здравоохранение, 2014, №6. С. 41.
4. Каурбекова С.С. Вступительное слово Министра здравоохранения Республики Казахстан // EntreNous. №74, 2011. С. 3.

5. Baumann N, Bartmann P, Wolke D. Health-Related Quality of Life Into Adulthood After Very Preterm Birth // Pediatrics. 2016; 137(4):e20153148
6. Bente J. Vederhus, Trond Markestad, Geir E. Eide, Marit Graue, Thomas Halvorsen. Health related Quality of life after extremely preterm birth: a matched controlled cohort study // Health and Quality of life Outcomes, 2010, N 8. P 53.
7. Cooke R.W. Health, lifestyle, and quality of life for young adults born very preterm // Arch Dis Child, 2004, N 89. P 201-206.
8. Hannah Blencowe, Simon Cousens, Doris Chou, Mikkel Oestergaard, Lale Say, Ann-Beth Moller, Mary Kinney, Joy Lawn. Born Too Soon The global epidemiology of 15 million preterm births // Reproductive Health, 2013. №10(Suppl 1). P 2.
9. Holdmis Freyja Methusalemsdottir. Quality of life of Icelandic adolescents born with extremely low birthweight // Thesis for the degree of Master of Public Health (abstract), University of Iceland, 2011. Режим доступа (свободный): https://skemman.is/bitstream/1946/8766/1/Holmdis MPHverkefni_lokaeintak-l%C3%A6st.pdf. (дата обращения: 27.5.2017).
10. Ingrid Marie Husby, Kaia Mølbach-Thellefsen Stray, Alexander Olsen, Stian Lydersen, Marit Sæbbø Indredavik Ann-Mari Brubakk, Jon Skranes and Kari Anne Evensen. Long-term follow-up of mental health, health-related quality of life and associations with motor skills in young adults born preterm with very low birth weight // Health and Quality of Life Outcomes, 2016, N 14. P 56.
11. Landsem et al. Health and Quality of Life Outcomes. 2015. 13:25
12. Li-Yin Chien, Yi-Hung Chou, Yi-Li Ko, Ching-Fang Lee. Health-related quality of life among 3–4-year-old children born with very low birthweight // Issues and Innovations in nursing practice, 2006, N 56(1). P 9-16.
13. Liisi Rautava, Unto Hakkinen, Emmi Korvenranta, Sture Andersson, Mika Gissler, Mikko Hallman, Heikki Korvenranta, Jaana Leipala, Miika Linna, Mikko Peltola, Outi Tammela and Liisa Lehtonen. Health-Related Quality of Life in 5-Year-Old Very Low Birth Weight Infants // J.Pediatr. 2009, N 155. P 338-343.
14. Melanie Baumgardt, Hans Ulrich Bucher, Romanie Arletta Mieth, Jean-Claude Fauchere.

Health-related quality of life of former very preterm infants in adulthood // *Acta Paediatrica*, 2012, N 101(2). P 59-63.

15. Natalucci G., Becker J., Becher K., Bickle G.M., Landolt M.A., Bucher H.U. Self-perceived health status and mental health outcome in young adults born with less than 1000 g // *Acta Paediatrica*, 2013, N 102(3). P 294-299.

16. Roberts G., Burnett A., Lee K., Cheong J., Stephen J. Wood, Peter J. Anderson, Lex W. Doyle. Quality of Life at Age 18 Years after Extremely Preterm Birth in the Post-Surfactant Era // *the Journal of Pediatrics*, 2013, Vol.163: p 1008-13

17. Saroj Salgal, Barbara Stoskopf, Janet Pinell, David Strelner, Loraaine Hoult, Nigel Paneth, John Goddeerls. Self-Perceived Health-Related Quality of Life of former extremely low birth weight infants at young adulthood // *Pediatrics*, 2006, N 118. P 1140.

18. Theunissen N., Veen S., Fekkes M., Koopman H., Zwinderman H., Brugman E., Wit J. Quality of life in preschool children born preterm // *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2001, 43: p 460-465

19. van Lunenburg et al.: Changes in quality of life into adulthood after very preterm birth and/or very low birth weight in the Netherlands // *Health and Quality of Life Outcomes*, 2013 11:51

References:

1. Dautbaeva Zh.R., Ospanova D.A., Myrzabekova G.T. Sostoyaniye zdorov'ya i razvitiye detei, rodivshikhsya s ekstremal'no nizkoi i ochen' nizkoi massoi tela pri rozhdanii [Health status and development of children born with extremely low and very low birth weight]. *Vestnik KazNMU* [Annals of KazNMU], 2015, 2. pp. 169-171. (in Russian)

2. Doklad Vsemirnoi organizatsii zdravookhraneniya «Rozhdennyye slishkom rano» [Born too soon. The global action report on preterm birth]. Zheneva, 2012. Sait VOZ. Rezhim dostupa (svobodnyi) URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44864/8/9789244503430_rus.pdf?ua=1&ua=1 (data obrashcheniya: 27.5.2017). (In Russian)

3. Esimkhanov A.A., Dzhaksylykova K.K. Otsenka sostoyaniya zdorov'ya i kachestva zhizni novorozhdennykh, rodivshikhsya s ekstremal'no nizkoi massoi tela [Assessment of

the health and quality of life of newborns born with extremely low body weight]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare], 2014, №6. pp. 41. (in Russian)

4. Kairbekova S.Z. Vstupitel'noe slovo Ministra zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan [Introductory speech of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan] *EntreNous*. №74, 2011. P. 3.

