



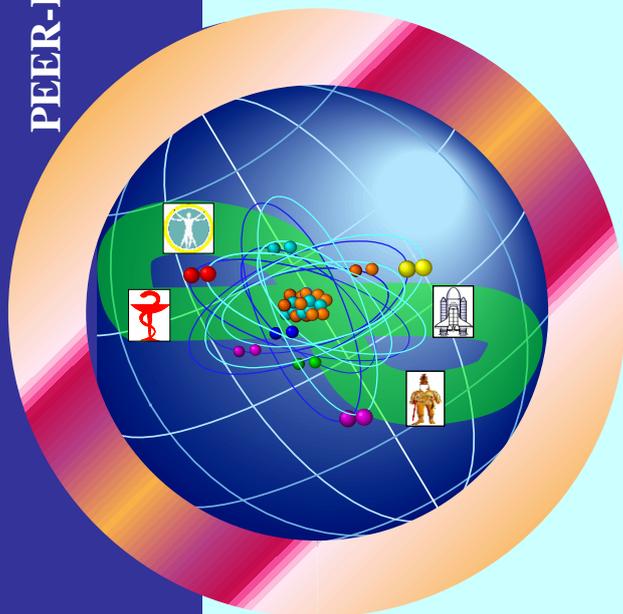
ISSN 2410 - 4280

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Science & Healthcare

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

Ғылым мен  
Денсаулық Сақтау  
Наука и  
Здравоохранение



6, 2015

Министерство  
здравоохранения и  
социального развития  
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 Коми-  
тетом 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,  
Российский индекс научного  
цитирования (РИНЦ) и Научную  
электронную библиотеку  
E-library.ru.

Подписной индекс 74611  
в каталоге «Казпочта»

Цена свободная

Сайт <http://journal.ssmu.kz>

e-mail: [selnura@mail.ru](mailto:selnura@mail.ru)

Адрес редакции:

071400, г. Семей

ул. Абая Кунанбаева, 103

контактный телефон:

(7222) 56-42-09 (вн. № 1054)

факс: (7222) 56-97-55

Выпускающий редактор:

Э.Ф. Сапаргалиева

Переводчики:

С.А. Жаукенова,

Н.А. Шумский

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

Отпечатано в типографии

Государственного медицинского

университета города Семей

Подписано в печать: 30.12.2015г.

Формат 60x90/8.

Печать цифровая. Усл.п.л 20,8.

Тираж 500 экз., зак.126

ISSN 2410 - 4280

# НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

6, 2015

Журнал «Наука и Здоровоохранение» - 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, профессор

**Т.К. Рахыпбеков**

**Зам. главного редактора:**

кандидат медицинских наук,

**А.А. Дюсупов**

**Редакционный совет:**

А.А. Аканов (Казахстан), Р. Андерссон (Швеция),

Ж.А. Арзыкулов (Казахстан), С. Виткрафт (США),

А.М. Гржибовский (Норвегия, Россия), 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),

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), З.А. Манамбаева (Семей),

Т.К. Раисов (Алматы), Н.Р. Рахметов (Алматы),

Т.Н. Хайбуллин (Семей), Н.К. Шаймарданов (Семей)

The ministry of healthcare  
and social development  
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 included in Ulrich's Periodicals Directory, Global Health, Russian Science Citation Index and Scientific electronic library E-library.ru.

Subscription index in catalogue  
of "Kazpost" 74611

Open price.

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

e-mail: [selnura@mail.ru](mailto: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 30 december, 2015

Format 60x90/8, 20,8. Digital printing.  
Circulation 500 copies, ord. 126

ISSN 2410 - 4280

# SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

6, 2015

«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

**T. K. Rakhypbekov**

## Deputy Editor in Chief:

Candidate of medical science

**A. A. Dyussupov**

## Editorial board:

A.A. Akanov (Kazakhstan), R. Andersson (Sweden),  
Z.A. Arzykulov (Kazakhstan), S. Vitcraft (USA),  
A.M. Grijbovski (Norway, Russia), 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. Meszaros (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),  
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), Z.A. Manambaeva (Semey),  
T.K. Raisov (Almaty), N.R. Rakhmetov (Almaty),  
N.K. Shaimardanov (Semey), T.N. Khaibullin (Semey)

Қазақстан Республикасы  
денсаулық сақтау  
және әлеуметтік даму  
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, Ғылыми дәйектеу  
Ресейлік индекс (РИНЦ) және E-  
library.ru. - Ғылыми электронды  
кітапханаға енгізілді

Каталогтағы жазылу индексі  
«Казпочта» 74611  
Бағасы еркін

Сайт <http://journal.ssmu.kz>

e-mail: [selnura@mail.ru](mailto:selnura@mail.ru)

Баспаның және баспагердің  
мекен-жайы:

071400, Семей қаласы,  
Абай көш., 103.  
тел. (87222) 56-42-09 (ішкі 1054);  
факс: (7222) 56-97-55

Баспа редакторы:  
Э.Ф. Сапарғалиева

Аудармашылар:

С.А. Жаукенова,  
Н.А. Шумский

Журналдың рұқсатынсыз мәтіндерді  
қайта басуға тиым салынады.  
Материалдарды дәйектеу кезінде  
журналға сілтеме жасау міндетті.

Семей қаласының Мемлекеттік  
медицина университетінің  
баспаханасында басылған  
Баспаға қол қойылды 30.12.2015.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.  
Шартты-баспа парағы 20,8  
Таралуы 500 дана. Зак.126

ISSN 2410 - 4280

# ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ

РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ  
ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

6, 2015

«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  
**Т.К. Рахыпбеков**

**Бас редактордың орынбасары:**

медицина ғылымдарының кандидаты  
**А.А. Дюсупов**

**Редакциялық кеңес:**

А. А. Аканов (Қазақстан), Р. Андерссон (Швеция),  
Ж. А. Арзыкулов (Қазақстан), С. Виткрафт (США),  
А. М. Гржибовский (Норвегия, Россия), П. Гупта (Үндістан),  
К. Даунинг (Гонконг), Ж. Ш. Жумадилов (Қазақстан),  
А. Зел (Венгрия), Т. Икеда (Жапония),  
А. Калиниченко (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),  
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), З.А. Манамбаева (Семей),  
Т.К. Раисов (Алматы), Н.Р. Рахметов (Алматы),  
Т.Н. Хайбуллин (Семей), Н.К. Шаймарданов (Семей)

## Содержание

**Методология научных исследований**

**А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова** 5-17

Экспериментальные исследования в здравоохранении

**Обзор литературы**

**L. Kassym, Z. K. Zhumadilova, N. R. Barkibayeva, A. Dajani** 18-27

Diagnostic possibilities of liver elastography

**М. Ж. Еспенбетова, Н. С. Изатуллаева,** 28-41

**Н. Е. Глушкова, Ж. К. Заманбекова, А. Д. Аманова,**

**Л. А. Аббасова, Д. Е. Жангирова, А. М. Досбаева**

Обзор применения методов вакуумной терапии в ведении пациентов с сосудистыми заболеваниями нижних конечностей

**Оригинальные исследования**

**К. Ж. Садыкова, Ж. С. Шалхарова, Ж. Н. Шалхарова,** 42-54

**Г. О. Нускабаева, А. М. Гржибовский**

Гематологические показатели и метаболический синдром

**Н. Б. Бекенова, А. М. Гржибовский,** 55-66

**Л. А. Муковозова**

Содержание цитокинов у больных рожей

**М. Р. Масабаева, Н. Е. Аукунов, Д. Б. Бабенко,** 67-76

**И. С. Азизов, С. Б. Маукаева, А. З. Токаева,**

**М. О. Хамитова**

Оценка влияния полиморфизма гена IL-10 на исходы хронических вирусных гепатитов в казахской популяции: исследование случай-контроль

**Д. Б. Бабенко, А. А. Турмухамбетова,** 77-82

**Н. Е. Аукунов**

Сравнительная оценка методов типирования E.Coli - MLST и серотипирования

**Д. А. Мансурова, Л. К. Каражанова** 83-91

Этиологические и клинические предикторы возвратной ишемии миокарда

**Ш. Х. Ганцев, Ш. Р. Кзыргалин, А. Н. Каюмова** 92-100

Закономерности перестройки лимфоциркуляторного русла подмышечной области при раке молочной железы

**А. Д. Раимханов** 101-109

Рецидивті және үлкен шап – ұма жарықтарының себеп - салдарын анықтау

**И. И. Соколова, Н. Л. Хлисту** 110-123

Лечебное действие оральных гелей с гиалуроновой кислотой и кверцетином на состояние полости рта у больных гингивитом

**Г. А. Танышева, М. С. Желпакова, Н. Б. Маусымбаева,** 124-132

**Д. А. Курмангалиева, О. Г. Сидорова**

Способ предгравидарной подготовки женщин с антифосфолипидным синдромом и его клинические результаты

**Т. К. Ботабекова, А. О. Байырханова, Е. А. Енин,** 133-146

**Ю. М. Семёнова, А. Кампик**

Изучение состояния внутриглазных структур после интравитреального введения хитозановой плёнки, насыщенной 5-ФУ в эксперименте

**Ж. Д. Турсынбекова** 147-158

Формирование профессиональных компетенций социального работника при оказании социальных услуг в системе здравоохранения Республики Казахстан

## Table Of Contents

**Research methodology**

**A. M. Grjibovski, S. V. Ivanov, M. A. Gorbatova**

Experimental studies in health sciences

**Reviews**

**Л. Касым, З. К. Жумадилова, Н. Р. Баркибаева, А. Дажани**

Диагностические возможности эластографии печени

**M. Zh. Espenbetova, N. S. Izatullayeva,**

**N. E. Glushkova, Zh. K. Zamanbekova, A. D. Amanova,**

**L. A. Abbasova, D. E. Zhangirova, A. M. Dosbayeva**

Review of the application of methods vacuum therapy in the management of patients with vascular disease of the lower extremities

**Original articles**

**K. Z. Sadykova, Z. S. Shalkharova, Z. N. Shalkharova,**

**G. O. Nuskabaeva, A. M. Grjibovski**

Hematological indicators and metabolic syndrome

**N. B. Bekenova, A. M. Grjibovski,**

**L. A. Mukovozova**

Plasma cytokines in erysipelas

**M. R. Massabayeva, N. E. Aukenov, D. B. Babenko,**

**I. S. Azizov, S. B. Maukayeva, A. Z. Tokayeva,**

**M. O. Khamitova**

Assessment of impact of gene polymorphism IL-10 on outcomes of chronic viral hepatitis in kazakh population: case-control study

**D. B. Babenko, A. A. Turmukhambetova,**

**N. Ye. Aukenov**

Comparative evaluation of typing methods for E.coli - MLST and serotyping.

**D. A. Mansurova, L. K. Karazhanova**

Etiological and clinical predictors of recurrent myocardial ischemia

**Sh. Kh. Gantsev, Sh. R. Kzyrgalin,**

**A. N. Kayumova**

Restructuring regularities of axillary area lymphatic vessels in breast cancer

**A. D. Raimkhanov**

Identifying risk factors of recurrent and scrotal-inguinal hernias

**I. I. Sokolova, N. L. Khlystun**

Therapeutic action oral gel with hyaluronic acid and quercetin on the oral cavity for patients with gingivitis

**G. A. Tanysheva, M. S. Zhelpakova, N. B. Mausymbaeva,**

**D. A. Kurmangaliev, O. G. Sidorova**

Pregravidal preparation of women with antiphospholipid syndrome and its results

**T. K. Botabekova, A. O. Baiyrkhanova, Ye. A. Yenini,**

**Yu. M. Semenova, A. Kampik**

Studying in experiment of intraocular structures after intravitreal introduction of chitosan film, saturated with 5-FU

**Zh. D. Tursynbekova**

Formation of professional competence of a social worker in the provision of social services in the health system of the Republic of Kazakhstan

УДК 614.2 + 303.4

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

**А. М. Гржибовский<sup>1-4</sup>, С. В. Иванов<sup>5</sup>, М. А. Горбатова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Национальный Институт Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия;

<sup>2</sup> Северный Государственный Медицинский Университет, г. Архангельск, Россия;

<sup>3</sup> Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан;

<sup>4</sup> Северо-Восточный Федеральный Университет, г. Якутск, Россия;

<sup>5</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия.

В настоящей работе представлены основные принципы планирования, проведения и статистической обработки данных экспериментальных исследований в здравоохранении. Приведены практические примеры расчета размера выборки и статистического сравнения наблюдаемых групп с помощью онлайн-калькуляторов. Авторы представляют практические примеры использования экспериментальных исследований в литературе, а также достоинства и недостатки данного типа исследований. Настоящая статья призвана дать общие сведения об экспериментальных исследованиях, и не заменяет прочтения специализированной литературы по клинической эпидемиологии.

**Ключевые слова:** принципы планирования исследований, экспериментальные исследования, статистическая обработка, эпидемиология, дизайн исследования.

## EXPERIMENTAL STUDIES IN HEALTH SCIENCES

**A.M. Grjibovski<sup>1-4</sup>, S.V. Ivanov<sup>5</sup>, M. A. Gorbatova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Department of International Public Health, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway;

<sup>2</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

<sup>3</sup> International Kazakh – Turkish University, Turkestan, Kazakhstan;

<sup>4</sup> North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

<sup>5</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia.

In this paper we present basic principles of planning and carrying out experimental studies in health sciences as well as analyzing the data collected in these studies. We present practical examples of sample size and group comparison using online calculators. Examples of experimental studies from international peer-reviewed literature are also presented. This article provides general introduction to experimental studies and does not substitute specialized literature in clinical epidemiology.

**Keywords:** principles of research planning, experimental studies, statistical analysis, epidemiology, study design.

## ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУДАҒЫ КӨЛДЕНЕҢ ЭКСПЕРИМЕНТАЛДЫ ЗЕРТТЕУЛЕР

**А. М. Гржибовский<sup>1-4</sup>, С. В. Иванов<sup>5</sup>, М. А. Горбатова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Қоғамдық Денсаулық сақтау Ұлттық Институты, Осло қ., Норвегия;

<sup>2</sup> Солтүстік Мемлекеттік Медициналық Университеті, Архангельск қ., Ресей;

<sup>3</sup> Х.А. Ясави ат. Халықаралық Қазақ – Түрік Университеті, Туркестан, Қазақстан;

<sup>4</sup> Солтүстік - Шығыс Федералдық Университеті, Якутск қ., Ресей;

<sup>5</sup> И. И. Мечников атынд. Солтүстік – Батыс мемлекеттік медициналық университеті, Санкт-Петербург қ., Ресей.

Осы жұмыста денсаулық сақтаудағы көлденең эксперименталды зерттеулерді жоспарлау, өткізу және статистикалық өңдеудің негізгі принциптері көрсетілген. Ері Info эпидемиологиялық мәліметтерді өңдеу үшін онлайн-калькуляторлар мен пакет көмегімен қауіп факторлары арасындағы байланысты таңдау және бағалау мөлшері есебінің практикалық мысалдары келтірілген. Авторлар әдебиеттегі көлденең эксперименталды зерттеулерді пайдаланудың практикалық мысалдарын, сол сияқты осы зерттеу түрлері қасиеттері мен жетіспеушіліктерін келтіреді. Осы мақала көлденең эксперименталды зерттеулер туралы жалпы мәліметтер беруге бейімделген, және клиникалық эпидемиология бойынша мамандандырылған әдебиетті оқуды ауыстырмайды.

**Негізгі сөздер:** зерттеулерді жоспарлау принциптері, эксперименталды зерттеулер, статистикалық өңдеу, эпидемиология, зерттеу дизайны.

#### **Библиографическая ссылка:**

Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. экспериментальные исследования в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 6. С. 5-17.

Grijbovski A. M., Ivanov S. V., Gorbatoва M. A. Experimental studies in health sciences. *Nauka i Zdravooхранenie* [Science & Healthcare]. 2015, 6, pp. 5-17.

Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Денсаулық сақтаудағы көлденең эксперименталды зерттеулер // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 6. Б. 5-17.

Целью настоящей статьи является формирование у начинающего исследователя ключевых представлений об экспериментальных исследованиях, области их применения в медицине, методологии проведения и корректном анализе полученных результатов.

#### **Экспериментальные исследования в научной и врачебной практике**

Экспериментальное исследование имеет много черт проспективного когортного исследования и относится к категории аналитических исследований [3, 11]. Различие заключается в том, что в экспериментальном исследовании исследователь не является пассивным наблюдателем, а сам активно распределяет воздействие изучаемого факторного признака между участниками исследования. Известно, что постановка эксперимента является оптимальным способом установления причинно-следственных связей, именно поэтому в экспериментальных исследованиях сам исследователь непосредственно определяет, кого и как подвергать изучаемому воздействию и проводит наблюдение от момента начала воздействия фактора до момента возникновения изучаемого исхода [11].

Основной целью экспериментальных исследований в научной и врачебной практике является доказательство гипотез,

количественная оценка эффективности различных средств лечения и методов профилактики [9]. Экспериментальные исследования могут выполняться как с участием человека, так и с использованием лабораторных животных (например, доклинические исследования лекарственных препаратов).

В зависимости от способа организации и методологии проведения выделяют различные типы экспериментальных исследований [2, 3, 9, 11].

Если изучаемая совокупность состоит из пациентов, имеющих определенное заболевание, а целью исследования является оценка эффективности новых лекарственных препаратов, схем и методов лечения, то такое экспериментальное исследование называется клиническим испытанием (clinical trial). Если же в исследование включаются лица, не имеющие изучаемого заболевания, а проводимое вмешательство направлено на профилактику развития данной болезни, такие исследования называют полевыми испытаниями (field trial) [9].

В зависимости от наличия или отсутствия контрольной группы выделяют контролируемые и неконтролируемые экспериментальные исследования. Неконтролируемые клинические исследования предполагают описание течения заболевания

в одной группе пациентов, которых подвергают изучаемому вмешательству (так называемые исследования по типу «до – после»). В данном случае предполагается, что любое благоприятное изменение, наблюдаемое после проведения лечения, обусловлено именно этим воздействием [9, 10, 11]. Контролируемые испытания (controlled trial) – клинические эксперименты, в которых результат вмешательства в основной группе сравнивается с результатом вмешательства в контрольной группе [2]. Наиболее эффективным типом контролируемых испытаний, имеющим наибольшую доказательную ценность, является рандомизированное контролируемое испытание (РКИ, randomized controlled trial) – методический стандарт оценки эффективности новых терапевтических средств [2, 3, 11].

Поскольку исследователь стремится получить наиболее точные и достоверные результаты исследования именно использование процедуры рандомизации, методы маскирования (о рандомизации и маскировании будет сказано ниже) и качественно сформированная контрольная группа способствуют тому, что результаты исследования не будут искажены субъективными факторами и систематической ошибкой. Обеспечение высокого качества проведения современных РКИ осуществляется путем неукоснительного соблюдения международных стандартов ICH

GCP (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека и к отчетам о проведении испытаний) [5].

При проведении экспериментальных исследований серьезное внимание уделяется этическим аспектам проводимого эксперимента. В основе этического анализа потенциального исследования лежит основной врачебный принцип – «не навреди». На уровне комитетов по этике происходит независимая оценка того, будет ли данное исследование оправдано с точки зрения потенциального вреда здоровью участников и пользы, которую принесет данная работа в будущем (например, открытие новых эффективных лекарственных препаратов и методов лечения, что благоприятно скажется на состоянии здоровья населения в перспективе).

В современной медицинской науке основная доля экспериментальных исследований (в основном – РКИ), проводится по инициативе крупных фармацевтических компаний, так как организация и проведение РКИ требует вложения колоссальных финансовых средств.

**Методология проведения экспериментальных исследований**

Дизайн классического контролируемого экспериментального исследования представлен на рисунке 1.

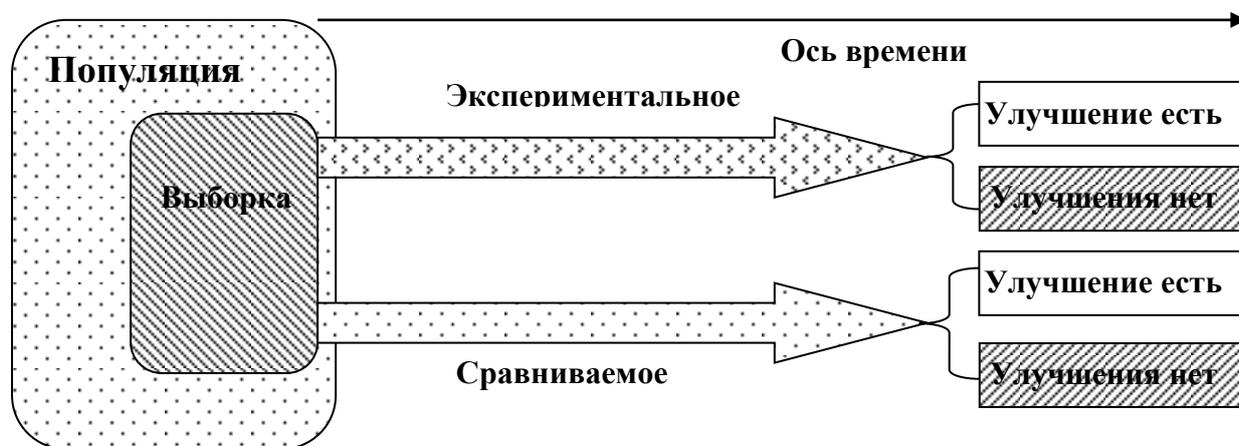


Рис. 1. Дизайн контролируемого экспериментального исследования.

В ходе экспериментального исследования изучаемая профилактическое или лечебное вмешательство назначается одной группе участников исследования (основная или опытная группа), в то время как другой группе данная мера не назначается (контрольная группа). После периода наблюдения проводится сравнение изучаемых показателей в основной и контрольной группах (оценка частоты определенных исходов, значения лабораторных параметров и проч.).

Таким образом, проведение экспериментального исследования состоит из следующих этапов [2, 9, 10, 11]:

1. Формирование из генеральной совокупности выборки пациентов, которые будут участвовать в исследовании.

2. Разделение выборки на основную и контрольную группы.

3. Воздействие на основную группу изучаемым фактором (например, лекарственный препарат, оперативное вмешательство и проч.).

4. Контрольное воздействие на контрольную группу.

5. Сравнение определенных показателей в основной и контрольной группе на момент окончания наблюдения (оценка эффективности экспериментального воздействия).

Рассмотрим методику проведения рандомизированного клинического испытания, так как именно оно является «золотым стандартом» экспериментальных исследований. Практически на всех этапах проведения исследования, выполняемые исследователем действия, направлены на максимальное снижение вероятности появления систематической ошибки (*bias, systematic error*), которая может исказить результаты проведенной работы.

Формирование выборки пациентов, участвующих в исследовании, должно проводиться через оценку соответствия потенциальных участников исследования установленным критериям включения и исключения. Использование данных строгих критериев позволяет сделать выборку пациентов максимально однородной, максимально уменьшив, таким образом, влияние потенциально вмешивающихся

факторов (нетипичное течение заболевания, наличие конкурирующей патологии и проч.), тем самым значительно повысив достоверность исследования. Но, к сожалению, сформировав максимально однородную выборку, исследователь должен достаточно осмотрительно переносить результаты исследования в обычную клиническую практику, в которой популяция пациентов гораздо более разнородна [11].