5. Baumann N., Bartmann P., Wolke D. Health-Related Quality of Life Into Adulthood After Very Preterm Birth. *Pediatrics*. 2016. 137(4):e20153148

6. Bente J. Vederhus, Trond Markestad, Geir E. Eide, Marit Graue, Thomas Halvorsen. Health related Quality of life after extremely preterm birth: a matched controlled cohort study. *Health and Quality of life Outcomes*, 2010, N 8. P 53.

7. Cooke R.W. *Health, lifestyle, and quality of life for young adults born very preterm* *Arch Dis Child*, 2004, N 89. P 201-206.

8. Hannah Blencowe, Simon Cousens, Doris Chou, Mikkel Oestergaard, Lale Say, Ann-Beth Moller, Mary Kinney, Joy Lawn. Born Too Soon, The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health*, 2013. №10 (Suppl 1). R 2.

9. Holdmis Freyja *Methusalemsdottir. Quality of life of Icelandic adolescents born with extremely low birthweight*. Thesis for the degree of Master of Public Health (abstract), University of Iceland, 2011. Rezhim dostupa (svobodnyi): https://skemman.is/bitstream/1946/8766/1/Holmdis_MPHverkefni_lokaeintak-l%C3%A6st.pdf

10. Ingrid Marie Husby, Kaia Mølbach-Thellefsen Stray, Alexander Olsen, Stian Lydersen, Marit Sæbø Indredavik Ann-Mari Brubakk, Jon Skranes and Kari Anne Evensen. Long-term follow-up of mental health, health-related quality of life and associations with motor skills in young adults born preterm with very low birth weight. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2016, N 14. P 56.

11. Landsem et al. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2015. 13:25

12. Li-Yin Chien, Yi-Hung Chou, Yi-Li Ko, Ching-Fang Lee. Health-related quality of life among 3-4-year-old children born with very low birthweight. *Issues and Innovations in nursing practice*, 2006, N 56(1). R 9-16.

13. Liisi Rautava, Unto Hakkinen, Emmi Korvenranta, Sture Andersson, Mika Gissler, Mikko Hallman, Heikki Korvenranta, Jaana Leipala, Miika Linna, Mikko Peltola, Outi Tammela and Liisa Lehtonen. Health-Related Quality of Life in 5-Year-Old Very Low Birth Weight Infants. *J.Pediatr.* 2009, N 155. P 338-343.

14. Melanie Baumgardt, Hans Ulrich Bucher, Romanie Arlettaa Mieth, Jean-Claude Fauchere. Health-related quality of life of former very preterm infants in adulthood. *Acta Paediatrica*, 2012, N 101(2). P 59-63.

15. Natalucci G., Becker J., Becher K., Bickle G.M., Landolt M.A., Bucher H.U. Self-perceived health status and mental health outcome in young adults born with less than 1000 g. *Acta Paediatrica*, 2013, N 102(3). P 294-299.

16. Roberts G., Burnett A., Lee K., Cheong J., Stephen J. Wood, Peter J. Anderson, Lex W.

Doyle. Quality of Life at Age 18 Years after Extremely Preterm Birth in the Post-Surfactant Era. *The Journal of Pediatrics*, 2013, Vol.163: p 1008-13

17. Saroj Salgal, Barbara Stoskopf, Janet Pinell, David Strelner, Loraaine Hoult, Nigel Paneth, John Goddeerls. Self-Perceived Health-Related Quality of Life of former extremely low birth weight infants at young adulthood. *Pediatrics*, 2006, N 118. P 1140

18. Theunissen N., Veen S., Fekkes M., Koopman H., Zwinderman H., Brugman E., Wit J. Quality of life in preschool children born preterm. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2001, 43: p 460–465

19. van Lunenburg et al.: Changes in quality of life into adulthood after very preterm birth and/or very low birth weight in the Netherlands. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2013 11:51

Контактная информация:

Шалтынов Асхат Токтарович – магистрант 2-го года обучения по специальности «Общественное здравоохранение» Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Дулатова 167-127.

E-mail: www.cfc@mail.ru

Телефон: +77055665380, +77222362757

Мазмұны

Ғылыми зерттеулер методологиясы

Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М.
SPSS статистикалық бағдарламалар пакетін пайдаланумен денсаулық сақтаудағы көпшілік логистикалық регрессивтік талдауды қолдану

Біртума зерттеулер

Әбілмажинова Ә., Қожамкулов Ұ., Джозеф Ли, Ақылжанова А.
Қазақ адамдардың плазма метаболомының профилі
Оспанова А.С., Керімқұлова А.С., Рымбаева Т.Х., Марқабаяева А.М.

Жас және ұлттық ерекшеліктеріне байланысты 12-13 жас аралығындағы жасөспірімдердің тамақтану қажеттігін зерттеу

Кайрханова Ы.О., Фуджимото Н., Чайжунусова Н.Ж., Хоши М., Степаненко В.Ф.
⁵⁶MnO₂ радиобелсенді ұнтағымен ішкі әсер етуден кейін егеуқұйрықтар өкпесіндегі аквапорин 1 мен 2 экспрессиясы

Косымбаева Е.О., Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С.
Сүт безін обырының кешенді емдеу кезіндегі гипофракцияланған сәулелік ем қолданғандағы тері зақымдануы мен косметикалық әсері
Байсалбаева А.С., Адылханов Т.А., Косымбаева Е.О.

Сүт безінің радиотерапиясының дәстүрлі және гипофракцияланған режимдерінде науқастардың өмір сапасын салыстырмалы бағалау

Әдебиеттерге шолу

Кыстаубаева А.С., Танышева Г.А., Шарипова М.Г., Калиева Ж.К., Курманғалиева Д.А., Бологан И.
Жүктілік кезінде жатыр түбі биіктігінің өсу кестелердің құрау әдістерінің шолуы. Әдебиет шолуы

Мадиева М.Р., Рымбаева Т.Х.
Туа біткен жүрек кемістігі қалыптастыруда клиникалық-эпидемиологиялық маңыздылығы дәнекертінінің дисплазиясы синдромы. Әдебиет шолуы

Шалтынов А.Т., Кокенова М.Б., Джамединова У.С., Мейрманов С.К., Мысаев А.О.
Шала туған адамдардың өмір сүру сапасы: жүйелі шолу

Table Of Contents

Research methodology

5-26 **Sharashova Ye.Ye., Kholmatova K.K., Gorbatoва M.A., Grijbovski A.M.**
Application of the multivariable logistic regression analysis in healthcare using SPSS software

Original articles

27-37 **Abilmazhinova A., Kozhamkulov U., Joseph Lee, Akilzhanova A.**
Plasma metabolome profiling of the kazakhs
38-49 **Ospanova A.S., Kerimkulova A.S., Rymbaeva T.H., Markabaeva A.M.**
Study of food preferences of adolescents 12-13 years old depending on sex and ethnic accessories.

50-62 **Kairkhanova Y.O., Fujimoto N., Chaizhunusova N.Zh., Hoshi M., Stepanenko V.F.**
The expression of aquaporins 1 and 5 in rat lung after internal expose to radioactive ⁵⁶MnO₂ powder

63-70 **Kossymbayeva Ye.O., Adylkhanov T.A., Baissalbayeva A.S.**
Skin toxicity and cosmesis after hypofractionated radiotherapy in the complex treatment program of breast cancer

71-80 **Baissalbayeva A.S., Adylkhanov T.A., Kossymbayeva Ye.O.**
Comparative assessment of quality of life of patients in traditional and hypofractionated regimens of radiotherapy of breast cancer

Reviews

81-93 **Kystaubayeva A.S., Tanysheva G.A., Sharipova M.G., Kaliyeva Zh.K., Kurmangaliyeva D.A., Bologan I.**
A review of methods for creating percentile growth rate charts of fundal height during pregnancy. Review

94-112 **Madiyeva M.R., Rymbayeva T.Kh.**
Clinical and epidemiological significance syndrome of connective tissue dysplasia in the formation of congenital heart defects. Review.

113-123 **Shaltynov A.T., Kokenova M.B., Jamedinova U.S., Meirmanov S.K., Myssaev A.O.**
Quality of life of people born prematurely: a systematic review

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

Редакция журнала надеется, что строгое соблюдение этих требований авторами рукописей поможет существенно повысить качество журнала и его цитируемость отечественными и зарубежными исследователями.

Рукописи, не соответствующие данным требованиям, редакцией журнала рассматриваться не будут.

Все статьи, поступившие в редакцию, подвергаются тщательному рецензированию. Журнал практикует двойное слепое рецензирование, при котором рецензенту неизвестно имя автора, а авторам неизвестно имя рецензента. Рукопись, содержащая статистические данные, направляется помимо рецензента по специальности также и рецензенту по статистике. Если у рецензентов возникают вопросы, статья возвращается авторам на доработку. Редакция имеет право запросить исходную базу данных, на основании которой производились расчеты в случаях, когда возникают вопросы о качестве статистической обработки. Редакция также оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

С ЕДИНЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ» можно ознакомиться на сайте <http://journal.ssmu.kz>

Отклоненные статьи не возвращаются.

Информацию о стоимости публикации статей можно узнать в редакции журнала.

Адрес редакции:

Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103. Государственный медицинский университет города Семей, редакция журнала «Наука и Здравоохранение», каб. 240.

Телефон редакции:

+7(7222) 56-42-09 (вн. №1054), факс: +7(7222) 56-97-55;

E-mail:

selnura@mail.ru, mail@ssmu.kz

Государственный медицинский университет города Семей

Редакционно-издательский отдел.

071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.

Подписано в печать 28.08.2017 г.

Формат 60x90/8. Печать цифровая.

Усл. п. л. 15,8.

Тираж 500 экз.