Разделение выборки пациентов на основную и контрольную группу должно проводиться таким образом, чтобы группы были сформированы случайно. Для этого предусмотрена процедура рандомизации – разделение пациентов на группы, при котором невозможно предсказать заранее, в какую из групп (основную или контрольную) попадет пациент. Самым примитивным методом рандомизации является подбрасывание монеты, при котором одна сторона монеты соответствует попаданию пациента в основную группу, а вторая – в контрольную. Часто встречающимся методами рандомизации являются использование метода случайных чисел.

Воздействие исследуемого фактора на основную группу должно исключать субъективно обусловленное влияние исследователя на течение заболевания. Для этого применяются процедуры маскирования («ослепления») – сохранение в тайне информации о том, в основную или контрольную группу входит пациент, причем как от пациента, так и от самого исследователя, который назначает лечение, наблюдает пациентов и оценивает состояние их здоровья (так называемое, двойное маскирование). Исследование, в котором пациент и исследователь знают, в какую группу входит пациент, называется открытым (например, когда сравниваются различные виды оперативных вмешательств или лечебных воздействий, которые нельзя скрыть ни от врача, ни от пациента).

Принципиально важным моментом планирования экспериментального исследования является выбор воздействия, которое будет оказано на контрольную группу – определение того, с чем будет сравниваться эффект исследуемого метода воздействия.

Существуют различные варианты воздействия на контрольную группу (на примере изучения эффективности нового лекарственного препарата) [9, 11]:

1. Отсутствие какого-либо вмешательства: пациенты контрольной группы не получают лечения, а просто находятся под наблюдением исследователя. Данный вариант встречается редко и считается методологически некорректным и во многих случаях неэтичным.

2. Использование плацебо – лекарственной формы, не отличимой от исследуемого препарата по внешнему виду, цвету, форме, запаху и проч. Известно, что назначение плацебо *per se* может оказать благоприятный терапевтический эффект у трети пациентов (эффект плацебо связан с субъективными ожиданиями пациента и доказывает тесную связь психики и соматики). Данный эффект является настолько важным, что во многих РКИ именно плацебо выступает фактором воздействия на пациентов контрольной группы. Назначение плацебо позволяет проводить процедуру маскирования – пациент не знает, что он принимает – изучаемый препарат или плацебо. Однако, в случае изучения заболевания, которое требует лечения, назначение плацебо может быть признано нарушением этических принципов.

3. Обычное (стандартное) лечение. В этом случае пациенты контрольной группы получают стандартную терапию заболевания, а исследователь сравнивает эффект нового препарата с уже используемым в клинической практике лечением. Назначение стандартного лечения, как и назначение плацебо, также позволяет проводить процедуру маскирования.

После окончания периода наблюдения проводится сравнение основной и контрольной группы – оценка исходов. Исходы делятся на два типа, и исследователь должен четко понимать, какие исходы он будет учитывать:

– Суррогатные исходы (*surrogate outcomes*), которые имеют преимущественно биологический смысл и могут не отражать истинной динамики заболевания. К ним относятся данные биологических тестов, уровень холестерина крови, цифры артериального давления и др. Для оценки суррогатных исходов, как правило, используются количественные переменные (динамика уровня показателя в основной и контрольной группе).

– Истинные исходы (*true outcomes*) – исходы, имеющие клиническое значение (выздоровление, смерть, частота осложнений и др.). Для оценки истинных исходов, как правило, используются качественные (дихотомические) переменные.

При использовании для оценки эффективности лечения исключительно суррогатных исходов, исследователь должен крайне осторожно переносить результаты исследования в обычную клиническую деятельность, так как положительная и статистически значимая динамика лабораторных показателей не всегда позволяет говорить о реальном клиническом улучшении течения заболевания.

В целом, в случае учета истинных исходов, для оценки терапевтических эффектов новых видов лечения используются следующие показатели [11]:

1. Число больных, которых необходимо лечить для предотвращения одного неблагоприятного исхода (*number needed to treat – NNT*), которое рассчитывается по формуле:

$$NNT = \frac{1}{\text{частота исходов в контрольной группе} - \text{частота исходов в основной группе}}$$

2. Снижение относительного риска, которое рассчитывается по формуле:

$$\text{Снижение относительного риска} = \frac{\text{частота исходов в контрольной группе} - \text{частота исходов в основной группе}}{\text{Частота исходов в контрольной группе}}$$

3. Снижение абсолютного риска, которое рассчитывается по формуле:

$$\text{Снижение абсолютного риска} = \text{частота исходов в контрольной группе} - \text{частота исходов в основной группе}$$

Статистическая обработка результатов исследования проводится с использованием различных статистических критериев (критерий  $\chi^2$  Пирсона, критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни и др.), с которыми можно ознакомиться в специальной литературе по биомедицинской статистике [1, 4, 6, 7, 8, 12]. С наиболее популярными статистическими критериями для обработки данных биомедицинских исследований мы будем знакомить читателей журнала в течение всего 2016 года.

Историческим примером РКИ может служить одно из первых экспериментальных исследований, проведенное в США 1943 г. и связанное с появлением антибактериального препарата стрептомицина [19]. В течение последующих двух лет были проведены исследования на животных, которые продемонстрировали высокую активность препарата против микобактерий туберкулеза. И только в 1947-1948 гг. были проведены первые рандомизированные исследования на пациентах, причем рандомизация выполнялась с помощью таблиц случайных чисел, а в 1948 году были опубликованы первые результаты исследования. Именно поэтому многие ученые считают 1948 год годом рождения доказательной медицины.

Как и любое эпидемиологическое исследование, экспериментальные исследования имеют свои преимущества и недостатки, которые следует учитывать еще на этапе планирования эксперимента.

Преимущества экспериментальных исследований:

1. Являются оптимальным способом изучения причинно-следственной связи и эффективности лечения.
2. Вероятность систематических ошибок сведена к минимуму (за счет рандомизации и маскирования).
3. Исследователь может дозировать интенсивность воздействия изучаемого фактора.

Недостатки экспериментальных исследований:

1. Высокая стоимость и сложность организации и проведения исследования.
2. Большая длительность проведения исследований.
3. Результаты часто имеют низкую обобщаемость и не всегда применимы в обычной врачебной практике за счет смещения выборки пациентов вследствие строгих критериев включения и исключения.
4. Этические ограничения.

#### **Алгоритм проведения и анализа результатов экспериментального исследования.**

Для создания у начинающего исследователя представлений о непосредственном проведении данного вида исследований, рассмотрим два рабочих примера. В первом примере сравнение групп будет проводиться на основании качественной переменной (истинный исход), во втором примере – на основании количественной переменной (суррогатный исход). Различные типы переменных требуют различного подхода к расчету размера выборки и статистической обработке данных.

В качестве первого рабочего примера рассмотрим гипотетическое исследование, целью которого является оценка эффективности новой схемы химиотерапии. В данном примере оценка эффективности будет проводиться на основании определения качественного признака – частоты рецидивов заболевания в течение года после курса химиотерапии. Пациенты основной группы будут получать новую схему химиотерапии, пациенты группы сравнения – стандартную схему лечения.

На этапе планирования исследования необходимо рассчитать размер выборки пациентов. При этом расчет выборки должен быть основан не на эмпирических представлениях исследователя, а на использовании стандартных формул расчета [13, 16, 17]. В случае данного примера воспользуемся следующей формулой [14]:

$$n = C \times \frac{P_c \times (1 - P_c) + P_e \times (1 - P_e)}{(P_c - P_e)^2} + \frac{2}{|P_c - P_e|} + 2$$

В представленной формуле  $n$  – количество пациентов, которое требуется включить в каждую группу,  $P_c$  – частота (вероятность) наступления события в контрольной группе,  $P_e$  – частота (вероятность) наступления события в основной группе,  $|P_c - P_e|$  – разность данных частот, которая в формуле всегда указывается с положительным знаком (модуль числа),  $C$  – коэффициент, который зависит от статистической мощности исследования и заданной величины альфа-ошибки. При стандартных для биомедицинских исследований мощности 80% и альфа-ошибки 5% значение данного коэффициента составляет 7,85.

$$n = 7,85 \times \frac{0,4 \times (1 - 0,4) + 0,2 \times (1 - 0,2)}{(0,4-0,2)^2} + \frac{2}{|0,4-0,2|} + 2 \approx 92$$

Таким образом, для того, чтобы обнаружить статистически значимое снижение вероятности рецидивирования заболевания (с 40% до 20%) при использовании новой схемы химиотерапии по сравнению со стандартной схемой лечения, в исследование требуется включить по 92 человека в каждую группу наблюдения, то есть размер выборки составит 184 человека. С учетом возможного выбывания пациентов из исследования

Допустим, из литературных данных известно, что частота рецидивов изучаемого заболевания в течение года после стандартной химиотерапии составляет 40% (0,4). Будем считать новую схему химиотерапии клинически эффективной, если частота рецидивов в течение года после лечение будет составлять 20% (0,2), то есть будет в 2 раза ниже, чем при использовании стандартной терапии.

Итак, согласно представленной формуле, количество пациентов в каждой из групп рассчитывается следующим образом:

(потеря связи с пациентом, отказ от наблюдения и лечения, смерть и другие причины) будет целесообразно увеличить выборку на 25% в каждой группе.

Результаты данного гипотетического исследования представлены в таблице 1 (исследование завершили 96 пациентов основной группы и 102 пациента контрольной группы).

Таблица 1.

**Результаты исследования.**

	Количество пациентов с рецидивами заболевания	Количество пациентов без рецидивов заболевания	Всего
Основная группа (новая схема химиотерапии)	21	75	96
Контрольная группа (стандартная схема химиотерапии)	39	63	102
Всего	60	138	198

Таким образом, частота рецидивов у пациентов основной группы составила 21 / 96 = 21%, у пациентов контрольной группы – 39 / 102 = 38%.

Для статистической обработки результатов исследования воспользуемся онлайн калькулятором, размещенным на сайте <http://www.socscistatistics.com/tests/chisquare/Default2.aspx>.

В данном калькуляторе в онлайн-таблицу необходимо впечатать названия групп (по столбцам) и исходов (по столбцам) и внести значения так же, как в таблице 2. Затем указывается стандартный уровень статистической значимости 0,05, после чего программа рассчитывает значение критерия  $\chi^2$  (рисунок 2).

	Рецидивы	Без рецидивов	Marginal Row Totals
Основная группа	21 (29.09) [2.25]	75 (66.91) [0.98]	96
Контрольная группа	39 (30.91) [2.12]	63 (71.09) [0.92]	102
Marginal Column Totals	60	138	198 (Grand Total)

The Chi-square statistic is 6.2674. The P value is 0.012298. This result is significant at  $p < 0.05$ .

**Рис. 2. Расчет значения критерия  $\chi^2$  с помощью онлайн-калькулятора <http://www.socscistatistics.com/tests/chisquare/Default2.aspx>**

Полученное в результате расчета значение критерия  $\chi^2$  составляет 6,27, уровень статистической значимости  $p=0,012$  ( $p<0,05$ ), то есть в результате анализа обнаружены статистически значимые различия между группами.

Таким образом, новая схема химиотерапии является более эффективной, чем стандартная схема лечения, так как при ее использовании частота рецидивов статистически значимо снизилась до 22% по сравнению с 38% рецидивирования после стандартной терапии.

Помимо частоты рецидивов у пациентов основной и контрольной групп можно рассчитать показатели эффективности лечения:

1.  $NNT = 1 / (0,38 - 0,21) \approx 6$  пациентов. То есть для предотвращения одного рецидива заболевания потребуется провести у 6 пациентов курс химиотерапии с использованием новой схемы лечения.

2. Снижение относительного риска =  $(0,38 - 0,21) / 0,38 \approx 0,45$  (45%). То есть риск развития рецидивов после курса химиотерапии по новой схеме на 45% ниже риска развития рецидивов при использовании стандартной химиотерапии.

3. Снижение абсолютного риска =  $0,38 - 0,21 = 0,17$  (17%). То есть использование новой схемы химиотерапии позволит снизить абсолютный риск развития рецидивов на 17% (по сравнению со стандартной схемой лечения).

В качестве второго рабочего примера рассмотрим гипотетическое исследование, целью которого тоже является оценка эффективности новой схемы лечения, но критерием эффективности будет выступать количественный признак – длительность госпитализации. Разделение пациентов на

группы будет таким же, как и в предыдущем примере: пациенты основной группы будут получать новую схему терапии, пациенты группы сравнения – стандартную схему лечения.

Расчет размера выборки будет проводиться с использованием следующей формулы [20]:

$$n = 1 + 2 \times C \times \left( \frac{s}{d} \right)^2$$

В представленной формуле  $n$  – количество пациентов, которое требуется включить в каждую группу,  $C$  – коэффициент, который зависит от статистической мощности исследования и заданной величины статистической значимости (в случае стандартной мощности, равной 80%, и величины статистической значимости, равной 5%,  $C = 7,85$ ),  $s$  – стандартное отклонение значения показателя,  $d$  – ожидаемое различие между значением показателя в основной и контрольной группе.

Допустим, из литературных данных известно, что стандартное отклонение длительности госпитализации при стандартной терапии составляет 4 дня, а клинически значимым эффектом будем считать уменьшение средней длительности госпитализации на 3 дня.

Итак, согласно данной формуле, количество пациентов в каждой из групп рассчитывается следующим образом:

$$n = 1 + 2 \times 7,85 \times \left( \frac{4}{3} \right)^2 \approx 29$$

Таким образом, в исследование требуется включить 58 человек (по 29 человек в каждую группу). С учетом возможного выбывания

пациентов из исследования целесообразно увеличить выборку на 25% в каждой группе.

Итак, исследование завершили 33 пациен-та основной группы и 31 пациент контрольной группы. Результаты исследования в виде вариационных рядов длительности госпитализации (в днях) представлены ниже:

1. Основная группа (n=33): 25, 20, 19, 20, 22, 24, 18, 20, 22, 18, 23, 20, 18, 22, 20, 23, 19, 21, 20, 22, 21, 20, 18, 21, 20, 19, 19, 21, 16, 17, 17, 21, 15.

2. Контрольная группа (n=31): 23, 22, 25, 23, 21, 20, 29, 20, 30, 19, 23, 21, 23, 26, 24, 19,

28, 21, 25, 21, 24, 27, 23, 26, 22, 27, 23, 24, 25, 22, 24.

Для статистической обработки результатов исследования воспользуемся онлайн-калькулятором для расчета критерия Стьюдента на сайте <http://www.socscistatistics.com/tests/studentttest/Default2.aspx>.

В данном калькуляторе в окна необходимо внести значения длительности госпитализации у пациентов основной группы («Group 1») и контрольной группы («Group 2»), указать уровень статистической значимости, равный 0,05, и двусторонний тип теста (рисунок 3).

**Student T-Test Calculator for 2 Independent Means**

*The Calculator*

Enter your sample values into the text boxes below, either one value per line or as a comma delimited list.

Population/Group 1	Population/Group 2
25	22
20	25
19	23
20	21
22	20
24	29
18	20
20	30
22	19
18	23
23	21
20	23
18	26
22	24
20	19
23	28
19	21
21	25
20	21
22	24
21	27

Significance Level:

- 0.01
- 0.05
- 0.10

One-tailed or two-tailed hypothesis?:

- One-tailed
- Two-tailed

The T-value is 5.575007. The P-Value is < 0.00001. The result is significant at p < 0.05.

**Рис. 3. Расчет значения критерия Стьюдента с помощью онлайн-калькулятора <http://www.socscistatistics.com/tests/studentttest/Default2.aspx>.**

Полученное в результате расчета значение критерия Стьюдента составляет 5,58, уровень статистической значимости  $p < 0,00001$ , то есть в результате анализа обнаружены статистически значимые различия между группами.

Далее следует рассчитать средние значения и стандартные отклонения длительности госпитализации для основной и контрольной группы (например, с помощью статистических формул программы MS Excel) и разницу средних значений. По результатам расчета средних значений и стандартных отклонений, средняя длительность госпитализации пациентов основной группы составила  $20,0 \pm 2,2$  дня, а пациентов контрольной группы –  $23,5 \pm 2,8$  дней, разница между средними значениями составила  $23,5 - 20,0 = 3,5$  дней.

Таким образом, использование новой схемы терапии статистически значимо уменьшает продолжительность госпитализации пациентов в среднем на 3,5 дня.

Следует учесть, что в данном примере соблюдены условия использования критерия Стьюдента (нормальное распределение для обеих выборок и др.). Если данные условия не соблюдаются, для сравнения групп необходимо использовать непараметрические критерии, например, U-критерий Манна-Уитни.

### Примеры экспериментальных исследований

Примером рандомизированного плацебо-контролируемого «двойного слепого» клинического испытания может служить работа, опубликованная в 2014 году в *Journal of Gastroenterology and Hepatology* [21]. Целью исследования была оценка эффективности использования комбинированного пробиотического препарата у пациентов с синдромом раздраженной кишки. В исследование были включены 49 пациентов, из которых 25 пациентов составили основную группу и получали в течение 4 недель исследуемый препарат, а 24 пациента составили группу контроля и получали в течение 4 недель плацебо.

Вывод об эффективности исследуемого препарата был сделан на основании следующих исходов:

1. Основной исход (primary efficacy end-point): доля пациентов, у которых выраженность гастроинтестинальных жалоб значительно снизилась к моменту окончания лечения.

2. Вторичные исходы (secondary efficacy end-point): выраженность гастроинтестинальных жалоб (боль в животе, вздутие живота), частота стула, консистенция стула, а также нарушение состава фекальной микрофлоры (второстепенные исходы).

В результате исследования было установлено, что частота гастроинтестинальных жалоб значительно уменьшились у 68,0% пациентов основной группы, и только у 37,5% пациентов контрольной группы. Что касается вторичных исходов, то исследователи установили, что болевой синдром и вздутие живота уменьшились у пациентов основной группы и не изменились у пациентов контрольной группы на фоне улучшения состава микрофлоры кишечника у пациентов основной группы.

На основании результатов проведенной работы исследователи сделали вывод о том, что использование пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженной кишки является эффективным лечебным мероприятием.

Примером открытого рандомизированного контролируемого исследования может служить работа, опубликованная в 2008 г. в *Journal of the American Medical Association* [18]. Данное исследование было посвящено изучению влияния профилактического мероприятия – физической активности – на развитие когнитивных нарушений у пациентов в возрасте старше 50 лет. Критерием включения пациентов в исследования было наличие нарушений памяти легкой и средней степени тяжести, но не достигающее степени деменции.

В ходе исследования были обследованы 311 пациентов, из которых не соответствующими критерию включения оказались 89 пациентов, а 52 пациента по каким-либо причинам отказались от участия в исследовании. В результате оставшиеся 170 пациентов были рандомизированы, но из них только 138 завершили 18-месячный период наблюдения.

Пациенты основной группы занимались физическими упражнениями в течение 24 недель, а пациенты контрольной группы имели обычную повседневную активность.

Основным регистрируемым исходом служила динамика количества баллов по специализированной шкале для оценки выраженности когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера (ADAS-Cog) через 18 месяцев от начала наблюдения. В результате исследования было установлено, что у пациентов основной группы показатели шкалы ADAS-Cog улучшились на 0,26 пунктов, а у пациентов контрольной группы ухудшились на 1,04 пункта. Таким образом, абсолютная разница между динамикой данного показателя в основной и контрольной группе составила 1,30 пунктов.

В результате проведенного исследования сделано заключение о том, что физическая активность оказывает умеренное благоприятное влияние на когнитивную функцию у пациентов с когнитивными нарушениями.

Примером масштабного клинического испытания может служить работа, опубликованная в 2014 году в журнале *Lancet* [15]. Данное исследование было посвящено оценке эффективности моноклонального антитела – антагониста рецепторов эндотелиального фактора роста (препарат «Ramcicimab») у пациентов с аденокарциномой желудка, получавших курс химиотерапии (исследование «REGARD»). Исследование было рандомизированным, двойным слепым и плацебо-контролируемым. Исходом считалась общая продолжительность жизни пациентов.

Данное исследование является международным мультицентровым, так как оно выполнялось с участием пациентов из 29 стран (355 пациентов завершили участие в исследовании). Создание большого количества исследовательских центров оказывается необходимым в случае использования жестких критериев включения и исключения или для изучения редких заболеваний, так как только большое количество центров в разных странах позволит включить в исследование необходимую выборку пациентов в прогнозируемый срок.

В результате исследования было установлено, что средняя продолжительность жизни пациентов основной группы составила 5,2 месяца, а пациентов контрольной группы – 3,8 месяца ( $p=0,047$ ).

В последнем примере представлено типичное исследование эффективности нового лекарственного препарата, проводимое с участием врачей и пациентов разных стран.

Мы предлагаем читателям ознакомиться с тремя вышеупомянутыми примерами [15,18,21] самостоятельно в оригинале для более четкого понимания сути экспериментальных исследований с изучением признаков различных типов в качестве исходов и применения различных методов статистической обработки данных.

В последующих выпусках журнала мы познакомим читателей с основными статистическими методами обработки данных биомедицинских исследований. Авторы будут рады комментариям читателей и постараются ответить на все присланные вопросы.

#### **Литература:**

1. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс. М. : Практическая медицина, 2007. 287 с.
2. Власов В. В. Эпидемиология : учебное пособие для вузов. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. 448 с.
3. Воробьев К. П. Формат современной журнальной публикации по результатам клинического исследования. Часть 3 // Укр. мед. часопис. 2008. №2. С. 150-160.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М. : Практика, 1998. 459 с.
5. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Good Clinical Practice (GCP). М., 2005. 38 с.
6. Гржибовский А. М. Выбор статистического критерия для проверки гипотез // Экология человека, 2008. №11. С. 48–57.
7. Гржибовский А. М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) // Экология человека, 2008. №6. С. 58-68.
8. Доннели-мл. Р. А. Статистика. М. : Астрель : АСТ, 2007. 367 с.
9. Зуева Л. П., Яфаев Р. Х. Эпидемиология : учебник. СПб : ООО «Издательство Фолиант», 2008. 752 с.

10. Филиппенко Н. Г. Методические основы проведения клинических исследований и статистической обработки полученных данных: методические рекомендации для аспирантов и соискателей медицинских вузов / Н.Г. Филиппенко, С.В. Поветкин. Курск. : Издательство КГМУ, 2010. 26 с.

11. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. М. : Медиа Сфера, 1998. 352 с.

12. Cleopas T. J. et al. Statistics Applied to Clinical Trials. 4th ed. Springer, 2009.

13. Dell R. B., Holleran S., Ramakrishnan R. Sample size determination // ILAR journal. 2002. 43. P. 207-2013.

14. Fleiss J. L. Statistical Methods for Rates and Proportions. 2nd ed. New York: Wiley, 1981.

15. Fuchs C. S., Tomasek J., Yong. C. J. et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. 2014. Vol. 383. P 31-39.

16. Hayashi C, Komazawa T., Hayashi F. A new statistical method to estimate the size of animal population // Ann. Inst. Statist. Math. 1979. Vol. 31. P. 325-348.

17. Kilkeny C., Parsons N., Kadyszewski E. et al. Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals // PLoS ONE. 2009. Vol. 4. P. 1-11.

18. Lautenschlager N.T., Cox K.L., Flicker L. et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease - a randomized trial // JAMA. 2008. Vol. 9. P. 1027-1-37.

19. Medical Research Council (1948). Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation // Br. Med. J. 1948. Vol. 2. P.769–782

20. Snedecor G. W., Cochran W. G. Statistical Methods. 8th ed. Ames : Iowa State Press. 1989.

21. Yoon J. S., Sohn W., Lee O. Y. et al. Effect of multispecies probiotics on irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 1. P. 52-59.

### References:

1. Banerjee A. Meditsinskaya statistika ponyatnyim yazyikom: vvodnyiy kurs. [Introduction to medical statistics]. M. : Prakticheskaya meditsina, 2007. P. 287. [in Russian]

2. Vlasov V. V. Epidemiologiya : uchebnoe posobie dlya vuzov. [Epidemiology: the textbook] M. : GEOTAR-Media, 2004. P. 448. [in Russian]

3. Vorob'ev K. P. Format sovremennoy zhurnalnoy publikatsii po rezul'tatam klinicheskogo issledovaniya. Chast 3. [The modern format of journal publications on the results of clinical studies. Part 3]. Ukr. med. Chasopis [Ukrainian medical journal]. 2008. 2. PP. 150-160. [in Russian]

4. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [The biomedical statistics]. M. : Praktika, 1998. PP. 459. [in Russian]

5. GOST R 52379-2005. Nadlezhchaya klinicheskaya praktika. [Good Clinical Practice (GCP)] M., 2005. P. 38. [in Russian]

6. Grijbovski A. M. Выбор статистического критерия для проверки гипотез [Choosing a statistical test for hypothesis testing]. Ekologiya cheloveka [Human Ecology]. 2008. 11. PP. 48–57. [in Russian]

7. Grijbovski A. M. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) [Analysis of nominal data (independent samples)]. Ekologiya cheloveka [Human Ecology]. 2008. 6. PP. 58-68. [in Russian]

8. Donneli-m. R.A. Statistika. M. : Astrel : AST, 2007. P. 367. [in Russian]

9. Zueva L.P, Yafaev R.H. Epidemiologiya : uchebnyk [Epidemiology: the textbook]. SPb : OOO «Izdatelstvo Foliant», 2008. P. 752. [in Russian]

10. Filippenko N.G. Metodicheskie osnovy provedeniya klinicheskikh issledovaniy i statisticheskoi obrabotki poluchennykh dannykh: metodicheskie rekomendatsii dlya aspirantov i soiskatelei meditsinskikh vuzov [Basics of clinical trials and statistical analysis] / N.G. Filippenko, S.V. Povetkin. Kursk. : Izdatelstvo KGMU, 2010. P. 26. [in Russian].

11. Fletcher R. et al. Klinicheskaya ehpidemiologiya. Osnovy dokazatel'noj mediciny [Clinical epidemiology. Basics of the evidence-based medicine]. M. : Media Sphere, 1998. 352 p. [in Russian].

12. Cleopas T. J. et al. *Statistics Applied to Clinical Trials*. 4th ed. Springer, 2009.
13. Dell R. B., Holleran S., Ramakrishnan R. Sample size determination // *ILAR journal*. 2002. 43. P. 207-2013.
14. Fleiss J. L. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 2nd ed. New York: Wiley, 1981.
15. Fuchs C. S., Tomasek J., Yong C. J. et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet*. 2014. Vol. 383. P 31-39.
16. Hayashi C., Komazawa T., Hayashi F. A new statistical method to estimate the size of animal population // *Ann. Inst. Statist. Math*. 1979. Vol. 31. P. 325-348.
17. Kilkenny C., Parsons N., Kadyszewski E. et al. Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals // *PLoS ONE*. 2009. Vol. 4. P. 1-11.
18. Lautenschlager N. T., Cox K. L., Flicker L. et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease - a randomized trial // *JAMA*. 2008. Vol. 9. P. 1027-1-37.
19. Medical Research Council (1948). Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation // *Br. Med. J*. 1948. Vol. 2. P.769–782.
20. Snedecor G. W., Cochran W. G. *Statistical Methods*. 8th ed. Ames : Iowa State Press. 1989.
21. Yoon J. S., Sohn W., Lee O. Y. et al. Effect of multispecies probiotics on irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2014. Vol. 1. P. 52-59.

**Контактная информация:**

**Гржибовский Андрей Мечиславович** – доктор медицины, магистр международного общественного здравоохранения, Старший советник Национального Института Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия; Директор Архангельской международной школы общественного здоровья, г. Архангельск, Россия; Профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения медицинского института Северо-Восточного Федерального Университета, г. Якутск, Россия; Профессор Международного Казахско-Турецкого Университета им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан.

**Почтовый адрес:** INFA, Nasjonaltfolkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway.

**E-mail:** Andrej.Grijibovski@gmail.com

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

UDC 616.36-004-616-072

## DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF LIVER ELASTOGRAPHY

L. Kassym<sup>1</sup>, Z. K. Zhumadilova<sup>1</sup>, N. R. Barkibayeva<sup>1</sup>, A. Dajani<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Diseases, Semey State Medical University, Kazakhstan;

<sup>2</sup> Department of Gastroenterology, ADSC Center, Sharjah, United Arab Emirates.

**Introduction:** The review deals with the aspects of noninvasive instrumental diagnosis of diffuse liver diseases on the fibrosis and cirrhosis stage, which is characterized by tendency to progression and the rapid development of complications. Contemporary data of the studies results on the most popular methods of elastography are presented.

**Aim** of our review was to analyze the published data of the modern methods of diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis.

**Materials and Methods:** Selection of publications using the key words was performed in PubMed Medline database and scientific search system Google Scholar.

**Results:** There are different opinions of the authors about the pros and cons of Transient elastography (TE) and Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI). However, the scope of studies and clinical diagnostic aspects in TE greatly exceeds the number of those for ARFI.

**Conclusions:** Issues of determining of effective non-invasive instrumental methods in patients with chronic liver diseases remain to be actual.

**Keywords:** liver fibrosis, liver cirrhosis, transient elastography, acoustic radiation force impulse

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭЛАСТОГРАФИИ ПЕЧЕНИ

Л. Касым<sup>1</sup>, З.К. Жумадилова<sup>1</sup>, Н.Р. Баркибаева<sup>1</sup>, А. Дажани<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра внутренних болезней, Государственный медицинский университет города Семей, Казахстан;

<sup>2</sup> Гастроэнтерологическое отделение, ADSC Центр, Шарджа, Объединенные Арабские Эмираты.

**Введение:** Обзор посвящен аспектам неинвазивной инструментальной диагностики диффузной патологии печени на стадии фиброза и цирроза, которые характеризуются склонностью к прогрессированию и быстрым развитием осложнений. Приведены современные данные результатов исследований, посвященных изучению наиболее популярных методов эластографии.

**Цель:** Анализ литературных данных о современных способах диагностики фиброза и цирроза печени.

**Материалы и методы:** проведен поиск публикаций с применением ключевых слов в базе данных PubMed Medline и в научной поисковой системе Google Scholar.

**Результаты:** Существуют различные мнения авторов о преимуществах и недостатках транзистентной эластографии (TE) и акустической импульсно-волновой эластографии (ARFI) в диагностике фиброза и цирроза печени. Однако объем исследований и клинико-диагностических аспектов в области TE в значительной мере превышает число таковых для ARFI.

**Выводы:** Вопросы определения эффективных неинвазивных инструментальных методов обследования пациентов с хронической патологией печени остаются актуальными.

**Ключевые слова:** фиброз печени, цирроз печени, транзистентная эластография, акустическая импульсно-волновая эластография

## БАУЫР ЭЛАСТОГРАФИЯСЫНЫҢ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ МҮМКІНДІКТЕРІ

Л. Қасым<sup>1</sup>, З. К. Жумадилова<sup>1</sup>, Н. Р. Баркибаева<sup>1</sup>, А. Дажани<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ішкі аурулар кафедрасы, Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті, Семей, Қазақстан;

<sup>2</sup> Гастроэнтерологиялық бөлімі, ADSC Center, Шарджа, Біріккен Араб Әмірліктері.

**Кіріспе:** Шолу жедел прогрессияға және асқынуға бейімді фиброз және цирроз сатасындағы бауырдың диффузды ауруларын инвазивті емес инструментальді диагностикасының өзекті мәселелеріне арналған. Эластографияның ең көп тараған әдістеріне арналған зерттеулердің нәтижелері көрсетілген.

Берілген әдебиеттік шолудың **мақсаты** - бауыр фиброзы мен циррозы туралы заманауи диагностикалық әдістері жайлы әдебиеттерді тауып, соған талдау жасау.

**Материалдар мен әдістер:** негізгі сөздерді қолдана отырып PubMed Medline мақалалық базасында және Google Scholar ғылыми іздеу жүйесі көмегімен жүргізілді.

**Нәтижелері:** Транзиентті эластография (ТЕ) мен акустикалық импульс толқынды эластография (ARFI) артықшылықтары мен жетімсіздіктері жайында авторлардың пікірі біркелкі емес. Сонымен бірге ТЕ саласындағы зерттеулердің көлемі мен клиника-диагностикалық аспектілері ARFI-ге қарағанда неғұрлым жоғары.

**Қорытынды:** Бауырдың диффузды ауруларының тиімді инвазивті емес инструментальді диагностикасына байланысты сұрақтар өзекті болып табылады.

**Негізгі сөздер:** бауыр фиброзы, бауыр циррозы, транзиентті эластография, акустикалық импульс толқынды эластография.

### Библиографическая ссылка:

Қасым Л., Жумадилова З.К., Баркибаева Н.Р., Дажани А. Диагностические возможности эластографии печени // Наука и Здравоохранение. 2015. № 6. С. 18-27.

Kassym L., Zhumadilova Z. K., Barkibayeva N. R., Dajani A. Diagnostic possibilities of liver elastography. *Nauka i Zdravooohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 6, pp. 18-27.

Қасым Л., Жумадилова З. К., Баркибаева Н. Р., Дажани А. Бауыр эластографиясының диагностикалық мүмкіндіктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 6. Б. 18-27.

Chronic liver diseases may develop as a result of various injurious agents like Hepatitis viruses B & C, alcohol consumption, autoimmune disorders, certain medicines, metabolic disorders including iron, copper and fat injury, obesity and others. Chronic liver disease with or without fibrosis comprise a wide spectrum of clinical conditions ranging from the asymptomatic state, that is usually accidentally discovered to the emergence of cirrhotic or end stage liver disease manifestations. Portal hypertension is almost an inescapable outcome of liver cirrhosis which is present clinically with ascites, and esophageal or gastric varices, that frequently lead to disastrous bleeding [9]. Spontaneous bacterial peritonitis, encephalopathy, hepato-renal syndrome are other serious manifestations of the disease.

Liver biopsy remains to be considered as the “gold standard” of diagnosis of chronic hepatopathies. The most popular fibrosis staging system is METAVIR, which is represented by five stages: F0 (no fibrosis), F1 (portal fibrosis without septa: minimal fibrosis), F2 (portal fibrosis with few septa: moderate fibrosis or clinically significant fibrosis), F3 (septal fibrosis with many septa but no cirrhosis: severe fibrosis) and F4 (cirrhosis). Most of non-invasive tests adapted their scoring scales in according to this classification.

Liver biopsy has several drawbacks including the significant morbidity (3%) and mortality (0.03%) that it carries [10]. Liver biopsy is also known for its sampling errors, with inter-observer and intra-observer diagnostic discrepancies,

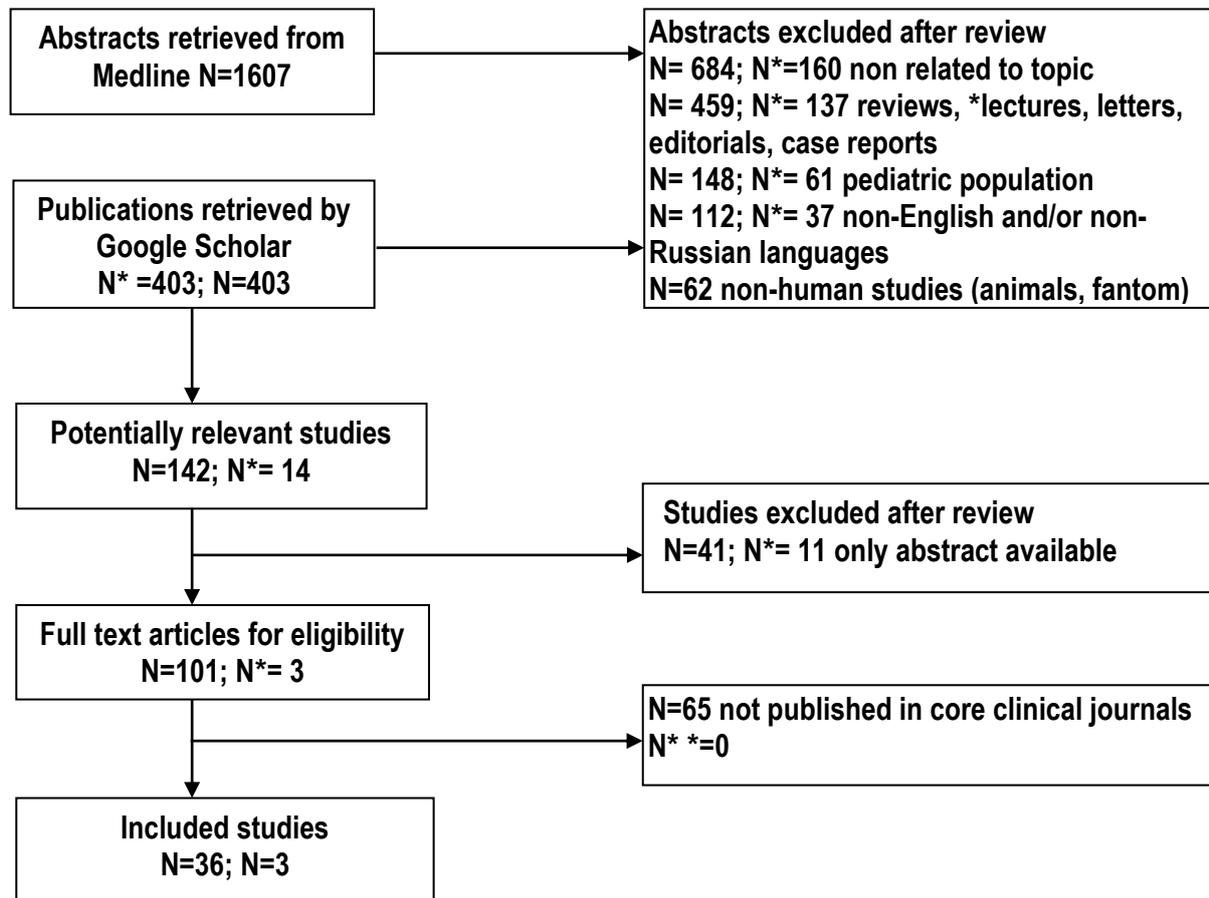
which makes it of limited benefit both in clinical practice and medical research [6, 32]. Evaluation of portal hypertension and esophageal varices by HVPG and endoscopy is also limited by their invasiveness although they are known as the gold standard techniques in this respect [8].

Non-invasive imaging tests for evaluation of liver fibrosis have been developed. Some procedures were introduced as an alternative for hepatopathological evaluation these included laboratory, which use different combinations of marker indices from the serum [1]. As the imaging methods the ultrasound waves are utilized in determining virtual transient elastography of the liver as an indicator of fibrotic, steatotic and cirrhotic changes [22].

Berzigotti A. et al. divided all the ultrasound techniques of liver fibrosis evaluation to two large groups [7]. The first group comprises the well-validated methods such as grey-scale ultrasound, colour-and-power Doppler, pulse wave Doppler US, transient elastography. Another group is represented by novel techniques which need validation: high-frequency grey scale ultrasound, real-time elastography, acoustic radiation force impulse imaging, shear-wave elastography

This review collects the data on the most widely used imaging methods for the non-invasive diagnosis of liver fibrosis, with particular accent on transient elastography and acoustic radiation force impulse imaging. The process of including the articles to this review is shown on Figure 1.

Figure 1: Review flow diagram



N - Abstracts retrieved from Medline

N\* - Publications retrieved by Google Scholar on Russian

N\* \* - Publications retrieved by Google Scholar on Russian were not checked for publishing in core clinical journals due to the lack of information on this language; all of them were included to review

**Transient elastography  
Technique**

Transient Elastography (TE) (FibroScan, Echosens, Paris, France) is a dynamic quantitative technique which uses acoustic waves with frequency 50 MHz, generated by external probe [5]. Liver stiffness (LS) measurement is performed in the right lobe, with patient in supine position, by intercostal approach, with the right arm in maximum abduction. At least 10 valid measurements must be obtained, with a success rate (SR = ratio of the number of successful

acquisitions divided by the total number of acquisitions)  $\geq 60\%$  and a ratio of the interquartile range interval (IQR=the difference between the 75th and 25th percentile, essentially the range of the middle 50% of the data)  $<30\%$ . Liver elasticity is expressed in kilopascals (kPa).

**Clinical applications**

There are several studies dedicated to liver stiffness measurements in **normal** people assessed by TE (Table 1) [15, 16, 23, 25, 34, 35]. The vast majority of study participants are represented by Europeans.

Table 1.

**Normal values of LSM by TE.**

	Roulot D.	Colombo S.	Sirli R.	Corpechot C.	Fung J.	Kim S.
Number of study participants	429	327	152	71	28	69
Population	Medical check-up	Blood donors	Healthy volunteers	Healthy volunteers	Healthy living-related liver donors	Living kidney and liver donors
LS value (KPa)	5.4 $\pm$ 1.5 *	4.9 $\pm$ 1.7 *	4.8 $\pm$ 1.3 *	4.8 (2.5-6.9)* *	4.6 (2.0-7.1) **	3.9-5.3 * * *

\* mean $\pm$ SD

\* \* median (range)

\* \* \* fifth and 95th percentiles

Initially, TE was applied in patients with **chronic hepatitis C**. Some studies shown that the AUROC of TE ranged from 0.77 to 0.90, with a cutoff value of 6.2-8.7 kPa for assessment of significant fibrosis ( $F \geq 2$ ), and an AUROC of 0.90-0.97 and cutoff value of 9.6-14.8 kPa for assessment of cirrhosis [4, 12, 30, 39].

In 202 **chronic hepatitis B patients** liver fibrosis was evaluated by means of liver biopsy and TE. It was shown that these two methods significantly correlated ( $r=0.65$ ,  $P<0.001$ ) with ROC curves for  $F \geq 2$ ,  $F \geq 3$  and  $F=4$  indicating 0.81, 0.93 and 0.93 respectively[28]. Sporea et al showed that a significant direct correlation between LS measurements and fibrosis was found in HBV patients ( $r=0.408$ ,  $P<0.0001$ ) [37].

Chan et al. have shown that liver stiffness readings increase in patients with chronic hepatitis B and C with **elevated ALT**: for predicting severe fibrosis ( $F \geq 2$ ) – 9 kPa in patients with normal ALT and 12 kPa in patients with ALT higher than 5 times the upper limit of normal; and for predicting liver cirrhosis ( $F=4$ ) –

12 kPa in patients with normal ALT and 13.4 kPa in those with high ALT [13].

Fibroscan is still being validated in patients with **NAFLD** due to the high failure rate due to invalid measurements in overweighted or obese patients. The using of standard M-probe was followed with 14-17% failure rates [11, 31]. For the more accuracy of TE measurements in obese patients the XL-probe with the frequency 50 MHz and 35-75 mm depth was suggested [19, 29]. Controlled attenuation parameter (CAP) has been offered as a noninvasive method for detection and quantified measurement of hepatic steatosis. Some studies showed that CAP was a good tool for efficient separation of steatosis grades [14, 18].

Pavlov Ch. Et al showed that transient elastography as an efficient tool of non-invasive diagnostics of liver fibrosis for the screening in the patients presenting with hepatic pathology in Moscow [2]. But another study of these research group demonstrated that performance of TE is restricted with  $BMI \geq 28$  [3].

Another limitation of using the TE in patients with CLD is the impossibility to obtain in patients with ascites because the elastic waves are unable to propagate through liquids. On the other hand several studies have shown the similar performance of TE and hepatic venous pressure gradient for predicting the **portal hypertension** [33].

#### Acoustic Radiation Force Impulse Technique

By short-duration acoustic radiation forces (with a transmission frequency of 2.67 MHz), it generates localized displacements in a selected region of interest (ROI; a box with dimension of 1 cm × 0.5 cm chosen while performing conventional B-mode) at depth of 8 cm. Patients should be supine, with the right arm in maximum abduction. Probe is placed parallel to the intercostal space. 5-10 measurements are performed in the right lobe, with the patient holding his/her breath gently. The measurement (m/s) is displayed on the screen after a moment. The results of measurements of ARFI being expressed in m/s could be converted into kilo Pascal (kPa) using the Siemens software for being comparable with TE results in the same patient.

#### Clinical application

Mean **normal** values for ARFI range about 0.8-1.56 m/s [17, 27].

Similar with TE, ARFI was first used and validated in patients with **chronic hepatitis C**.

According to study of Freidrich-Rust et al. the best LS cut-off values assessed by ARFI for predicting F≥2, F≥3 and F=4 were: 1.35 m/s, 1.55 m/s and 1.75 m/s respectively [21].

Sporea et al showed that the mean liver stiffness values of the same stage of fibrosis obtained by ARFI were similar between patients with **chronic hepatitis B** and those with chronic hepatitis C [36]. In another study of these authors a significant direct correlation between LS measurements and fibrosis in HCV patients (Spearman's  $r=0.578$ ,  $P<0.0001$ ) was detected [37].

The range of studies was dedicated to evaluate the diagnostic capability of ARFI in **NASH/NAFLD** patients. Kuroda H. et al. proposed the option of ARFI combination with the calculation of the special indicators acoustical structure quantification and focal disturbance ratio to identify NAFLD *invivo* [26]. Guzman-Aroca et al performed the ARFI measurements in 32 asymptomatic patients with morbid obesity for differentiating NAFLD from NASH [24]. Some studies reported that inflammation increase LS measurement in NAFLD patients [20, 38].

#### Conclusion

The comparative characteristics of TE and ARFI are presented on Table 2.

Table 2.

#### Comparative description of TE and ARFI.

Characteristics	Transient Elastography	Acoustic Radiation Force Impulse
Requirement of special device	Needs a dedicated machine	Used as implementation to conventional US systems
Possibility of ROI selection	Cannot be chosen by operator	Chosen by operator
Units	kPa	m/s (can be converted into kilo Pascal (kPa) using the Siemens software)
Range of values	High	Narrow
Applicability for patients with obesity or ascites	Low	High
Discrimination between transitional stages of fibrosis	Unable	Unable
Performance for significant fibrosis and cirrhosis	High	High
Validation	Well-validated	Needs validation

In conclusion of our short review on liver elastography using, we can say that the elastographic methods showed good results for the assessment of liver stiffness. TE is increasingly used in daily practice while the other elastographic methods try to prove their value in clinical studies.

Nowadays the diagnostic value of liver elastography has been widely discussed in a large number of studies abroad. However, there is a shortage of researches dedicated to technical aspects and clinical appliances in Newly Independent States, especially in our country.

### **Литература:**

1. Павлов Ч. С., Глушенков Д. В. Оценка эффективности лечения неалкогольного стеатогепатита с использованием методов неинвазивной диагностики // Русский медицинский журнал. 2009. Т.17, №5. С.322-326.
2. Павлов Ч. С., Глушенков Д. В., Ковтун В. В., Ивашкин В. Т. Неинвазивная диагностика фиброза: результаты национальных программ скрининга фиброза печени у больных с заболеваниями печени на территории Российской Федерации // Доказательная гастроэнтерология. 2013. №2. С. 3-9.
3. Павлов Ч. С., Глушенков Д. В., Ивашкин В. Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии. 2008. №4. С. 43-52.
4. Arena U., Vizzutti F., Abraldes J. G., Corti G., Stasi C., Moscarella S., Milani S., Lorefice E., Petrarca A., Romanelli R. G., Laffi G., Bosch J., Marra F., Pinzani M. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C // Gut. 2008. Vol. 57, №9. P. 1288-1293.
5. Bamber J., Cosgrove D., Dietrich C. F., Fromageau J., Bojunga J., Calliada F., Cantisani V., Correas J. M., D'Onofrio M., Drakonaki E. E. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology // Ultraschall Med. 2013. Vol. 34, № 2. P. 169-184.
6. Bedossa P. T. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C // Hepatology. 1994. Vol. 20, № 1. P. 15-20.
7. Berzigotti A., Castera L. Update on ultrasound imaging of liver fibrosis // J Hepatol. 2013. Vol. 59, № 1. P. 180-182.
8. Berzigotti A., Seijo S., Reverter E., Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2013. Vol. 7, № 2. P. 141-155.
9. Bosch J., Abraldes J. G., Berzigotti A., García-Pagan J. C. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. Vol. 6, № 10. P. 573-582.
10. Bravo A. A., Sheth S. G., Chopra S. Liver biopsy // N Engl J Med. 2001. Vol. 344, № 7. P. 495-500.
11. Castéra L., Foucher J., Bernard P. H., Carvalho F., Allaix D., Merrouche W., Couzigou P., de Lédinghen V. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations // Hepatology. 2010. Vol. 51, № 3. P. 828-35.
12. Castéra L., Vergniol J., Foucher J., Le Bail B., Chanteloup E., Haaser M., Darriet M., Couzigou P., De Lédinghen V. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C // Gastroenterology. Vol. 128, № 2. P. 343-350.
13. Chan H. L., Wong G. L., Choi P. C., Chan A. W., Chim A. M., Yiu K. K., Chan F. K., Sung J. J., Wong V. W. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B // J Viral Hepat. 2009. Vol. 16, № 1. P. 36-44.
14. Chan W. K., Nik Mustapha N. R., Mahadeva S. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease // J Gastroenterol Hepatol. 2014. Vol. 29, № 7. P. 1470-1476.
15. Colombo S, Belloli L, Buonocore M, Jmoletti C, Zaccanelli E, Del Poggio P. True normal liver stiffness measurement (LSM) and its determinants. Hepatology. 2009;50 Suppl: A741.
16. Corpechot C., El Naggar A., Poupon R. Gender and liver: is the liver stiffness weaker in weaker sex? // Hepatology. 2006. Vol. 44, № 2. P. 513-514.
17. D'Onofrio M., Gallotti A., Mucelli R. P. Tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging: Measurement repeatability and

normal values in the healthy liver // *AJR Am J Roentgenol.* 2010. Vol. 195, № 1. P. 132-136.

18. *de Lédinghen V., Vergniol J., Capdepon M., Chermak F., Hiriart J. B., Cassinotto C., Merrouche W., Foucher J., Brigitte I. B.* Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations // *J Hepatol.* 2014. Vol. 60, № 5. P. 1026-1031.

19. *de Lédinghen V., Wong V. W., Vergniol J., Wong G. L., Foucher J., Chu S. H., Le Bail B., Choi P. C., Chermak F., Yiu K. K., Merrouche W., Chan H. L.* Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan® // *J Hepatol.* 2012. Vol. 56, № 4. P. 833-839.

20. *Fierbinteanu Braticevici C., Sporea I., Panaitescu E., Tribus L.* Value of acoustic radiation force impulse imaging elastography for non-invasive evaluation of patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Ultrasound Med Biol.* 2013. Vol. 39, № 11. P. 1942-1950.

21. *Friedrich-Rust M., Wunder K., Kriener S., Sotoudeh F., Richter S., Bojunga J., Herrmann E., Poynard T., Dietrich C. F., Vermehren J., Zeuzem S., Sarrazin C.* Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography // *Radiology.* 2009. Vol. 252, № 2. P. 595-604.

22. *Furlio N., Trillaud H.* Ultrasound elastography in liver // *Diagn Interv Imaging.* 2013. Vol. 94, № 5. P. 515-534.

23. *Fung J., Lai C. L., Chan S. C., But D., Seto W. K., Cheng C., Wong D. K., Lo C. M., Fan S. T., Yuen M. F.* Correlation of liver stiffness and histological features in healthy persons and in patients with occult hepatitis B, chronic active hepatitis B, or hepatitis B cirrhosis // *Am J Gastroenterol.* 2010. Vol. 105, № 5. P. 1116-1122.

24. *Guzmán-Aroca F., Frutos-Bernal M. D., Bas A., Luján-Mompeán J. A., Reus M., Berná-Serna J. e. D., Parrilla P.* Detection of non-alcoholic steatohepatitis in patients with morbid obesity before bariatric surgery: preliminary evaluation with acoustic radiation force impulse imaging // *Eur Radiol.* 2012. Vol. 22, № 11. P. 2525-2532.

25. *Kim S. U., Kim d. Y., Ahn S. H., Kim H. M., Lee J. M., Chon C. Y., Park Y. N., Han K. H., Park J. Y.* The impact of steatosis on liver stiffness

measurement in patients with chronic hepatitis B // *Hepatogastroenterology.* 2010. Vol. 57, № 101. P. 832-838.

26. *Kuroda H., Kakisaka K., Kamiyama N., Oikawa T., Onodera M., Sawara K., Oikawa K., Endo R., Takikawa Y., Suzuki K.* Non-invasive determination of hepatic steatosis by acoustic structure quantification from ultrasound echo amplitude // *World J Gastroenterol.* 2012. Vol. 18, № 29. C. 3889-3895.

27. *Kuroda H., Kakisaka K., Tatemichi Y., Sawara K., Miyamoto Y., Oikawa K., Miyasaka A., Takikawa Y., Masuda T., Suzuki K.* Non-invasive evaluation of liver fibrosis using acoustic radiation force impulse imaging in chronic hepatitis patients with hepatitis C virus infection // *Hepatogastroenterology.* 2010. Vol. 57, № 102. P. 1203-1207.

28. *Marcellin P., Ziol M., Bedossa P., Douvin C., Poupon R., de Lédinghen V., Beaugrand M.* Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B // *Liver Int.* 2009. Vol. 29, № 2. P. 242-247.

29. *Myers R. P., Pomier-Layrargues G., Kirsch R., Pollett A., Duarte-Rojo A., Wong D., Beaton M., Levstik M., Crotty P., Elkashab M.* Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients // *Hepatology.* 2012. Vol. 55, № 1. P. 199-208.

30. *Nitta Y., Kawabe N., Hashimoto S., Harata M., Komura N., Kobayashi K., Arima Y., Shimazaki H., Nakano T., Murao M., Ichino N., Osakabe K., Aoki H., Hosoe Y., Sugiyama H., Nishikawa T., Yoshioka K.* Liver stiffness measured by transient elastography correlates with fibrosis area in liver biopsy in patients with chronic hepatitis C // *Hepatol Res.* 2009. Vol. 39, № 7. P. 675-684.

31. *Petta S., Di Marco V., Cammà C., Butera G., Cabibi D., Craxi A.* Reliability of liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease: the effects of body mass index // *Aliment Pharmacol Ther.* 2011. Vol. 33, № 12. P. 1350-1360.

32. *Regev A., Berho M., Jeffers L. J., Milikowski C., Molina E. G., Pyrsopoulos N. T., Feng Z. Z., Reddy K. R., Schiff E. R.* Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection // *Am J Gastroenterol.* 2002. Vol. 97, № 10. P. 2614-2618.

33. Robic M. A., Procopet B., Métivier S., Péron J. M., Selves J., Vinel J. P., Bureau C. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study // *J Hepatol*. Vol. 55, № 5. P. 1017-24.

34. Roulot D., Czernichow S., Le Clésiau H., Costes J. L., Vergnaud A. C., Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome // *J Hepatol*. 2008. Vol. 48, № 4. P. 606-613.

35. Sirlin R., Sporea I., Tudora A., Deleanu A., Popescu A. Transient elastographic evaluation of subjects without known hepatic pathology: does age change the liver stiffness? // *J Gastrointest Liver Dis*. 2009. Vol. 18, № 1. P. 57-60.

36. Sporea I., Sirlin R., Bota S., Popescu A., Sendroiu M., Jurchis A. Comparative study concerning the value of acoustic radiation force impulse elastography (ARFI) in comparison with transient elastography (TE) for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C // *Ultrasound Med Biol*. 2012. Vol. 38, № 8. P. 1310-1316.

37. Sporea I., Sirlin R., Deleanu A., Tudora A., Popescu A., Curescu M., Bota S. Liver stiffness measurements in patients with HBV vs HCV chronic hepatitis: a comparative study // *World J Gastroenterol*. 2010. Vol. 16, № 38. P. 4832-4837.

38. Yoneda M., Suzuki K., Kato S., Fujita K., Nozaki Y., Hosono K., Saito S., Nakajima A. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography // *Radiology*. 2010. Vol. 256, № 2. P. 640-647.

39. Ziol M., Handra-Luca A., Kettaneh A., Christidis C., Mal F., Kazemi F., de Lédinghen V., Marcellin P., Dhumeaux D., Trinchet J. C., Beaugrand M. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology*. 2005. Vol. 41, № 1. P. 48-54.

#### References:

1. Pavlov Ch. S., Glushenkov D. V. Otsenka effektivnosti lecheniya nealkogol'nogo steatogepatita s ispol'zovaniem metodov neinvazivnoi diagnostiki [Assessment of treatment efficacy of nonalcoholic steatohepatitis using the methods of non-invasive diagnostics]. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2009. Vol. 17, № 5. P. 322-326 [in Russian]

2. Pavlov Ch. S., Glushenkov D. V., Kovtun V. V., Ivashkin V. T. Neinvazivnaya diagnostika fibroza: rezul'taty natsional'nykh programm skringinga fibroza pecheni u bol'nykh s zabolevaniyami pecheni na territorii Rossiiskoi Federatsii [Non-invasive diagnostics of fibrosis: The results of national programs of screening for liver fibrosis in the patients presenting with hepatic pathology at the territory of the Russian Federation]. *Dokazatel'naya gastroenterologiya* [Evidence-based gastroenterology]. 2013. № 2. C. 3-9 [in Russian]

3. Pavlov Ch. S., Glushenkov D. V., Ivashkin V. T. Sovremennye vozmozhnosti elastometrii, fibro- i akti-testa v diagnostike fibroza pecheni [Modern potentials of elastometry, fibro-and acti-test in diagnostics of liver fibrosis]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii i kolonoproktologii* [The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2008. № 4. P. 43-52 [in Russian]

4. Arena U., Vizzutti F., Abraldes J. G., Corti G., Stasi C., Moscarella S., Milani S., Lorefice E., Petrarca A., Romanelli R. G., Laffi G., Bosch J., Marra F., Pinzani M. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut*. 2008. Vol. 57, № 9. P. 1288-1293.

5. Bamber J., Cosgrove D., Dietrich C. F., Fromageau J., Bojunga J., Calliada F., Cantisani V., Correas J. M., D'Onofrio M., Drakonaki E. E. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med*. 2013. Vol. 34, № 2. P. 169-184.

6. Bedossa P. P. T. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1994. Vol. 20, № 1. P. 15-20.

7. Berzigotti A., Castera L. Update on ultrasound imaging of liver fibrosis. *J Hepatol*. 2013. Vol. 59, № 1. P. 180-182.

8. Berzigotti A., Seijo S., Reverter E., Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013. Vol. 7, № 2. P. 141-155.

9. Bosch J., Abraldes J. G., Berzigotti A., García-Pagan J. C. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Vol. 6, № 10. P. 573-582.

10. Bravo A. A., Sheth S. G., Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med.* 2001. Vol. 344, № 7. P. 495-500.
11. Castéra L., Foucher J., Bernard P. H., Carvalho F., Allaix D., Merrouche W., Couzigou P., de Lédinghen V. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology.* 2010. Vol. 51, № 3. P. 828-35.
12. Castéra L., Vergniol J., Foucher J., Le Bail B., Chanteloup E., Haaser M., Darriet M., Couzigou P., De Lédinghen V. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* Vol. 128, № 2. P. 343-350.
13. Chan H. L., Wong G. L., Choi P. C., Chan A. W., Chim A. M., Yiu K. K., Chan F. K., Sung J. J., Wong V. W. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2009. Vol. 16, № 1. P. 36-44.
14. Chan W. K., Nik Mustapha N. R., Mahadeva S. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014. Vol. 29, № 7. P. 1470-1476.
15. Colombo S, Belloli L, Buonocore M, Jamoletti C, Zaccanelli E, Del Poggio P. True normal liver stiffness measurement (LSM) and its determinants. *Hepatology.* 2009, 50 Suppl, A741.
16. Corpechot C., El Naggar A., Poupon R. Gender and liver: is the liver stiffness weaker in weaker sex? *Hepatology.* 2006. Vol. 44, № 2. P. 513-514.
17. D'Onofrio M., Gallotti A., Mucelli R. P. Tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging: Measurement repeatability and normal values in the healthy liver. *AJR Am J Roentgenol.* 2010. Vol. 195, № 1. P. 132-136.
18. de Lédinghen V., Vergniol J., Capdepon M., Chermak F., Hiriart J. B., Cassinotto C., Merrouche W., Foucher J., Brigitte I. B. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol.* 2014. Vol. 60, № 5. P. 1026-1031.
19. de Lédinghen V., Wong V. W., Vergniol J., Wong G. L., Foucher J., Chu S. H., Le Bail B., Choi P. C., Chermak F., Yiu K. K., Merrouche W., Chan H. L. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan®. *J Hepatol.* 2012. Vol. 56, № 4. P. 833-839.
20. Fierbinteanu Braticević C., Sporea I., Panaitescu E., Tribus L. Value of acoustic radiation force impulse imaging elastography for non-invasive evaluation of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Ultrasound Med Biol.* 2013. Vol. 39, № 11. P. 1942-1950.
21. Friedrich-Rust M., Wunder K., Kriener S., Sotoudeh F., Richter S., Bojunga J., Herrmann E., Poynard T., Dietrich C. F., Vermehren J., Zeuzem S., Sarrazin C. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology.* 2009. Vol. 252, № 2. P. 595-604.
22. Frulio N., Trillaud H. Ultrasound elastography in liver. *Diagn Interv Imaging.* 2013. Vol. 94, № 5. P. 515-534.
23. Fung J., Lai C. L., Chan S. C., But D., Seto W. K., Cheng C., Wong D. K., Lo C. M., Fan S. T., Yuen M. F. Correlation of liver stiffness and histological features in healthy persons and in patients with occult hepatitis B, chronic active hepatitis B, or hepatitis B cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2010. Vol. 105, № 5. P. 1116-1122.
24. Guzmán-Aroca F., Frutos-Bernal M. D., Bas A., Luján-Mompeán J. A., Reus M., Berná-Serna J. e. D., Parrilla P. Detection of non-alcoholic steatohepatitis in patients with morbid obesity before bariatric surgery: preliminary evaluation with acoustic radiation force impulse imaging. *Eur Radiol.* 2012. Vol. 22, № 11. P. 2525-2532.
25. Kim S. U., Kim d. Y., Ahn S. H., Kim H. M., Lee J. M., Chon C. Y., Park Y. N., Han K. H., Park J. Y. The impact of steatosis on liver stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology.* 2010. Vol. 57, № 101. P. 832-838.
26. Kuroda H., Kakisaka K., Kamiyama N., Oikawa T., Onodera M., Sawara K., Oikawa K., Endo R., Takikawa Y., Suzuki K. Non-invasive determination of hepatic steatosis by acoustic structure quantification from ultrasound echo amplitude. *World J Gastroenterol.* 2012. Vol. 18, № 29. C. 3889-3895.

27. Kuroda H., Kakisaka K., Tatemichi Y., Sawara K., Miyamoto Y., Oikawa K., Miyasaka A., Takikawa Y., Masuda T., Suzuki K. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using acoustic radiation force impulse imaging in chronic hepatitis patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2010. Vol. 57, № 102. P. 1203-1207.
28. Marcellin P., Ziol M., Bedossa P., Douvin C., Poupon R., de Lédinghen V., Beaugrand M. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2009. Vol. 29, № 2. P. 242-247.
29. Myers R. P., Pomier-Layrargues G., Kirsch R., Pollett A., Duarte-Rojo A., Wong D., Beaton M., Levstik M., Crotty P., Elkashab M. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology*. 2012. Vol. 55, № 1. P. 199-208.
30. Nitta Y., Kawabe N., Hashimoto S., Harata M., Komura N., Kobayashi K., Arima Y., Shimazaki H., Nakano T., Murao M., Ichino N., Osakabe K., Aoki H., Hosoe Y., Sugiyama H., Nishikawa T., Yoshioka K. Liver stiffness measured by transient elastography correlates with fibrosis area in liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009. Vol. 49, № 7. P. 675-684.
31. Petta S., Di Marco V., Cammà C., Butera G., Cabibi D., Craxì A. Reliability of liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease: the effects of body mass index. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011. Vol. 33, № 12. P. 1350-1360.
32. Regev A., Berho M., Jeffers L. J., Milikowski C., Molina E. G., Pyrsopoulos N. T., Feng Z. Z., Reddy K. R., Schiff E. R. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002. Vol. 97, № 10. P. 2614-2618.
33. Robic M. A., Procopet B., Métivier S., Péron J. M., Selves J., Vinel J. P., Bureau C. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study. *J Hepatol*. Vol. 55, № 5. P. 1017-24.
34. Roulot D., Czernichow S., Le Clésiau H., Costes J. L., Vergnaud A. C., Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol*. 2008. Vol. 48, № 4. P. 606-613.
35. Sirli R., Sporea I., Tudora A., Deleanu A., Popescu A. Transient elastographic evaluation of subjects without known hepatic pathology: does age change the liver stiffness? *J Gastrointest Liver Dis*. 2009. Vol. 18, № 1. P. 57-60.
36. Sporea I., Sirli R., Bota S., Popescu A., Sendroiu M., Jurchis A. Comparative study concerning the value of acoustic radiation force impulse elastography (ARFI) in comparison with transient elastography (TE) for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C. *Ultrasound Med Biol*. 2012. Vol. 38, № 8. P. 1310-1316.
37. Sporea I., Sirli R., Deleanu A., Tudora A., Popescu A., Curescu M., Bota S. Liver stiffness measurements in patients with HBV vs HCV chronic hepatitis: a comparative study. *World J Gastroenterol*. 2010. Vol. 16, № 38. P. 4832-4837.
38. Yoneda M., Suzuki K., Kato S., Fujita K., Nozaki Y., Hosono K., Saito S., Nakajima A. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology*. 2010. Vol. 256, № 2. P. 640-647.
39. Ziol M., Handra-Luca A., Kettaneh A., Christidis C., Mal F., Kazemi F., de Lédinghen V., Marcellin P., Dhumeaux D., Trinchet J. C., Beaugrand M. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005. Vol. 41, № 1. P. 48-54.

**Контактная информация:**

**Лаура Касым** - докторант Phd по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, г. Семей. 071400, ул. Утепбаева, 44г, кв.6

**E-mail:** kassym\_laura1986@mail.ru

**Телефон:** 8 707 125 55 08.

УДК 616-7:616.13-14

## **ОБЗОР ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ВАКУУМНОЙ ТЕРАПИИ В ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

**М. Ж. Еспенбетова<sup>1</sup>, Н. С. Изатуллаева<sup>2</sup>, Н. Е. Глушкова<sup>1</sup>,  
Ж. К. Заманбекова<sup>1</sup>, А. Д. Аманова<sup>1</sup>, Л. А. Аббасова<sup>1</sup>,  
Д. Е. Жангирова<sup>1</sup>, А. М. Досбаева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Государственный медицинский университет города Семей, Казахстан;

<sup>2</sup> Консультативная диагностическая клиника «Ин-Витро+», г. Семей, Казахстан.

В статье представлены результаты систематического литературного поиска публикаций и других доступных источников отражающие эффективность применения методов вакуумной терапии в ведении пациентов с сосудистыми заболеваниями нижних конечностей. Основная масса публикаций была проиндексирована в базах данных PubMed, MEDLINE, CINAHL, Embase, e-library, Google Scholar. Глубина поиска составила более 30 лет.

**Ключевые слова:** сосудистые заболевания нижних конечностей, сахарный диабет, синдром диабетической стопы, хронические раны, ВАКУМЕД.

## **REVIEW OF THE APPLICATION OF METHODS VACUUM THERAPY IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH VASCULAR DISEASE OF THE LOWER EXTREMITIES**

**M. Zh. Espenbetova<sup>1</sup>, N. S. Izatullayeva<sup>2</sup>, N. E. Glushkova<sup>1</sup>,  
Zh. K. Zamanbekova<sup>1</sup>, A. D. Amanova<sup>1</sup>, L. A. Abbasova<sup>1</sup>,  
D. E. Zhangirova<sup>1</sup>, A. M. Dosbayeva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Semey State Medical University, Kazakhstan

<sup>2</sup> Consultative diagnostic clinic "In-Vitro+" Semey, Kazakhstan

The article presents the results of a systematic literature search of publications and other available sources of the efficacy of the methods of vacuum therapy in the management of patients with vascular disease of the lower extremities. The majority of publications was indexed in the databases PubMed, MEDLINE, CINAHL, Embase, e-library, Google Scholar. Search depth was more than 30 years.

**Keywords:** Disease of the lower extremities, diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, chronic wounds, VACUMED

## **АЯҚ ТАМЫРЛАРЫНЫҢ АУРУЛАРЫ КЕЗІНДЕ НАУҚАСТАРҒА ВАККУМДЫ ТЕРАПИЯ ӘДІСІН ҚОЛДАНУЫНА ШОЛУ**

**М. Ж. Еспенбетова<sup>1</sup>, Н. С. Изатуллаева<sup>2</sup>, Н. Е. Глушкова<sup>1</sup>,  
Ж. К. Заманбекова<sup>1</sup>, А. Д. Аманова<sup>1</sup>, Л. А. Аббасова<sup>1</sup>,  
Д. Е. Жангирова<sup>1</sup>, А. М. Досбаева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Семей қаласының мемлекеттік медицина университеті, Қазақстан;

<sup>2</sup> Консультациялық-диагностикалық емханасы «Ин-Витро+» қ.Семей, Қазақстан.

Мақалада аяқ тамырларының аурулары кезінде науқастарға вакуумды терапия әдісін қолданудағы әсерінің басқада әдебиеттерде көрсетілген және жүйелік әдебиеттерге ізденіс

кезіндегі нәтижелері көрсетілген. Негізгі мақалалардың басым көпшілігі PubMed, MEDLINE, CINAHL, Embase, e-library, Google Scholar базасында индексирленген.

**Негізгі сөздер:** аяқ тамырларының аурулары, қантты диабет, диабеттік табан синдромы, созылмалы жаралар, ВАКУМЕД.

**Библиографическая ссылка:**

Еспенбетова М. Ж., Изатуллаева Н. С., Глушкова Н. Е., Заманбекова Ж. К., Аманова А. Д., Аббасова Л. А., Жангирова Д. Е., Досбаева А. М. Обзор применения методов вакуумной терапии в ведении пациентов с сосудистыми заболеваниями нижних конечностей // Наука и Здравоохранение. 2015. № 6. С. 28-41.

Espenbetova M. Zh., Izatullayeva N. S., Glushkova N. E., Zamanbekova Zh. K., Amanova A. D., Abbasova L. A., Zhangirova D. E., Dosbayeva A. M. Review of the application of methods vacuum therapy in the management of patients with vascular disease of the lower extremities. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 6, pp. 28-41.

Еспенбетова М. Ж., Изатуллаева Н. С., Глушкова Н. Е., Заманбекова Ж. К., Аманова А. Д., Аббасова Л. А., Жангирова Д. Е., Досбаева А. М. Аяқ тамырларының аурулары кезінде науқастарға вакуумды терапия әдісін қолдануына шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 6. Б. 28-41.

**Введение.** В последние десятилетия отмечается стабильный рост распространенности сосудистых заболеваний нижних конечностей (СЗНК). Согласно литературным данным, в возрасте от 40 до 60 лет у каждого десятого человека обнаруживаются хронические облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей, а у лиц старше 60 лет этот показатель достигает до 20% [2, 10, 7]. У более, чем двух третьих больных с сосудистыми заболеваниями отмечается критическая ишемия [6], приводящая к ампутациям в 10-40% случаев [21]. Стремительно растет и распространенность хронической венозной недостаточности (ХВН). На сегодняшний день, каждый четвертый взрослый страдает от сосудистой патологии вен [45, 50]. Нужно отметить, что имеется тенденция к омоложению венозной недостаточности. По данным Flouris A. до 30,2% подростков в возрасте 14–16 лет имеют данный диагноз [50, 23]. У 15-18% больных с ХВН заболевание осложняется трофическими язвами, которые отмечены у 1–2% трудоспособного населения, а у лиц старше 65 лет этот показатель возрастает до 4–5% [8]. Остается спорным вопрос эффективности стандартных протоколов лечения. В основной массе положительный эффект терапии достаточно низкий и достигает лишь 10%. Послеоперационные рецидивы отмечаются у трети всех пациентов [5, 1].

Одной из причин СЗНК является сахарный диабет (СД). Поражения нижних конечностей различного генеза встречаются от 30 до 80% пациентов с нарушениями обмена глюкозы [4, 25]. В основном это проявляется появлением хронических язвенных дефектов, что при несвоевременной диагностике и неадекватном лечении ведет к необходимости ампутации пораженной конечности. По данным последних исследований в этой области, ампутации выполняются пациентам с СД в 15 раз чаще, чем в общей популяции, на их долю приходится до 70% всех выполненных оперативных вмешательств [44]. В тех случаях, когда хирургического вмешательства удастся избежать, длительное и крайне дорогостоящее лечение трофических нарушений мягких тканей стоп и голеней ведет к огромным прямым и косвенным экономическим затратам.

**Целью** настоящего исследования было проведение литературного обзора публикаций о применении методов вакуумной терапии в ведении пациентов с сосудистыми заболеваниями нижних конечностей.

**Методами исследования** послужило формирование систематического обзора публикаций с помощью поиска в рецензируемых базах данных Cochrane, PubMed, MEDLINE, CINAHL, Embase, e-library, Google Scholar.

**Результаты и обсуждение.** Исследования последних лет посвящены таким важным

аспектам изучения вопроса ведения пациентов с СЗНК, как ранняя диагностика поражений мягких тканей конечностей, разработка методов лечения, направленных на предотвращение ампутаций, облегчение последующей реабилитации пациентов. Одним из новых методов лечения раневых дефектов, в том числе и у пациентов с синдромом диабетической стопы, является вакуум-терапия.

Вакуум-терапия (Vacuum-assisted closure, VAC) - один из методов терапии, применяемой для улучшения эпителизации и регенерации ран. Он используется, как для первичного лечения хронических и осложненных ран, так и в дополнение к консервативной терапии или для подготовки раны к хирургической обработке [4].

VAC была разработана сотрудниками медицинского университета Wake Forest (США) в 90-х гг. XX в. как альтернативный метод лечения пациентов с хроническими ранами и сопутствующей патологией. Это дополнительный метод лечения, использующий отрицательное давление для удаления экссудата из раны через герметичную повязку и специальную трубку, соединенную с контейнером [22, 28].

Полученные данные об эффектах VAC могут быть разделены на следующие группы [4, 46, 55, 35, 58]:

1. Внеклеточные (усиление кровотока и уменьшение отека);
2. Клеточные (формирование грануляционной ткани, клеточный синтез);
3. Комплексные (очищение раны, контроль инфекции, потенциал анализа полученного экссудата).

В первом исследовании VAC на экспериментальных моделях после применения давления в 125 мм рт.ст. в течение 5-7 минут было отмечено максимальное усиление кровотока, оцененное с помощью дуплексного ультразвукового сканирования. Давление в 400 мм рт.ст. приводило к снижению кровотока. Использование аппарата в прерывистом режиме приводило к повторному усилению кровотока, однако данных о длительности этого эффекта нет [37].

Область усиленного кровотока была больше самой раны. Зона, расположенная дальше 3,5 см от краев дефекта, не поддавалась воздействию. Эффект усиления кровотока на 50% сохранялся около 10 минут, после чего скорость кровотока снижалась ниже исходного уровня. Был сделан вывод о целесообразности использования прерывистого режима VAC для улучшения кровоснабжения в ране [56].

В экспериментальном исследовании Chen S. было зафиксировано усиление кровотока, по результатам капилляроскопии, вследствие увеличения диаметра сосудов, скорости кровотока, а также усиление ангиогенеза и пролиферации эндотелия по данным морфологического исследования материала [16].

В ходе рандомизированного клинического исследования влияния эффектов вакуум-терапии на состояние периферического кровотока с помощью ультразвукового дуплексного сканирования выявлено усиление кровотока в интактной коже предплечья в ответ на воздействие отрицательного давления различной интенсивности (25-500 мм рт.ст.). Значимое увеличение кровотока возникало и при давлении 300 мм рт.ст. В результате этих работ был сделан вывод о наличии прямой зависимости степени и длительности гиперемии от величины отрицательного давления [51, 31, 36].

Вопрос оптимального уровня отрицательного давления и режима его поддержания для данного эффекта остается открытым. Многие авторы указывают, что VAC может уменьшить отек мягких тканей, однако эти данные базируются только на клинических наблюдениях и не имеют объективного подтверждения [39, 52]. Доказано, что необходимым условием заживления раневых дефектов является поддержание влажной среды, при этом соблюдается баланс между уровнем цитокинов и ингибиторов протеаз, отвечающих за синтез и деградацию грануляционной ткани. Некоторые авторы предполагают, что терапия отрицательным давлением может приводить к выраженному снижению уровня протеаз, что стимулирует рост грануляций [41, 54].

В одной из первых экспериментальных работ по изучению влияния различных режимов отрицательного давления на искусственно созданные раны у лабораторных животных было обнаружено ускорение формирования грануляционной ткани в случае применения VAC в прерывистом режиме (5 минут отрицательное давление включено, 2 минуты - отключено), по сравнению с постоянным [37]. В ходе одного из проведенных экспериментов изучались эффекты от различных уровней отрицательного давления на заживление ран у лабораторных животных. Авторы выявили максимальное формирование грануляционной ткани и улучшение заживления ран при отрицательном давлении 125 мм рт.ст., в то время как другие его уровни (25 мм рт.ст. и 500 мм рт.ст.) приводили к увеличению площади раневого дефекта [36].

Отмечен и значимый прирост грануляционной ткани при использовании VAC на модели ишемической раны в эксперименте [20]. В ходе клинического испытания на 8 животных были изучены образцы ткани, взятые из дна и краев раны до и после 5 дней терапии отрицательным давлением. Авторы, используя методы иммуногистохимического анализа, отметили увеличение формирования и пролиферации эндотелиальной ткани на 200% [57].

В опубликованных данных имеются свидетельства значимого уменьшения площади раны в эксперименте на 50 крысах Wistar после 2 недель VAC, в том числе и при низких величинах отрицательного давления (50 – 125 мм рт.ст.), в сравнении с группой, не получавшей VAC, или давлением - 25 мм рт.ст. [29]. В ходе другого исследования выявлена эпителизация донорских графтов (участков кожи с волосными фолликулами) разной толщины при терапии отрицательным давлением на лабораторной модели и в группе из 15 пациентов. На другой участок донорского графта наносилось повязка Orsite, что расценивалось как контроль. Гистологическое исследование биопсий пересаженных фрагментов кожи выявило значимое и более раннее ускорение эпителизации в группе, получавшей VAC [26].

В контролируемом рандомизированном исследовании, включавшем 30 пациентов с синдромом диабетической стопы, выявлено увеличение содержания ростовых факторов (фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), трансформирующего ростового фактора-бета (TGF- $\beta$ )) на фоне терапии отрицательным давлением. Уровни данных ростовых факторов были изучены на 0, 2, 4, 6 и 8 день исследования в раневой жидкости в группе, получавшей VAC, и в контрольной, где использовались гидроколлоидные повязки. Известно, что PDGF влияет на усиление митоза фибробластов и гладкомышечных клеток, а TGF- $\beta$  стимулирует продукцию коллагена и эластана и ингибирует образование металлопротеиназ (MMP). Однако раневые протеазы оказывают ингибирующее действие на активность цитокинов. Вакуум-терапия потенциально может влиять на заживление ран, ингибируя протеазы, однако на сегодняшний день однозначных выводов о том, какой эффект доминирует при лечении отрицательным давлением (синтез цитокинов или ингибирование протеаз), по литературным данным нет [35, 36].

В работах Shi B. и Tang S. было определено снижение уровня MMP в экссудате хронических ран 5 пациентов, получавших VAC [33, 34]. Авторы сделали вывод, что меньшая экспрессия MMP-1, MMP-13, MMP-2-мРНК является следствием применения VAC, что и приводило к лучшему заживлению раневых дефектов.

Представляют большой интерес для анализа работы, посвященные изучению влияния сочетания отрицательного давления с антимикробными и антисептическими средствами на развитие инфекции в раневых поверхностях.

В ходе проспективного контролируемого исследования Morykwas M.J. и соавт. выявили значимое снижение количества бактерий на 5 день эксперимента на искусственно созданной ране у лабораторных животных, в лечении которой применялась VAC в течение 2 недель, по отношению к группе сравнения, где раны обрабатывались физиологическим раствором.

После 5 дня значимого уменьшения количества бактерий не наблюдалось [36].

В другом контролируемом рандомизированном слепом исследовании была изучена концентрация бактерий в хронических ранах у 29 пациентов, получавших VAC, и в контрольной группе, где раны обрабатывались физиологическим раствором. В результате не выявлено различия в концентрации бактерий между обеими группами. Хотя концентрация культур *St. Aureus* возрастала, количество грамотрицательных кокков значительно уменьшилось в группе, получавшей VAC [38].

Проводились исследования использования терапии отрицательным давлением в комбинации с обработкой раны антисептиками и местным использованием антимикробных препаратов [13, 17]. Оказалось, что исследуемая комбинированная терапия приводит к ликвидации инфекции и, как следствие, к более быстрой регенерации ткани и эпителизации дефектов.

Описан эффект комбинированной терапии отрицательным давлением и обработки антисептиками в купировании инфекционного процесса, вызванного синегнойной палочкой. В модели хронической раны *in vitro* выявлено уменьшение бактериальной контаминации (подсчет КОЕ, флуоресцентная и электронная микроскопия) приблизительно в 100 раз при использовании перевязок с Повидон-йодом в сочетании с VAC, по сравнению с использованием только перевязок с данным антисептическим раствором [15].

M.J. Morykwas и соавт. оценили влияние VAC на посттравматические раны у лабораторных животных через 2, 4, 6 часов после повреждения. Они изучили уровень миоглобина сыворотки крови и выявили значимое снижение уровня данного показателя в случаях, где использовался VAC, по сравнению с контрольной группой [36].

В рандомизированном клиническом исследовании обнаружено влияние VAC-терапии на уровень системного воспалительного TGF- $\beta$ . Проведен сравнительный анализ групп пациентов с переломами костей голени. Одна группа подверглась хирургическому лечению, другая - VAC-терапии. Через 30 минут после хирургического закрытия раны отмечалось

значимое повышение эндотоксинов, по сравнению с группой на VAC-терапии. Другие показатели, такие как гаптоглобин, трансферрин, С-реактивный белок, ИЛ-6,  $\alpha$ -1-антитрипсин и факторы комплемента C3 и C4 оставались одинаковыми. Авторы пришли к выводу, что незначительный системный ответ при VAC-терапии касался случаев с малым размером раневых дефектов [27, 32, 40].

В исследованиях Petzina R. и Blume P. была изучена эффективность терапии отрицательным давлением при трансплантации участков кожи. В эксперименте описан эффект VAC-терапии (-125 мм рт.ст.) на ишемизированных трансплантатах. По результатам исследований было выявлено статистически значимое ускорение времени приживления трансплантатов и значительно меньшая потеря тканей в сравнении группы VAC-терапии и контроля. Также имеются данные о 100% приживлении трансплантата при критическом снижении кровоснабжения с помощью использования VAC - 100 мм рт.ст. в прерывистом режиме [14, 43].

Многие пациенты с хроническими раневыми дефектами не являются кандидатами на реконструктивные операции. При анализе опубликованных работ, индексированных в базе данных Кохрейновской лаборатории и AWMA (Association of the Scientific Medical Societies in Germany), M. Augustin и M. Herberger [11] обнаружили 269 оригинальных статей среди 674 публикаций о VAC-терапии, которые подтверждали эффективность и преимущества VAC при хронических раневых дефектах у больных с синдромом диабетической стопы (СДС) (уровень доказательности Ib (24 исследования)), хронических венозных язвах (уровень доказательности Ib (32 исследования)) и пролежнях (уровень доказательности Ib (27 исследований)). Применительно к острым ранам они оценили уровень доказательности как II для пост-травматических дефектов тканей (73 исследования), IV - для ожогов (12 исследований), IV - для послеоперационных инфекций (94 исследования), IV - для неинфицированных послеоперационных ран (20 исследований), II - для фистул (24 исследования) и Ib - для приживления кожных графтов (33 исследования) [19].

В конце 90-х годов компания KCI (Kinetic Concepts, Inc., International) приступила к производству первых коммерческих устройств для создания и поддержания отрицательного давления в раневой полости, получивших название Vacuum-Assisted Closure (VAC). В настоящее время термин VAC-терапия является широко используемым и понятным всем специалистам, занимающимся лечением пациентов с раневыми дефектами различной этиологии [30, 53].

Для того чтобы VAC-терапия была максимально эффективной, при принятии решения об ее использовании необходимо придерживаться ряда правил и принципов. В 2008 г. Всемирной организацией по изучению заживления ран и Международной группой экспертов были сформулированы и опубликованы рекомендации по применению VAC-терапии [19]:

1. В первую очередь следует обратить внимание на этиологию раны, а также сопутствующую патологию. Это является основой для стабилизации физического, метаболического и психологического состояний пациента, что позволит обеспечить максимальную индивидуальную адаптацию терапии, которая будет максимально эффективной.

2. Прежде, чем начать VAC-терапию, важно определить цели лечения, приоритеты и возможные клинические результаты. Надо постараться предотвратить отдаленные осложнения, тщательно контролировать симптоматику, что позволит сократить продолжительность лечения.

3. Основными целями вакуумной терапии являются:

- удаление экссудата и уменьшение перираневого отека;
- усиление микроциркуляции в мягких тканях;
- активизация формирования грануляционной ткани;
- уменьшение размеров и глубины раны;
- сокращение количества возможных осложнений и объема необходимого хирургического вмешательства.

Кроме того, VAC-терапия обеспечивает закрытую влажную среду раны, которая служит барьером для бактерий и

распространения инфекционного процесса. Данное техническое устройство повышает мобильность и комфорт пациента, уменьшает продолжительность его пребывания в стационаре [9].

Для принятия решения о проведении вакуум-терапии необходима уверенность в чистоте раны, отсутствии некротических участков, а также большой глубины дефекта [9].

4. Важно регулярно проводить оценку динамики размера раны. Если скорость заживления составляет 15% за 1-2 недели, необходимо продолжать терапию. Повторная оценка раневого дефекта необходима после каждой последующей недели терапии. Если же улучшения состояния раны не отмечается, можно прервать вакуум-терапию для проведения альтернативного лечения с возможным возвратом к ней на другом этапе лечения.

5. Показателями эффективности лечения хронических ран являются:

- прекращение роста размеров раны после начала вакуум-терапии. В противном случае следует прекратить вакуум-терапию;
- появление тонкого белого эпителия в краевой зоне дефекта;
- появление полноценных грануляций, в то время как темное раневое ложе указывает на неадекватную сосудистую трофику ткани. Грануляционная ткань должна увеличиваться на 3—5% за день лечения.

6. VAC-терапия не может использоваться в качестве монотерапии при наличии раневой инфекции. Тем не менее, возможно включение данного метода в комплексную терапию инфицированной раны (антибактериальная терапия, защита краев раны, частая смена повязок с использованием перфорированных антибактериальных покрытий). Необходим и более частый контроль размеров дефекта, а также состояния дна, качества экссудата и т.д. Если инфекционный процесс развивается в процессе проведения VAC-терапии, последнюю необходимо прекратить и начать системную антибиотикотерапию [9].

На сегодняшний день основной категорией пациентов, которым показано проведение вакуум-терапии, являются больные с синдромом диабетической стопы (СДС) [3]. При этом необходимо учитывать клиническую

форму данного синдрома. VAC-терапия может быть противопоказана при наличии глубоких нейроишемических дефектов. У пациентов с ишемическими язвами проведение хирургической реваскуляризации является приоритетным по отношению к VAC. Вакуум-терапия противопоказана при флегмоне, выраженной ишемии конечности, а также при наличии неконтролируемого остеомиелитического процесса. При использовании VAC-терапии в лечении больного с СДС необходимо помнить, что ее использование целесообразно только после полноценной хирургической обработки раневого дефекта, контроля инфекции путем назначения системной антибактериальной терапии и коррекции имеющейся ишемии. Проведение терапии требует адекватной разгрузки пораженной конечности.

Одним из перспективных методов ведения пациентов с СЗНК является применение интервальной вакуумной терапии на аппарате Вакумед [48]. Интервальная вакуумная терапия была впервые использована специалистами NASA в 60-х годах в виде устройства для подачи отрицательного давления на нижнюю часть тела (low body negative pressure device) в целях сохранения перфузии нижней конечности у космонавтов в полете при воздействии невесомости [48], а также для восстановления барорецепторного рефлекса и тонуса вен нижних конечностей после полетов [12]. На основе разработок НАСА и совместно с Германским Аэрокосмическим Агентством была создана «наземная» версия аппарата под названием Vacumed для лечения ряда заболеваний, в которых сосудистые нарушения играют основную патогенетическую роль. Принцип действия аппарата заключается в создании периодически подаваемого пульсирующего отрицательного давления в диапазоне от -20 до -70 мбар в цилиндрической камере, в которую помещаются нижние конечности пациента. Насос обеспечивает чередование отрицательного и атмосферного давления с заданным интервалом (длительность фаз от 2 до 30 секунд). При подаче отрицательного давления (5-12 секунд 2-7 раз в минуту) присасывающее действие аппарата вызывает дилатацию капилляров, заполнение артерий и лимфатических сосудов, усиление кровообра-

щения и оксигенацию нижних конечностей, особенно на микроциркуляторном уровне. В фазу атмосферного давления продолжительностью 4-9 секунд, 2 - 7 раз в минуту, происходит сжатие вен и ускорение кровотока. Предложено 6 типов программ подачи вакуума с разным механизмом действия, рассчитанных на разные требования изменения кровотока [24, 42]. При увеличении интервалов отрицательного давления повышается наполнение артерий, при увеличении времени нормального давления повышается венозный и лимфатический возврат. Таким образом эффект интервальной вакуумной терапии выражается в увеличении периферической перфузии, повышении лимфооттока, периферической перфузии и соответственно, ускорении заживления ран [10].

Наглядный пример эффективности использования интервальной вакуумной терапии на аппарате Вакумед продемонстрирован в исследовании Еспенбетовой М.Ж. [18]. На фоне проводимой терапии на аппарате VACUMED® у больных с синдромом диабетической стопы было отмечено восстановление микроциркуляции за счет сокращения явлений стеноза, увеличения кровотока и повышения амплитуды на 35% против исходного 55-60% ( $p < 0,01$ ), а также восстановления магистрального типа кровотока на периферических артериях. Положительный эффект был отмечен в нормализации показателей систолического и диастолического артериального давления до  $120 \pm 10$  мм.рт.ст. и  $85 \pm 5$  мм.рт.ст. против исходных показателей систолического  $150 \pm 12$  мм.рт.ст. и диастолического  $90 \pm 5$  мм.рт.ст. видов артериального давления ( $p < 0,05$ ). Важным компонентом в оценке эффективности процедур было снижение интенсивности острого болевого синдрома в нижних конечностях. До лечения и после проводимой терапии проводилась оценка по цифровой рейтинговой шкале боли NRS, которая показала значимое снижение боли более чем на 3 бала уже в первые дни лечения и существенное снижение боли более чем на 5 баллов на 10 день терапии. Помимо этого, было отмечено уменьшение таких симптомов, как отек и чувство тяжести в нижних конечностях.

Еще один пример эффективности применения аппарата Вакумед для лечения сосудистых заболеваний нижних конечностей был представлен в работе Туганбекова Т.У. и соавторов «Опыт применения интервальной вакуумной терапии аппаратом VACUMED® в комплексном лечении трофических язв нижних конечностей» [10]. У всех пациентов, включенных в исследование на фоне применения вакуумной терапии аппаратом Vacumed фирмы Weyergans High Care AG отмечалось сокращение диаметра трофических язв: в 40% случаев частичная эпителизация, в 40% грануляция с тенденцией к эпителизации, и в 20% - полная эпителизация. Со стороны флебодинамики в 100% случаев было отмечено достижение уровня субкомпенсации в противоположность начальному уровню декомпенсации, а также полное исчезновение болей.

### Заключение

Таким образом, можно говорить о безусловных достижениях современной медицины в борьбе с ампутациями и инвалидизацией больных с хроническими ранами и заболеваниями сосудов нижних конечностей. Вакуумная терапия трофических язв нижних конечностей различного генеза с использованием современных методов науки и медицины представляется одним из перспективных путей лечения благодаря своему воздействию на основной патогенетический механизм, лежащий в основе персистирования язв – нарушение микроциркуляции и трофики. Результаты множества исследований позволяют говорить об эффективности применения интервальной вакуум-терапии на аппарате VACUMED® у больных с сосудистыми заболеваниями нижних конечностей и хроническими ранами. Широкое применение методов вакуумной терапии в ведении пациентов с сосудистыми заболеваниями нижних конечностей, введение их в ближайшем будущем в клинические протоколы терапии будет способствовать снижению количества таких осложнений, как ампутации и инвалидизация, а также сокращению затрат государства на лечение больных с СЗНК.

### Литература:

1. Богданец Л. И. Венозные трофические язвы. Возможности современной флебологии в решении старой проблемы // Российский медицинский журнал, 2010. № 5. С. 12-14.
2. Деев Р. В. и др. Результаты применения гентерапевтического препарата «Неоваскулген» у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей: 1 год наблюдений // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова, 2011. Т. 6. № 4. С. 20-25.
3. Доронина Л. П., Токмакова А. Ю. Применение вакуум-терапии у больных с синдромом диабетической стопы // Сахарный диабет, 2009. № 1. С. 67-70.
4. Зайцева Е. Л., Токмакова А. Ю. Вакуум-терапия в лечении хронических ран // Сахарный диабет, 2012. № 3. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/vakuum-terapiya-v-lechenii-hronicheskikh-ran> (дата обращения: 28.12.2015).
5. Золотухин И. А., Богачев В. Ю. Топические средства в лечении хронических заболеваний вен // Справочник поликлинического врача, 2007. № 4. С. 7-90.
6. Кошкин В. М., Зимин В. Р. Артериовенозные шунты в нижних конечностях: наличие и локализация // Ангиология и сосудистая хирургия, 2001. №7(3). С. 92-97.
7. Савельев В. С., Кошкин В. М., Каралкин А. В., Тарковский А. А. Критическая ишемия нижних конечностей: определение понятия и гемодинамическая характеристика // Ангиология и сосудистая хирургия, 1996. № 3. С. 4-90.
8. Стойко Ю. М., Шайдаков Е. В., Ермаков Н. А. Комплексное лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей в стадии трофических расстройств // Consilium medicum. Приложение, 2001. № 28. С.31.
9. Токмакова А., Доронина Л. П., Страхова Г. Ю. Хронические раны и сахарный диабет: Современная концепция и перспективы консервативного лечения // Сахарный диабет. 2010. №4. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskie-rany-i-saharnyy-diabet-sovremennaya-kontseptsiya-i>

perspektivy-konservativnogo-lecheniya (дата обращения: 28.12.2015).

10. Туганбеков Т. У., Ашимов Н. Т., Сайпиева Д. Т. Опыт применения интервальной вакуумной терапии аппаратом vacumed в комплексном лечении трофических язв нижних конечностей // Клиническая медицина Казахстана. 2014. №2 (32). URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-intervalnoy-vakuumnoy-terapii-apparatom-vacumed-v-kompleksnom-lechenii-troficheskikh-язв-nizhnih-konechnostey> (дата обращения: 28.12.2015).

11. Augustin M., Herberger K. Benefits and limitations of vacuum therapy in wounds // *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2007. V. 58. №. 11. P. 945-951.

12. Baisch F. et al. Cardiovascular response to lower body negative pressure stimulation before, during, and after space flight // *European journal of clinical investigation*. 2000. V. 30. №.12. P. 1055-1065.

13. Bassetto F. et al. Histological evolution of chronic wounds under negative pressure therapy // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2012. V. 65. №. 1. P. 91-99.

14. Blume P. A. et al. Retrospective evaluation of clinical outcomes in subjects with thickness skin graft: comparing VAC® therapy and conventional therapy in foot and ankle reconstructive surgeries // *International wound journal*. 2010. V. 7. №. 6. P. 480-487.

15. Buttenschoen K. et al. The influence of vacuum assisted closure on inflammatory tissue reactions in the postoperative course of ankle fractures // *Foot and ankle surgery*. 2001. V. 7. №. 3. P. 165-173.

16. Chen S. Z. et al. Effects of vacuum-assisted closure on wound microcirculation: an experimental study // *Asian journal of surgery*. 2005. V. 28. №. 3. P. 211-217.

17. Eberlein T. et al. Comparison of PHMB-containing dressing and silver dressings in patients with critically colonised or locally infected wounds // *Journal of wound care*. 2012. V. 21. №. 1. P. 12-20.

18. Espenbetova M. Zh., Izatullayeva N. S., Khasenova A. Kh., Glushkova N. E. The efficacy of the interval vacuum therapy device VACUMED® in patients with diabetic foot

syndrome // <http://www.ewg-board.eu/> URL: [http://www.ewg-board.eu/archiv-euromedica/archiv-euromedica-1-2014/artkle\\_18\\_01\\_2014\\_maket\\_001\\_084\\_READY\\_for\\_WEB.pdf](http://www.ewg-board.eu/archiv-euromedica/archiv-euromedica-1-2014/artkle_18_01_2014_maket_001_084_READY_for_WEB.pdf) (accessed 28.12.2015).

19. Expert Working Group et al. Vacuum assisted closure: recommendations for use. A consensus document // *International wound journal*. 2008. V. 5. P. 24-28.

20. Fabian T. S. et al. The evaluation of subatmospheric pressure and hyperbaric oxygen in ischemic full-thickness wound healing // *The American Surgeon*. 2000. V. 66. №. 12. P. 1136.

21. Fiotti N. et al. Long term prognosis in patients with peripheral arterial disease treated with antiplatelet agents // *European journal of vascular and endovascular surgery*. 2003. V. 26. №. 4. P. 374-380.

22. Flack S. et al. An economic evaluation of VAC therapy compared with wound dressings in the treatment of diabetic foot ulcers // *Journal of wound care*. 2008. V. 17. №. 2. P. 71-78.

23. Flouris A. D., Faught B. E., Klentrou P. Cardiovascular disease risk in adolescent smokers: evidence of 'assembler lifestyle' // *Journal of Child Health Care*. 2008. V. 12. №. 3. P. 221-231.

24. Fondaa B., Sarabona N. Effects of Intermittent Lower-Body Negative Pressure on Recovery After // *International Journal of Sports Physiology and Performance*. 2014. P.e1-e21.

25. Gawron C. L. Risk factors for and prevalence of pressure ulcers among hospitalized patients // *Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing*. 1994. V. 21. №. 6. P. 232-240.

26. Genecov D. G. et al. A controlled subatmospheric pressure dressing increases the rate of skin graft donor site reepithelialization // *Annals of plastic surgery*. 1998. V. 40. №. 3. P. 219-225.

27. Glass G. E. et al. Systematic review of molecular mechanism of action of negative pressure wound therapy // *British Journal of Surgery*. 2014. V. 101. №. 13. P. 1627-1636.

28. Herscovici D. et al. Vacuum-assisted wound closure (VAC therapy) for the management of patients with high-energy soft tissue injuries // *Journal of orthopaedic trauma*. 2003. V. 17. №. 10. P. 683-688.

29. Isago T. et al. Effects of different negative pressures on reduction of wounds in negative pressure dressings // *The Journal of dermatology*. 2003. V. 30. №. 8. P. 596-601.

30. *Johnson, Royce W.* "Vacuum assisted closure pad with adaptation for phototherapy." U.S. Patent No. 6,994,702. 7 Feb. 2006.
31. *Kairinos N. et al.* Negative-pressure wound therapy II: negative-pressure wound therapy and increased perfusion. Just an illusion? // *Plastic and reconstructive surgery*. 2009. V. 123. №. 2. P. 601-612.
32. *Kilpadi D. V. et al.* Effect of Vacuum Assisted Closure® Therapy on early systemic cytokine levels in a swine model // *Wound repair and regeneration*. 2006. V. 14. №. 2. P. 210-215.
33. *Kopp J. et al.* Application of VAC-therapy upregulates growth factor levels in neuropathic diabetic foot ulcers // *Wound Repair Reg.* 2003. V. 11. №. 5. P. 0.007.
34. *Kremers L. et al.* Effects of subatmospheric pressure on PG12 and TBX- $\beta$ A2 and control of visceral blood flow post burn // *Wound Repair Regen.* 2003. V. 11. №. 5. P. 0.008.
35. *Miller Q. et al.* Effect of subatmospheric pressure on the acute healing wound // *Current surgery*. 2004. V. 61. №. 2. P. 205-208.
36. *Morykwas M. J. et al.* Effects of varying levels of subatmospheric pressure on the rate of granulation tissue formation in experimental wounds in swine // *Annals of plastic surgery*. 2001. V. 47. №. 5. P. 547-551.
37. *Morykwas M. J. et al.* Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation // *Annals of plastic surgery*. 1997. V. 38. №. 6. P. 553-562.
38. *Mouës C. et al.* Bacterial load in relation to vacuu assisted closure wound therapy: a prospective randomized trial // *Wound repair and regeneration*. 2004. V. 12. №. 1. P. 11-17.
39. *Mustoe T. A., O'Shaughnessy K., Kloeters O.* Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis // *Plastic and reconstructive surgery*. 2006. V. 117. №. 7S. P. 35S-41S.
40. *Norbury K., Kieswetter K.* Vacuum-assisted Closure Therapy Attenuates the Inflammatory Response in a Porcine Acute Wound Healing Model // *Wounds: a compendium of clinical research and practice*. 2007. V. 19. №. 4. P. 97-106.
41. *Ono I. et al.* Evaluation of cytokines in donor site wound fluids // *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery*. 1994. V. 28. №. 4. P. 269-273.
42. *Orletskiy A. K., Timtschenko D. O.* Use of devices for intermittent negative pressure therapy for treatment of athletes // <http://vacumed.de/URL:http://vacumed.de/img/media/06415a9402e97420a5b750a21b6aea3a.pdf> (accessed 28.12.2015).
43. *Petzina R. et al.* Effect of vacuum-assisted closure on blood flow in the peristernal thoracic wall after internal mammary artery harvesting // *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2006. V. 30. №. 1. P. 85-89.
44. *Reiber G. E.* Epidemiology of foot ulcers and amputations in the diabetic foot. In: Levin and O'Neal's *The Diabetic Foot* (6th ed.). Mosby; 2001. P.13-32.
45. *Salapura V. et al.* Limb Salvage and Survival in Diabetic Patients with Lower Limb Ischemia // *Acta Clinica Croatica*. 2002. V. 41. №. 2 Separat 1. P. 117-128.
46. *Saxena V. et al.* Vacuum-assisted closure: microdeformations of wounds and cell proliferation // *Plastic and reconstructive surgery*. 2004. V. 114. №. 5. P. 1086-1096.
47. *Shi B. et al.* Effects of vacuum-assisted closure (VAC) on the expressions of MMP-1, 2, 13 in human granulation wound // *Chinese journal of plastic surgery*. 2003. V. 19. №. 4. P. 279-281.
48. *Smith S. M. et al.* WISE-2005: supine treadmill exercise within lower body negative pressure and flywheel resistive exercise as a countermeasure to bed rest-induced bone loss in women during 60-day simulated microgravity // *Bone*. 2008. V. 42. №. 3. P. 572-581.
49. *Tang S. Y. et al.* Influence of vacuum-assisted closure technique on expression of Bcl-2 and NGF/NGFmRNA during wound healing // *Chinese journal of plastic surgery*. 2004. V. 20. №. 2. P. 139-142.
50. *Thom T. et al.* Heart disease and stroke statistics - 2006 update a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*. 2006. V. 113. №. 6. P. e85-e151.
51. *Timmers M. S. et al.* The effects of varying degrees of pressure delivered by negative-pressure wound therapy on skin perfusion // *Annals of plastic surgery*. 2005. V. 55. №. 6. P. 665-671.
52. *Venturi M. L. et al.* Mechanisms and clinical applications of the vacuum-assisted

closure (VAC) device // American journal of clinical dermatology. 2005. V. 6. №. 3. P. 185-194.

53. *Vuerstaek J. D. et al.* State-of-the-art treatment of chronic leg ulcers: a randomized controlled trial comparing vacuum-assisted closure (VAC) with modern wound dressings // Journal of vascular surgery. 2006. V. 44. №. 5. P. 1029-1037.

54. *Vuerstaek J. D. et al.* State-of-the-art treatment of chronic leg ulcers: a randomized controlled trial comparing vacuum-assisted closure (VAC) with modern wound dressings // Journal of vascular surgery. 2006. V. 44. №. 5. P. 1029-1037.

55. *Wackenfors A. et al.* Blood flow responses in the peristernal thoracic wall during vacuum-assisted closure therapy // The Annals of thoracic surgery. 2005. V. 79. №. 5. P. 1724-1730.

56. *Wackenfors A. et al.* Effects of vacuum assisted closure therapy on inguinal wound edge microvascular blood flow // Wound repair and regeneration. 2004. V. 12. №. 6. P. 600-606.

57. *Walgenbach K. J., Starck J. B.* Induction of angiogenesis following vacuum sealing // ZfW. 2000. V. 13. P. 9-10.

58. *Weed T., Ratliff C., Drake D. B.* Quantifying bacterial bioburden during negative pressure wound therapy: does the wound VAC enhance bacterial clearance? // Annals of plastic surgery. 2004. V. 52. №. 3. P. 276-279.

#### References:

1. Bogdanets L. I. Venoznye troficheskie yazvy. Vozmozhnosti sovremennoi flebologii v reshenii staroi problemy [Venous trophic ulcers. The possibilities of modern phlebology in solving an old problem]. *Rossiiskii Meditsinskii zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2010, pp. 12-14. [in Russian].

2. Deev R. V. i dr. Rezul'taty primeneniya genterapevticheskogo preparata «Neovaskulgen» u patsientov s khronicheskoi ishemiei nizhnikh konechnostei: 1 god nablyudenij. [The results of the application of genetic therapeutic agent "Neovaskulgen" in patients with chronic lower limb ischemia: 1 year of observation]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova*. [Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov]. 2011, iss. 6(4), pp.20-25. [in Russian].

3. Doronina L. P., Tokmakova A. Yu. Primenenie vakuum-terapii u bol'nykh s sindromom diabeticheskoi stopy [Use of vacuum therapy in patients with diabetic foot syndrome]. *Sakharnyi diabet* [Diabetes mellitus]. 2009, iss.1, pp.67-70. [in Russian].

4. Zaitseva E. L., Tokmakova A. Yu. Vakuum-terapiya v lechenii khronicheskikh ran [Vacuum therapy in the treatment of chronic wounds]. *Sakharnyi diabet* [Diabetes mellitus]. 2012, iss.3. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/vakuum-terapiya-v-lechenii-hronicheskikh-ran> (accessed 28.12.2015). [in Russian].

5. Zolotukhin I. A., Bogachev V. Yu. Topicheskie sredstva v lechenii khronicheskikh zabolevanii ven [Topical agents in the treatment of chronic venous disease]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Guide of outpatient physician]. 2007, iss.4, pp. 7-90. [in Russian].

6. Koshkin V. M., Zimin V. R. Arteriovenoznye shunty v nizhnikh konechnostyakh: nalichie i lokalizatsiya [Arteriovenous shunt in the lower limbs: the presence and localization]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* [Angiology and vascular surgery]. 2001, iss.7(3). pp.92-97. [in Russian].

7. Savel'ev V. S., Koshkin V. M., Karalkin A. V., Tarkovskii A. A. Kriticheskaya ishemiya nizhnikh konechnostei: opredelenie ponyatiya i gemodinamicheskaya kharakteristika. [Critical limb ischemia: definition and hemodynamic characteristics]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* [Angiology and vascular surgery]. 1996, iss.3, pp.4-90. [in Russian].

8. *Stoiko Yu. M., Shaidakov E. V., Ermakov N. A.* Kompleksnoe lechenie khronicheskoi venoznoi nedostatochnosti nizhnikh konechnostei v stadii troficheskikh rasstroistv [Complex treatment of chronic venous insufficiency of the lower extremities in the stage of trophic disorders]. *Consilium medicum. Prilozhenie*. [Consilium medicum. Supplement]. 2001, iss.28, pp.31. [in Russian].

9. Tokmakova A., Doronina L. P., Strahova G. Yu. Khronicheskie rany i sakharnyi diabet: Sovremennaya kontseptsiya i perspektivy konservativnogo lecheniya [Chronic wounds and diabetes: The modern concept and prospects of conservative treatment]. *Sakharnyi diabet* [Diabetes mellitus]. 2010, iss.4. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskie-rany-i-saharnyy-diabet-sovremennaya-kontseptsiya-i>

perspektivy-konservativnogo-lecheniya (accessed 28.12.2015). [in Russian].

10. Tuganbekov T. U., Ashimov N. T., Sajpieva D. T. Opyt primeneniya interval'noi vakuumnoi terapii apparatom vacumed v kompleksnom lechenii troficheskikh yazv nizhnikh konechnostei [Experience of intermittent vacuum therapy device vacumed in treatment of venous ulcers of the lower extremities]. *Klinicheskaya meditsina Kazakhstana*. [Clinical medicine Kazakhstan]. 2014, iss 2(32). URL: <http://cyberleninka.ru/-article/n/opyt-primeneniya-intervalnoy-vakuumnoy-terapii-apparatom-vacumed-v-kompleksnom-lechenii-troficheskikh-yazv-nizhnih-konechnostey> (accessed 28.12.2015).

11. Augustin M., Herberger K. Benefits and limitations of vacuum therapy in wounds // *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2007. V. 58. №. 11. P. 945-951.

12. Baisch F. et al. Cardiovascular response to lower body negative pressure stimulation before, during, and after space flight // *European journal of clinical investigation*. 2000. V. 30. №.12. P. 1055-1065.

13. Bassetto F. et al. Histological evolution of chronic wounds under negative pressure therapy // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2012. V. 65. №. 1. P. 91-99.

14. Blume P. A. et al. Retrospective evaluation of clinical outcomes in subjects with thickness skin graft: comparing VAC® therapy and conventional therapy in foot and ankle reconstructive surgeries // *International wound journal*. 2010. V. 7. №. 6. P. 480-487.

15. Buttenschoen K. et al. The influence of vacuum assisted closure on inflammatory tissue reactions in the postoperative course of ankle fractures // *Foot and ankle surgery*. 2001. V. 7. №. 3. P. 165-173.

16. Chen S. Z. et al. Effects of vacuum-assisted closure on wound microcirculation: an experimental study // *Asian journal of surgery*. 2005. V. 28. №. 3. P. 211-217.

17. Eberlein T. et al. Comparison of PHMB-containing dressing and silver dressings in patients with critically colonised or locally infected wounds // *Journal of wound care*. 2012. V. 21. №. 1. P. 12-20.

18. Espenbetova M. Zh., Izatullayeva N. S., Khasenova A. Kh., Glushkova N. E. The efficacy

of the interval vacuum therapy device VACUMED® in patients with diabetic foot syndrome // <http://www.ewg-board.eu/> URL: [http://www.ewg-board.eu/archiv-euromedica/archiv-euromedica-1-2014/artikle\\_18\\_01\\_2014\\_maket\\_001\\_084\\_READY\\_for\\_WEB.pdf](http://www.ewg-board.eu/archiv-euromedica/archiv-euromedica-1-2014/artikle_18_01_2014_maket_001_084_READY_for_WEB.pdf) (accessed 28.12.2015).

19. Expert Working Group et al. Vacuum assisted closure: recommendations for use. A consensus document // *International wound journal*. 2008. V. 5. P. 24-28.

20. Fabian T. S. et al. The evaluation of subatmospheric pressure and hyperbaric oxygen in ischemic full-thickness wound healing // *The American Surgeon*. 2000. V. 66. №. 12. P. 1136.

21. Fiotti N. et al. Long term prognosis in patients with peripheral arterial disease treated with antiplatelet agents // *European journal of vascular and endovascular surgery*. 2003. V. 26. №. 4. P. 374-380.

22. Flack S. et al. An economic evaluation of VAC therapy compared with wound dressings in the treatment of diabetic foot ulcers // *Journal of wound care*. 2008. V. 17. №. 2. P. 71-78.

23. Flouris A. D., Faught B. E., Klentrou P. Cardiovascular disease risk in adolescent smokers: evidence of 'asmoker lifestyle' // *Journal of Child Health Care*. 2008. V. 12. №. 3. P. 221-231.

24. Fondaa B., Sarabona N. Effects of Intermittent Lower-Body Negative Pressure on Recovery After // *International Journal of Sports Physiology and Performance*. 2014. P.e1-e21.

25. Gawron C. L. Risk factors for and prevalence of pressure ulcers among hospitalized patients // *Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing*. 1994. V. 21. №. 6. P. 232-240.

26. Genecov D. G. et al. A controlled subatmospheric pressure dressing increases the rate of skin graft donor site reepithelialization // *Annals of plastic surgery*. 1998. V. 40. №. 3. P. 219-225.

27. Glass G. E. et al. Systematic review of molecular mechanism of action of negative pressure wound therapy // *British Journal of Surgery*. 2014. V. 101. №. 13. P. 1627-1636.

28. Herscovici D. et al. Vacuum-assisted wound closure (VAC therapy) for the management of patients with high-energy soft tissue injuries // *Journal of orthopaedic trauma*. 2003. V. 17. №. 10. P. 683-688.

29. Isago T. et al. Effects of different negative pressures on reduction of wounds in negative

pressure dressings // *The Journal of dermatology*. 2003. V. 30. №. 8. P. 596-601.

30. Johnson, Royce W. "Vacuum assisted closure pad with adaptation for phototherapy." U.S. Patent No. 6,994,702. 7 Feb. 2006.

31. Kairinos N. et al. Negative-pressure wound therapy II: negative-pressure wound therapy and increased perfusion. Just an illusion? // *Plastic and reconstructive surgery*. 2009. V. 123. №. 2. P. 601-612.

32. Kilpadi D. V. et al. Effect of Vacuum Assisted Closure® Therapy on early systemic cytokine levels in a swine model // *Wound repair and regeneration*. 2006. V. 14. №. 2. P. 210-215.

33. Kopp J. et al. Application of VAC-therapy upregulates growth factor levels in neuropathic diabetic foot ulcers // *Wound Repair Reg*. 2003. V. 11. №. 5. P. 0.007.

34. Kremers L. et al. Effects of subatmospheric pressure on PG12 and TBX- $\beta$ A2 and control of visceral blood flow post burn // *Wound Repair Regen*. 2003. V. 11. №. 5. P. 0.008.

35. Miller Q. et al. Effect of subatmospheric pressure on the acute healing wound // *Current surgery*. 2004. V. 61. №. 2. P. 205-208.

36. Morykwas M. J. et al. Effects of varying levels of subatmospheric pressure on the rate of granulation tissue formation in experimental wounds in swine // *Annals of plastic surgery*. 2001. V. 47. №. 5. P. 547-551.

37. Morykwas M. J. et al. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation // *Annals of plastic surgery*. 1997. V. 38. №. 6. P. 553-562.

38. Mouës C. et al. Bacterial load in relation to vacuu assisted closure wound therapy: a prospective randomized trial // *Wound repair and regeneration*. 2004. V. 12. №. 1. P. 11-17.

39. Mustoe T. A., O'Shaughnessy K., Kloeters O. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis // *Plastic and reconstructive surgery*. 2006. V. 117. №. 7S. P. 35S-41S.

40. Norbury K., Kieswetter K. Vacuum-assisted Closure Therapy Attenuates the Inflammatory Response in a Porcine Acute Wound Healing Model // *Wounds: a compendium of clinical research and practice*. 2007. V. 19. №. 4. P. 97-106.

41. Ono I. et al. Evaluation of cytokines in donor site wound fluids // *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery*. 1994. V. 28. №. 4. P. 269-273.

42. Orletskiy A. K., Timtschenko D. O. Use of devices for intermittent negative pressure therapy for treatment of athletes // <http://vacumed.de/URL:http://vacumed.de/img/media/06415a9402e97420a5b750a21b6aea3a.pdf> (accessed 28.12.2015).

43. Petzina R. et al. Effect of vacuum-assisted closure on blood flow in the peristernal thoracic wall after internal mammary artery harvesting // *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2006. V. 30. №. 1. P. 85-89.

44. Reiber G. E. Epidemiology of foot ulcers and amputations in the diabetic foot. In: Levin and O'Neal's *The Diabetic Foot* (6th ed.). Mosby; 2001. P.13-32.

45. Salapura V. et al. Limb Salvage and Survival in Diabetic Patients with Lower Limb Ischemia // *Acta Clinica Croatica*. 2002. V. 41. №. 2 Separat 1. P. 117-128.

46. Saxena V. et al. Vacuum-assisted closure: microdeformations of wounds and cell proliferation // *Plastic and reconstructive surgery*. 2004. V. 114. №. 5. P. 1086-1096.

47. Shi B. et al. Effects of vacuum-assisted closure (VAC) on the expressions of MMP-1, 2, 13 in human granulation wound // *Chinese journal of plastic surgery*. 2003. V. 19. №. 4. P. 279-281.

48. Smith S. M. et al. WISE-2005: supine treadmill exercise within lower body negative pressure and flywheel resistive exercise as a countermeasure to bed rest-induced bone loss in women during 60-day simulated microgravity // *Bone*. 2008. V. 42. №. 3. P. 572-581.

49. Tang S. Y. et al. Influence of vacuum-assisted closure technique on expression of Bcl-2 and NGF/NGFmRNA during wound healing // *Chinese journal of plastic surgery*. 2004. V. 20. №. 2. P. 139-142.

50. Thom T. et al. Heart disease and stroke statistics - 2006 update a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*. 2006. V. 113. №. 6. P. e85-e151.

51. Timmers M. S. et al. The effects of varying degrees of pressure delivered by negative-pressure wound therapy on skin perfusion // *Annals of plastic surgery*. 2005. V. 55. №. 6. P. 665-671.

52. Venturi M. L. et al. Mechanisms and clinical applications of the vacuum-assisted closure (VAC) device // American journal of clinical dermatology. 2005. V. 6. №. 3. P. 185-194.

53. Vuerstaek J. D. et al. State-of-the-art treatment of chronic leg ulcers: a randomized controlled trial comparing vacuum-assisted closure (VAC) with modern wound dressings // Journal of vascular surgery. 2006. V. 44. №. 5. P. 1029-1037.

54. Vuerstaek J. D. et al. State-of-the-art treatment of chronic leg ulcers: a randomized controlled trial comparing vacuum-assisted closure (VAC) with modern wound dressings // Journal of vascular surgery. 2006. V. 44. №. 5. P. 1029-1037.

55. Wackenfors A. et al. Blood flow responses in the peristernal thoracic wall during vacuum-assisted closure therapy // The Annals of thoracic surgery. 2005. V. 79. №. 5. P. 1724-1730.

56. Wackenfors A. et al. Effects of vacuum assisted closure therapy on inguinal wound edge microvascular blood flow // Wound repair and regeneration. 2004. V. 12. №. 6. P. 600-606.

57. Walgenbach K. J., Starck J. B. Induction of angiogenesis following vacuum sealing // ZfW. 2000. V. 13. P. 9-10.

58. Weed T., Ratliff C., Drake D. B. Quantifying bacterial bioburden during negative pressure wound therapy: does the wound VAC enhance bacterial clearance? // Annals of plastic surgery. 2004. V. 52. №. 3. P. 276-279.

**Контактная информация:**

**Глушкова Наталья Егоровна** – и.о. доцента кафедры интернатуры по общей врачебной практике, постдипломного и дополнительного образования Государственного медицинского университета города Семей, Ph.D.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 071400, г. Семей. ул. Абая, 103.

**E-mail:** deer-woods@mail.ru

**Телефон:** 8 702 8032508

УДК 616. 15: 616. 4

## ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

**К. Ж. Садыкова<sup>1</sup>, Ж. С. Шалхарова<sup>2</sup>, Ж. Н. Шалхарова<sup>1</sup>,  
Г. О. Нускабаева<sup>1</sup>, А. М. Гржибовский<sup>1, 3-5</sup>**

<sup>1</sup> Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, г.Туркестан, Казахстан;

<sup>2</sup> Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы, Казахстан;

<sup>3</sup> Национальный Институт Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия;

<sup>4</sup> Северный Государственный Медицинский Университет, г. Архангельск, Россия;

<sup>5</sup> Северо-Восточный Федеральный Университет, г. Якутск, Россия.

Метаболический синдром ввиду высокой распространенности и опасности развития кардиоваскулярных осложнений остается серьезной проблемой практической медицины. В связи с этим большой интерес ученых вызывает изучение связи между параметрами крови и метаболическим синдромом.

**Целью исследования** является изучение связи между наличием метаболического синдрома и уровнем гематокрита, количеством эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов среди работающего населения г. Туркестан Южно-Казахстанской области.

**Методы исследования:** Проведено поперечное исследование 965 пациентов из прикрепленного контингента поликлиники Международного Казахско-Турецкого университета имени Х.А. Ясави, в анализ включены данные 839 человек. Исследование включало анкетную часть, антропометрию и лабораторное обследование. Метаболический синдром диагностировался согласно критериям IDF (2005). Связь между наличием метаболического синдрома и гематологическими показателями оценивали с помощью многомерного логистического регрессионного анализа, в котором метаболический синдром использовался в виде бинарной переменной отклика отдельно для мужчин и женщин. Рассчитывали нескорректированные и скорректированные отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). В качестве потенциальных конфаундинг-факторов в модели также вводили возраст, курение и употребление алкоголя.

**Результаты:** Многомерный логистический регрессионный анализ выявил прямо пропорциональную связь между уровнем гематокрита (сОШ= 1.66; 95% ДИ: 0.82; 3.34; р для тренда<0.001), количеством эритроцитов (сОШ=2.31; 95% ДИ: 1.20; 4.48; р для тренда=0.022), количеством лейкоцитов (сОШ=1.96; 95% ДИ: 1.07; 3.57; р для тренда=0.012) и наличием МС у женщин. У мужчин выявлена прямо пропорциональная связь между уровнем гематокрита (сОШ=1.88; 95 % ДИ: 0.64; 5.57; р для тренда<0.001) и наличием МС, которая сохраняется после коррекции на потенциальные конфаундинг-факторы.

**Выводы:** Таким образом, выявлено, что у женщин с метаболическим синдромом были выше уровни гематокрита, количество эритроцитов и лейкоцитов, тогда как у мужчин с метаболическим синдромом был выше уровень гематокрита. Проведение проспективных исследований для подтверждения выявленных связей позволит использовать в клинической практике такие легко доступные методы исследования, как показатели гемограммы, для ранней профилактики развития метаболического синдрома и его сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, гематокрит, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты.

## HEMATOLOGICAL INDICATORS AND METABOLIC SYNDROME

**K. Z. Sadykova<sup>1</sup>, Z. S. Shalkharova<sup>2</sup>, Z. N. Shalkharova<sup>1</sup>,  
G. O. Nuskabaeva<sup>1</sup>, A. M. Grjibovski<sup>1,3-5</sup>**

<sup>1</sup> International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan;

<sup>2</sup> Kazakh Medical University of Continuous Education, Almaty, Kazakhstan;

<sup>3</sup> Department of International Public Health, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway;

<sup>4</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

<sup>5</sup> North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia.

**Background:** The metabolic syndrome has a considerable prevalence, is associated with the increased risk of developing cardiovascular disease and thus remains a substantial challenge for public health and clinical medicine. Studies on the relationship between metabolic syndrome and hematologic parameters represent a considerable interest for research.

**The aim of this study** is to examine associations between hematological parameters (hematocrit, red blood cell, white blood cell and platelet counts) and metabolic syndrome among adults in Turkestan, South Kazakhstan region.

**Methods:** A cross-sectional study including 965 adults registered at the polyclinic of the International Kazakh-Turkish University was performed. The final sample consisted of 839 patients with valuable data on both blood parameters and metabolic syndrome. The relationship between the presence of metabolic syndrome and hematological parameters were evaluated using multivariable logistic regression analysis. Crude and adjusted odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) were calculated. Tests for linear trends across the quartiles of each hematological parameter were also performed. Age, smoking and alcohol consumption were included in the model as potential confounders.

**Results:** Positive association between hematocrit (OR = 1.66; 95% ДИ: 0.82; 3.34; p <0.001 for trend), the counts of red blood cells (OR = 2.31; 95% ДИ: 1.20; 4.48; p for trend=0.022), the counts of white blood cell (OR =1.96; 95% ДИ: 1.07; 3.57; p =0.012 for trend) and the metabolic syndrome in women. Among men was found positive association between the level of hematocrit (OR = 1.88; 95 % ДИ: 0.64; 5.57; p <0.001 for trend) and the presence of MS.

**Conclusions:** Our results are generally in line with the international evidence. Women with metabolic syndrome had higher levels of hematocrit, red blood cell and white blood cell counts, while men with metabolic syndrome had higher level of hematocrit only.

**Key words:** metabolic syndrome, hematocrit, red blood cells, white blood cells, platelets.

## ГЕМАТОЛОГИЯЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРІ ЖӘНЕ МЕТАБОЛИЗМДІК СИНДРОМ

**К. Ж. Садыкова<sup>1</sup>, Ж. С. Шалхарова<sup>2</sup>, Ж. Н. Шалхарова<sup>1</sup>,  
Г. О. Нускабаева<sup>1</sup>, А. М. Гржибовский<sup>1, 3-5</sup>**

<sup>1</sup> Х.А. Ясави ат. Халықаралық Қазақ – Түрік Университеті, Туркестан, Қазақстан;

<sup>2</sup> Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті, Алматы қ., Қазақстан;

<sup>3</sup> Қоғамдық Денсаулық сақтау Ұлттық Институты, Осло қ., Норвегия;

<sup>4</sup> Солтүстік Мемлекеттік Медициналық Университеті, Архангельск қ., Ресей;

<sup>5</sup> Солтүстік-Шығыс Федералды университеті, Якутск қ., Ресей.

Метаболизмдік синдром кең таралуына және жүрек-тамыр асқынулары дамуының жоғары қауыпына байланысты медицинаның өзекті мәселелерінің бірі болып табылады. Метаболизмдік

синдромның және қан көрсеткіштері арасындағы байланысты зерттеу ғалымдардың қызығушылығын тудыруда.

**Зерттеудің мақсаты:** Оңтүстік-Қазақстан облысы Түркістан қаласындағы жұмыс істейтін ер адамдар мен әйелдер арасындағы метаболизмдік синдром және гематокрит, эритроциттердің, лейкоциттердің және тромбоциттердің саны сияқты гематологиялық көрсеткіштер арасындағы байланысты зерттеу

**Зерттеу әдістері:** Халықаралық Қазақ-Түрік университетінің клиникасына тіркелген контингенттен 965 адам зерттеуге қатысты, бұл анализге 839 адамның мәліметтері қарастырылды. Пациенттерге сауалнамалар, антропометриялық және лабораториялық зерттеулер жүргізілді. Метаболизмдік синдром IDF (2005) критерийлеріне сәйкес анықталды. Метаболизмдік синдром және гематологиялық көрсеткіштер арасындағы байланысы көпөлшемді логистикалық регрессиялық анализы арқылы зерттелді, метаболизмдік синдром логистикалық модельге бинарлық көрсеткіш түрінде еңгізілді. Потенциальды конфаундинг-фактор ретінде жас, темекі тарту, алкоголь қабылдау көрсеткіштері қарастырылды.

**Нәтижелер:** Көпөлшемді логистикалық регрессиялық анализ нәтижесінде әйелдерде метаболизмдік синдром және гематокрит деңгейі (сОШ= 1.66; 95% ДИ: 0.82; 3.34; тренд үшін  $p < 0.001$ ), эритроциттердің (сОШ=2.31; 95% ДИ: 1.20; 4.48; тренд үшін  $p = 0.022$ ), лейкоциттердің (сОШ=1.96; 95% ДИ: 1.07; 3.57; тренд үшін  $p = 0.012$ ) саны арасында оң мәнді байланыс анықталды. Ер адамдарда оң мәнді ассоциация метаболизмдік синдром және гематокрит деңгейі (сОШ=1.88; 95 % ДИ: 0.64; 5.57; тренд үшін  $p < 0.001$ ) арасында анықталды. Аталған байланыстар потенциалды конфаундинг-факторларға коррекция жасау нәтижесінде сақталды.

**Қорытынды:** Зерттеу нәтижесінде метаболизмдік синдромы бар әйелдерде гематокрит деңгейі, эритроциттердің, лейкоциттердің саны көрсеткіштері, ал ер адамдарда гематокрит деңгейі жоғары болғандығы анықталды. Көрсетілген байланыстарды болашақ проспективті зерттеулер нәтижесінде дәлелдеу клиникалық тәжірибеде кең қолданылатын, қол жетімді және тиімді гемограмма көрсеткіштерін метаболизмдік синдромның және оның жүрек-тамыр асқынулар дамуын ерте алдын-алуда қолдануға болады.

**Кілт сөздер:** метаболизмдік синдром, гематокрит, эритроциттер, лейкоциттер, тромбоциттер.

#### Библиографическая ссылка:

Садықова К. Ж., Шалхарова Ж. С., Шалхарова Ж. Н., Нускабаева Г. О., Гржибовский А. М. Гематологические показатели и метаболический синдром // Наука и Здравоохранение. 2015. № 6. С. 42-54.

Sadykova K. Z., Shalkharova Z. S., Shalkharova Z. N., Nuskabaeva G. O., Grijbovski A. M. Hematological indicators and metabolic syndrome. *Nauka i Zdravooxranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 6, pp. 42-54.

Садықова К. Ж., Шалхарова Ж. С., Шалхарова Ж. Н., Нускабаева Г. О., Гржибовский А. М. Гематологиялық көрсеткіштері және метаболизмдік синдром // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 6. Б. 42-54.

Метаболический синдром (МС) это симптомокомплекс, диагностируемый при обнаружении абдоминального ожирения (окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) в сочетании с двумя или более из следующих компонентов: артериальной гипертензией, нарушениями углеводного обмена, гипертриглицеридемией, гипоальфахолестеринемией [8]. Распространенность МС в разных странах различна и зависит от этнических особенностей, социально-демографических факторов,

особенностей питания и уровня физической активности. Сравнение распространенности МС в разных странах вызывает затруднения в связи с применением различных критериев определения МС. По данным Ervin R.B. распространенность МС по критериям NCEP/ATP III в США среди лиц старше 20 лет составляет 35,1%, и 32,6% среди мужчин и женщин, соответственно [6]. По результатам исследования DECODE, изучавшего эпидемиологию МС в разных регионах Европы, распространенность МС по критериям

IDF составила 35.9 % у мужчин и 34.1 % у женщин, коэффициент риска (hazard ratio) развития смерти от сердечно-сосудистых заболеваний ССЗ составил 1.51 у мужчин и 1.53 у женщин [19]. Мета-анализ 37 проспективных исследований, включающих 172 573 человека показал, что (relative risk) относительный риск развития смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц с МС составляет 1,78 [7]. Среди пациентов с МС, диагностированного по критериям ВОЗ, риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 4,2 раза выше, а риск смерти от ИБС в 3,3 выше по сравнению с лицами без МС [13].

Распространенность МС в Казахстане по критериям IDF (2005), согласно результатам популяционного исследования, проведенного в Туркестанском регионе Южно-Казахстанской области, составляет 38,5% среди казахов и 42,1% среди узбеков [4]. Наряду с этим, распространенность ССЗ в Казахстане также остается на высоком уровне, выявлено, что 12% экономически активного населения страны страдает ССЗ, при этом официальные статистические данные считаются заниженными [1].

Развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с МС, прежде всего, связывают с повышением вязкости крови, эндотелиальной дисфункцией и атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки [25]. Повышенный уровень гематокрита, увеличивая вязкость крови, повышает уровень периферического сопротивления, замедляет микроциркуляторный кровоток, тем самым снижая доставку глюкозы, инсулина, кислорода и других субстратов непосредственно к тканям, и способствует развитию инсулинорезистентности [22].

В связи с вышеизложенным особый интерес вызывает изучение связей между МС и гематологическими показателями. В результате поперечных исследований, проведенных в Тайване [24], Израиле [15], Корее [10], Японии [12] у лиц с МС был выявлен более высокий уровень эритроцитов. Положительная статистическая связь между уровнем гематокрита и МС обнаружена исследованиях, проведенных в Таиланде [14] и Японии [9]. При этом исследователи подчеркивают, что для подтверждения выдвинутых предположений необходимо

проведение аналогичных исследований в разных популяциях [26].

С другой стороны, наши предыдущие исследования показывают достаточно высокую распространенность анемии в Южно-Казахстанской области (26,4%), при этом наибольшая доля анемии отмечалась среди женщин (30,4%) [3]. По данным обзора Aderibigbe O.R. у пациентов с МС выявляются как перегрузка железом, так и дефицит железа, ухудшая течение заболевания [5]. Была выявлена статистически значимая прямо пропорциональная связь между уровнем гемоглобина и наличием МС [3]. Вышеизложенные данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения связи между различными параметрами крови и МС.

В связи с высокой распространенностью МС и анемии в Казахстане и отсутствием опубликованных исследований в Центральной Азии целью нашего исследования является изучение связи между наличием МС и такими гематологическими показателями как гематокрит (Ht), количество эритроцитов (RBC), лейкоцитов (WBC) и тромбоцитов (PLT) среди работающего населения г. Туркестан Южно-Казахстанской области.

#### Методы

Настоящее поперечное исследование является частью крупного проекта по изучению метаболического синдрома в г. Туркестан. Выборку составили 965 пациентов из прикрепленного контингента поликлиники Международного Казахско-Турецкого университета имени Х.А. Ясави. В исследование не включали лиц с острыми состояниями, требующими неотложной помощи, хроническими тяжелыми декомпенсированными состояниями.

Исследование включало в себя анкетную часть, антропометрические данные и лабораторное обследование. Для целей данного исследования использовалась только следующая информация: пол, возраст, данные о курении и употреблении алкоголя, а также данные антропометрических и лабораторных исследований, необходимых для определения МС. Антропометрические измерения проводили согласно общепринятым требованиям [8]. Измерения окружности талии проводились мягкой сантиметровой лентой, результаты оценивались в сантиметрах (см).

Окружность талии измеряли на середине между последними ребрами и верхней частью таза по верхнему переднему гребню подвздошной кости (приблизительно на уровне пупка). Артериальное давление (АД) измеряли при помощи неавтоматического сфигмоманометра с обязательным соблюдением необходимых требований для правильной регистрации АД. По результатам двух измерений с промежутком в 5 минут определялось среднее АД.

Забор проб крови на лабораторные анализы проводился у всех больных из локтевой вены после 12-часового голодания. Все лабораторные исследования проводились в лаборатории клиники Международного Казахско-Турецкого университета имени Х.А. Ясави с обязательным внешним и внутренним контролем.

Развернутый общий анализ крови проводился на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex-KX-21N (Япония).

Биохимические исследования показателей липидного спектра крови включали определение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) стандартными энзиматическими методами на биохимическом анализаторе Cobas Integra-400 фирмы Roche (Германия). Результаты оценивали в ммоль/л.

Определение глюкозы крови натощак производилось после 12-часового голодания забором капиллярной крови из пальца экспресс-методом при помощи откалиброванного на плазму венозной крови глюкометра Optium Xceed фирмы Abbott Diabetes Care Ltd. (Великобритания). Результаты оценивались в ммоль/л.

Метаболический синдром диагностировался по критериям IDF (2005): абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см) и любые два из ниже перечисленных признаков: 1) ТГ  $\geq$  1,7 ммоль/л; 2) ХС ЛПВП у мужчин < 1,03 ммоль/л, у женщин < 1,29 ммоль/л или гиполипидемическая терапия; 3) САД  $\geq$  130 или ДАД  $\geq$  85 мм рт ст или антигипертензивная терапия; 4) гликемия натощак  $\geq$  5,6 ммоль/л или факт ранее диагностированного СД 2 типа [8].

Анализ данных проводили с помощью пакета статистических программ SPSS 20 (SPSS Inc, Chicago, IL). Количественные данные представляли в виде средних значений (M) и стандартных отклонений (SD). Сравнение двух независимых выборок проводилось с помощью непарного t-критерия Стьюдента. Категориальные данные представляли в виде процентов и анализировали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Связь между наличием МС и гематологическими показателями оценивали с помощью многомерного логистического регрессионного анализа, в котором МС использовался в виде бинарной переменной отклика отдельно для мужчин и женщин. Ввиду негауссового распределения гематологических показателей они вводились в регрессионную модель не как непрерывные переменные, а в виде квартилей. Ввод независимых переменных осуществляли методом форсированного ввода. В качестве потенциальных конфаундинг-факторов в модели также вводили возраст, курение и употребление алкоголя. Возраст вводился в регрессионную модель в качестве категориальной переменной: <30, 30-39, 40-49, 50-59 и 60+ лет. Курение и употребление алкоголя вводились в виде дихотомических переменных. Для каждого гематологического показателя рассчитывалась отдельная регрессионная модель. Рассчитывали нескорректированные (НОШ) и скорректированные (СОШ) отношения шансов с 95% доверительными интервалами (ДИ). Для ранговых независимых переменных оценивали тест для линейного тренда путем введения категорий ранговой переменной в модель в виде непрерывной переменной. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался за 0,05.

Исследование было одобрено этическим комитетом Международного казахско-турецкого университета имени Х. А. Ясави.

### Результаты

Окончательная выборка пациентов составила 839 человек, так как участники исследования без данных по общему анализу крови, по какому-либо из социально-демографических факторов и по какому-либо

из показателей липидного и углеводного обмена были исключены из анализа.

Для анализа использовали данные 224 мужчин и 615 женщин. Среднее значение гематокрита в изучаемой популяции составило 0,40 (SD=0,05). Среднее количество RBC – 4,72\*10<sup>6</sup> /л (SD=0,2 \*10<sup>12</sup> /л), WBC – 5,93\*10<sup>9</sup> /л

(SD=1,50\*10<sup>9</sup> /л), PLT- 255,70\*10<sup>9</sup> /л (SD=63,41\*10<sup>9</sup> /л). В исследуемой популяции курящие лица составили - 15,0 %. Доля лиц, употребляющих алкоголь, составила 16,6 %.

Социально-демографические и клинические признаки исследуемой выборки в зависимости от пола представлены в таблице 1.

Таблица 1.

**Социально-демографические и клинические характеристики исследуемой выборки.**

	Мужчины		Женщины		p
	n	%	N	%	
Возраст					<0.001
<30	33	14.7	93	15.1	
30-39	47	21.0	153	24.9	
40-49	44	19.6	172	28.0	
50-59	58	25.9	148	24.1	
> 60	42	18.8	49	8.0	
Употребление алкоголя					<0.001
да	59	26.3	80	13.0	
Нет	165	73.7	535	87.0	
Курение					<0.001
Да	98	43.8	28	4.6	
Нет	126	56.2	587	95.4	
Наличие МС					0.283
Да	63	28.1	151	24.6	
Нет	161	71.9	464	75.4	
Гематологические показатели, M (SD)					
Ht		0.46 (0.04)		0.40 (0.04)	<0.001
RBC, *10 <sup>12</sup> /л		5.10 (0.53)		4.58 (0.40)	<0.001
WBC*10 <sup>9</sup> /л		6.21 (1.49)		5.83 (1.49)	0.001
PLT*10 <sup>9</sup> /л		233.92 (51.04)		263.64 (65.62)	<0.001

Были выявлены статистически значимые различия между мужчинами и женщинами по возрастным категориям, по курению, по употреблению алкоголя и по уровням изучаемых гематологических показателей.

Распределение пациентов в зависимости от квартилей гематокрита, эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов представлено в таблице 2.

Таблица 2.

**Распределение пациентов в зависимости от квартилей гематокрита, эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов.**

Показатели \ Квартили	1-квартиль (Q1)	2-квартиль (Q2)	3-квартиль (Q3)	4-квартиль (Q4)
Гематокрит	≤ 0,38	0,39-0,40	0,41-0,44	≥ 0,45
Эритроциты, *10 <sup>12</sup> /л	≤ 4,35	4,36-4,67	4,68-5,04	≥ 5,05
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	≤ 4,90	4,91-5,60	5,61-6,90	≥ 6,91
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> /л	≤ 213,00	213,01-249,00	249,01-293,00	≥ 293,01

Результаты многомерного логистического регрессионного анализа у женщин указывают на наличие статистически значимой прямо пропорциональной связи между уровнем гематокрита, количеством эритроцитов, количеством лейкоцитов и наличием МС. При этом выявленные связи сохраняются после

коррекции на потенциальные конфаундинг – факторы (таблица 3).

Отмечается тенденция к увеличению шансов наличия МС при переходе от низших квартилей тромбоцитов к высшим, однако выявленные связи не достигают уровня статистической значимости.

Таблица 3.

**Результаты бинарной логистической регрессии: нескорректированные (нОШ) и скорректированные (сОШ) отношения шансов с 95% доверительными интервалами (ДИ) у женщин.**

Показатель	нОШ	95% ДИ	P	сОШ*	95% ДИ	P
Ht			<0,001			<0,001
Q1	1.00	Reference		1,00	Reference	
Q2	1.50	0.91; 2.49		0.86	0.48; 1.52	
Q3	1.96	1.21; 3.20		0.90	0.51; 1.56	
Q4	4.35	2.35; 8.07		1.66	0.82; 3.34	
RBS			<0,001			0,022
Q1	1,00	Reference		1,00	Reference	
Q2	1.57	0.95; 2.59		1.11	0.64; 1.94	
Q3	1.50	0.87; 2.58		1.18	0.65; 2.14	
Q4	5.03	2.77; 9.14		2.31	1.20; 4.48	
WBS			0,003			0,012
Q1	1,00	Reference		1,00	Reference	
Q2	1.37	0.80; 2.36		1.29	0.71; 2.35	
Q3	2.12	1.25; 3.60		1.89	1.06; 3.40	
Q4	2.01	1.17; 3.44		1.96	1.07; 3.57	
PLT			0.070			0.074
Q1	1,00	Reference		1,00	Reference	
Q2	0.80	0.44; 1.44		0.76	0.39; 1.46	
Q3	1.47	0.86; 2.53		1.38	0.75; 2.55	
Q4	1.36	0.80; 2.31		1.41	0.77; 2.58	

*Примечание* - \* скорректированные отношения шансов рассчитывались с коррекцией на возраст, курение и употребление алкоголя

Результаты многомерного логистического регрессионного анализа у мужчин (таблица 4) указывают на наличие статистически значимой прямо пропорциональной связи между уровнем гематокрита и наличием МС, которая сохраняется после коррекции на учетные конфаундинг-факторы. Также выявлена статистически значимая прямо пропорциональная связь между количеством

лейкоцитов и наличием МС, однако статистической значимости после коррекции выявить не удалось ввиду недостаточной статистической мощности (сОШ=1.94, ДИ=0.72-5.22; p для тренда=0,065). Между количеством эритроцитов, тромбоцитов и шансами наличия МС у мужчин статистически значимых связей не было выявлено.

Таблица 4.

Результаты бинарной логистической регрессии: нескорректированные (НОШ) и скорректированные (сОШ) отношения шансов с 95% доверительными интервалами (ДИ) у мужчин

Показатель	НОШ	95% ДИ	P	сОШ*	95% ДИ	P
Ht			0,004			<0,001
Q1	1.00	Reference		1,00	Reference	
Q2	1.40	0.22; 9.12		0.67	0.09; 4.89	
Q3	1.68	0.52; 5.48		1.38	0.41; 4.67	
Q4	1.78	0.63; 5.01		1.88	0.64; 5.57	
RBS			0.454			0,122
Q1	1,00	Reference		1,00	Reference	
Q2	9.58	1.61; 56.95		8.10	1.24; 53.06	
Q3	3.83	1.02; 14.40		3.29	0.84; 12.88	
Q4	2.88	0.81; 10.16		3.74	1.01; 13.88	
WBS			0.027			0,065
Q1	1,00	Reference		1,00	Reference	
Q2	0.84	0.30; 2.37		0.85	0.29; 2.49	
Q3	2.07	0.82; 5.20		1.82	0.68; 4.86	
Q4	2.09	0.81; 5.35		1.94	0.72; 5.22	
PLT			0.387			0.594
Q1	1,00	Reference		1,00	Reference	
Q2	0.79	0.39; 1.63		0.93	0.43; 2.02	
Q3	0.70	0.31; 1.58		0.82	0.34; 1.98	
Q4	0.75	0.29; 1.88		0.81	0.31; 2.13	

Примечание - \* скорректированные отношения шансов рассчитывались с коррекцией на возраст, курение и употребление алкоголя

**Обсуждение**

Впервые в Казахстане изучена связь между шансами наличия МС и такими рутинно определяемыми гематологическими показателями как гематокрит, количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов с коррекцией на возраст, курение и употребление алкоголя среди работающих мужчин и женщин Южно-Казахстанской области.

В результате нашего исследования было выявлено существование прямо пропорциональных связей между уровнем гематокрита и шансами наличия МС как у мужчин, так и у женщин. Полученные нами данные сопоставимы с результатами предыдущих исследований. Прямо пропорциональные связи между уровнем гематокрита и МС также были обнаружены в поперечных исследованиях, проведенных в Тайланде [14] и Японии [9]. Как показано в проспективном исследовании ARIC, повышение уровня гематокрита приводит к

повышению вязкости крови и замедлению кровотока, что ухудшает доставку к тканям необходимых веществ, в том числе глюкозы, инсулина, кислорода, снижая окислительные процессы в метаболически активных тканях. Это может привести к компенсаторному расширению сосудов и повышению уровня глюкозы и инсулина. Для увеличения доставки кислорода компенсаторно повышается уровень гемоглобина, что, в свою очередь, приводит к дальнейшему нарастанию вязкости крови, ухудшению кровотока и развитию инсулинорезистентности [22].

При изучении связи между количеством эритроцитов, лейкоцитов и наличием МС прямо пропорциональные связи были выявлены только у женщин. В то время как у мужчин между количеством эритроцитов, лейкоцитов и МС связь не обнаружена. Данные, полученные нами при изучении связи между количеством эритроцитов и лейкоцитов и наличием МС у женщин, в целом сопоставимы с результатами предыдущих

исследований, тогда как результаты, полученные у мужчин неоднозначны. Так в поперечном исследовании, проведенном в Японии с участием 469 человек количество эритроцитов было статистически значимо выше как у женщин с МС, так и у мужчин с МС по сравнению с лицами без МС [12]. Lohsoonthorn V et al. при изучении связи между гематологическими показателями и МС в поперечном исследовании 1314 пациентов выявили прямо пропорциональные связи между количеством лейкоцитов и МС у мужчин и женщин [14]. При этом коррекция проводилась только на возраст и курение, тогда как в нашем исследовании коррекция проводилась, в том числе, и на употребление алкоголя. Выявленные связи между количеством эритроцитов и наличием МС могут быть объяснены развитием инсулинорезистентности при МС, так по результатам лабораторных исследований инсулин и факторы роста инсулина I и II стимулируют эритропоэз [16]. По мнению ученых, МС характеризуется длительным субклиническим воспалением, приводящим к активации лейкоцитов и эндотелиальных клеток, что в свою очередь приводит к активации тромбоцитов и образованию тромбов [20].

В ходе нашего исследования регрессионный анализ между уровнем тромбоцитов и шансами наличия МС ни у женщин, ни у мужчин статистически значимых связей не выявил. Предыдущие исследования также указывают на неоднозначность связи между данным показателем и наличием МС. В результате исследования, проведенного корейскими учеными, выявлена прямо пропорциональная связь между количеством тромбоцитов и МС у женщин, но не у мужчин [18]. В исследовании, проведенном в Таиланде, количество тромбоцитов статистически значимо повышалось по мере присоединения компонентов МС и у женщин, и у мужчин [14]. При проведении аналогичного сравнения в нашем исследовании количество тромбоцитов статистически значимо повышалось с присоединением компонентов МС только у женщин ( $p=0,002$ ). Вместе с тем данные мета-анализа 39 исследований по сахарному диабету 2 типа (СД 2 типа), проведенного Zaccardi F et al., указывают на

отсутствие статистически значимых различий в количестве тромбоцитов у пациентов с СД 2 типа и без него [27]. Есть результаты исследований, указывающих на влияние таких морфометрических показателей тромбоцитов, как их средний объем и распределение по объему, на шансы развития СД 2 типа [11]. То есть для уточнения связи между тромбоцитами и МС недостаточно учитывать только их количество, необходимо изучить связь между морфометрическими показателями тромбоцитов и шансами наличия МС.

В целом результаты нашего исследования находятся в соответствии с данными предыдущих исследований, свидетельствующих о наличии прямо пропорциональных связей между гематологическими показателями и МС. По мнению ученых, гемореологические нарушения характеризуются повышением вязкости крови в результате возрастания гематокрита, степени агрегации и ригидности эритроцитов и приводят к гиперперфузии тканей. Микроциркуляторные дефекты приводят к дефициту кровоснабжения тканей и возникновению необратимых изменений в сосудистой стенке и тканях [2].

Однако остается неясным вопрос о первичности изменений гематологических показателей и МС, то есть предшествуют ли выявленные гемореологические изменения МС или развиваются вторично при МС. Проведенное в Эфиопии проспективное исследование по данной проблеме подчеркивают предиктивную роль повышения количества эритроцитов в развитии МС [17]. Другое лонгитудинальное исследование, проведенное в японской когорте, рассматривает уровень гематокрита в качестве предиктора инсулинорезистентности и последующего развития МС [21]. Китайские ученые в результате проспективного исследования пришли к выводу, что повышенный уровень гематокрита, гемоглобина и эритроцитов являются потенциальными предикторами развития МС [26]. Другое лонгитудинальное исследование, проведенное в Китае, выявило положительную ассоциацию между количеством тромбоцитов и МС, но только у женщин 35-50 лет [23]. Таким образом, результаты проведенных

проспективных исследований, подчеркивают возможность предиктивной роли изучаемых гематологических параметров в развитии МС.

Выявленные нами ассоциации между гематологическими параметрами МС, а также согласование наших результатов с данными предыдущих исследований дает возможность уточнить патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с МС. В Казахстане в связи с высокой распространенностью МС и ССЗ вопрос ранней диагностики МС и его возможных осложнений особенно важен. Повышение диагностической ценности широко используемых на уровне первичного медицинского звена гематологических показателей позволит практикующим врачам на ранних этапах принимать превентивные меры по предупреждению сердечно-сосудистых осложнений МС.

Недостатки нашего исследования заключаются в том, что, во-первых, поперечный дизайн исследования не дает возможности проследить причинно-следственные связи между гематологическими показателями и шансами развития МС, во-вторых наше исследование проведено на малой выборке, в-третьих, репрезентативность выборки не дает возможности экстраполировать результаты на всю популяцию, так как нами было охвачено только работающее население г Туркестан. В будущем требуется проведение поперечных исследований по данной проблеме на более крупных выборках с включением разных слоев населения. Также требуется проведение дальнейших проспективных исследований для уточнения предиктивной роли гематологических показателей в развитии МС в Казахстане, так как проспективные исследования по данной проблеме, проведенные в других странах свидетельствуют о влиянии этнических особенностей и необходимости подтверждения результатов в различных популяциях.

#### Выводы

В результате проведенного исследования выявлено, что у женщин с МС были выше уровни гематокрита, количество эритроцитов и лейкоцитов, тогда как у мужчин с МС был выше уровень гематокрита. Проведение проспективных исследований для

подтверждения выявленных связей позволит использовать в клинической практике такие рутинные и легко доступные методы исследования, как показатели гемограммы, для ранней профилактики развития МС и его сердечно-сосудистых осложнений.

#### Литература:

1. Абсеитова С.Р. Современное состояние проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в Южно-Казахстанской области // Материалы III съезда врачей и провизоров Республики Казахстан. 2007. С. 21-23.

2. Ионова В.Г. и др. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическими инсультами на фоне метаболического синдрома // Клиническая медицина. 2007. № 1. С. 40-44.

3. Садыкова К.Ж., Шалхарова Ж.С., Шалхарова Ж.Н., Нускабаева Г.О., Садыкова А.Д., Жунисова М.Б., Маденбай К.М., Гржибовский А.М. Распространенность анемии, ее социально-демографические детерминанты и возможная связь с метаболическим синдромом у жителей г. Туркестан, Южный Казахстан // Экология человека. 2015. №8. С. 58-64.

4. Шалхарова Ж.С. Метаболический синдром: эпидемиология, диагностика, клиника и лечение. Алматы, 2006. 258 с.

5. Aderibigbe O.R., Pisa P.T., Vorster H.H., Kruger S.H. The relationship between iron status and adiposity in women from developing countries: a review // *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 2014. Vol. 54(5). P. 553-60.

6. Ervin R.B. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006 // *Natl. Health Stat. Report.* 2009. Vol. 5(13). P. 1-7.

7. Gami A.S., Witt B.J., Howard D.E. et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 49(4). P. 403-414.

8. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf) (accessed 24.08.2005).

9. Kawamoto R., Tabara Y., Kohara K., Miki T., Kusunoki T., Abe M., Katoh T. Hematological

parameters are associated with metabolic syndrome in Japanese community-dwelling persons // *Endocrine*. 2013. Vol. 43(2). P. 334–341.

10. Kim J.A., Choi Y.S., Hong J.I., Kim S.H., Jung H. H., Kim S. M. Association of metabolic syndrome with white blood cell subtype and red blood cells // *Endocr. J.* 2006. Vol. 53(1). P.133–139.

11. Kim J.H., Bae H.Y., Kim S.Y. Clinical marker of platelet hyperreactivity in diabetes mellitus // *Diabetes Metab. J.* 2013. Vol. 37(6). P. 423-8. doi: 10.4093/dmj.2013.37.6.423.

12. Kotani K., Sakane N., Kurozawa Y. Increased Red Blood Cells in Patients with Metabolic Syndrome // *Endocr. J.* 2006. Vol. 53. P. 713–714.

13. Lakka M.H., Laaksonen D. E., Lakka T.A. et al. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men // *JAMA*. 2002. Vol. 288 ( 21). P. 2709-2716.

14. Lohsoonthorn V., Jiamjararungsi W., Williams M.A. Association of hematological parameters with clustered components of metabolic syndrome among professional and office workers in Bangkok, Thailand // *Diabetes Metab. Clin. Res. Rev.* 2007. Vol.1(3). P. 143–149.

15. Mardi T., Toker S., Melamed S., Shirom A., Zeltser D., Shapira I., Berliner S., Rogowski O. Increased erythropoiesis and subclinical inflammation as part of the metabolic syndrome // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005. Vol. 69(3). P. 249–255.

16. Miyagawa S., Kobayashi M., Konishi N., Sato T., Ueda K. Insulin and insulinlike growth factor I support the proliferation of erythroid progenitor cells in bone marrow through the sharing of receptors // *Br. J. Haematol.* 2000. Vol. 109(3). P. 555–562.

17. Nebeck K., Gelaye B., Lemma S., Berhane Y., Bekele T., Khali A., Haddis Y., Williams M.A. Hematological parameters and metabolic syndrome: Findings from an occupational cohort in Ethiopia // *Diabetes Metab. Clin. Res. Rev.* 2012. Vol. 6(1). P. 22–27

18. Park B.J., Shim J.Y., Lee H.R., Jung D.H., Lee J.H., Lee Y.J. The relationship of platelet count, mean platelet volume with metabolic syndrome according to the criteria of the American Association of Clinical Endocrinologists: a focus on gender differences // *Platelets*. 2012. Vol. 23(1). P. 45-50.

19. Qiao Q. The DECODE Study Group. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women // *Diabetologia*. 2006. Vol. 49. P. 2837–2846.

20. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease // *N. Engl J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 115–26.

21. Tabara Y., et al. Association of hematological parameters with insulin resistance, insulin sensitivity, and asymptomatic cerebrovascular damage: the J-SHIP and Toon Health Study // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2013. Vol. 55(3). P. 297-311.

22. Tamariz L.J., Young J.H., Pankow J.S., Yeh H.C., Schmidt M.I., Astor B., Brancati F.L. Blood viscosity and hematocrit as risk factors for type 2 diabetes mellitus: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // *Am. J. Epidemiol.* 2008. Vol. 168(10). P. 1153-60.

23. Tao L.X., Li X., Zhu H.P., Huo D., Zhou T., Pan L., Luo Y.X., Wang W., Wang Z.P., Chen D.N., Wu L.J., Guo X.H. Association of hematological parameters with metabolic syndrome in Beijing adult population: a longitudinal study // *Endocrine*. 2014. Vol. 46(3). P. 485-95.

24. Wang Y.Y., Lin S.Y., Liu P.H., Cheung B.M.H., Lai W. A. Association between hematological parameters and metabolic syndrome components in a Chinese population // *J. Diabetes Complications*. 2004. Vol. 18(6). P. 322–327.

25. Wei Y., Liu G., Yang J., Zheng R., Jiang L., Bao P. The association between metabolic syndrome and vascular endothelial dysfunction in adolescents // *Exp. Ther. Med.* 2013. Vol. 5(6). P. 1663–1666.

26. Wu S., Lin H., Zhang C., Zhang Q., Zhang D., Zhang Y., Meng W., Zhu Z., Tang F., Xue F., Liu Y. Association between erythrocyte parameters and metabolic syndrome in urban Han Chinese: a longitudinal cohort study // *BMC Public Health*. 2013. Vol. 21. P. 13-989.

27. Zaccardi F., Rocca B., Pitocco D., Tanese L., Rizzi A., Ghirlanda G. Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: a meta-analysis // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2015. Vol. 31(4). P. 402-10.

**References:**

1. Abseitova S.R. Sovremennoe sostoyanie problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy v Yuzhno-Kazakhstanskoi oblasti. *Materialy III s#ezda vrachei i provizorov Respubliki Kazakhstan* [Current status of cardiovascular diseases in the South Kazakhstan region. Proceedings of the III Congress of doctors and pharmacists of the Republic of Kazakhstan]. 2007, pp. 21-23. [in Kazakstan]
2. Ionova V. G. i dr. Gemoreologija i gemostaz u bol'nyh s ishemicheskimi insul'tami na fone metabolicheskogo sindroma [Hemorheology and hemostasis in patients suffering from ischemic cerebral stroke and metabolic syndrome]. *Klinicheskaja medicina* [Clinical medicine]. 2007, 1. pp. 40–44. [in Russian]
3. Sadykova K.Zh., Shalharova Zh.S., Shalharova Zh.N., Nuskabaeva G.O., Sadykova A.D., Zhunisova M.B., Madenbai K. M., Grjibovski A.M. Rasprostranennost' anemii, ee sotsial'no-demograficheskie determinanty i vozmozhnaya svyaz' s metabolicheskim sindromom u zhitelej g. Turkestan, Yuzhnyi Kazakhstan [Prevalence of anemia, its socio-demographic determinants and potential association with metabolic syndrome in Turkestan, Southern Kazakhstan]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015, 8, pp. 58-64. [in Russian]
4. Shalharova Zh.S. *Metabolicheskij sindrom jepidemiologija, diagnostika, klinika i lechenie* [Metabolic syndrome: epidemiology, diagnosis, clinic and treatment]. Almaty, 2006. 258 p. [in Russian]
5. Aderibigbe O.R., Pisa P.T., Vorster H.H., Kruger S.H. The relationship between iron status and adiposity in women from developing countries: a review. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 2014, 54(5), pp. 553-60.
6. Ervin R.B. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006 . *Natl. Health Stat. Report.* 2009, 5(13), pp. 1-7.
7. Gami A.S., Witt B.J., Howard D.E. et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007, 49(4), pp. 403-414.
8. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf) (accessed 24.08.2005).
9. Kawamoto R., Tabara Y., Kohara K., Miki T., Kusunoki T., Abe M., Katoh T. Hematological parameters are associated with metabolic syndrome in Japanese community-dwelling persons. *Endocrine.* 2013, 43(2), pp. 334–341.
10. Kim J. A., Choi Y.S., Hong J.I., Kim S.H., Jung H.H., Kim S.M. Association of metabolic syndrome with white blood cell subtype and red blood cells. *Endocr. J.* 2006, 53(1), pp.133–139.
11. Kim J. H., Bae H.Y., Kim S.Y. Clinical marker of platelet hyperreactivity in diabetes mellitus. *Diabetes Metab. J.* 2013, 37(6), pp. 423-8.
12. Kotani K., Sakane N., Kurozawa Y. Increased Red Blood Cells in Patients with Metabolic Syndrome. *Endocr. J.* 2006, 53, pp. 713–714.
13. Lakka M.H., Laaksonen D. E., Lakka T.A. et al. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002, 288 ( 21), pp. 2709-2716.
14. Lohsoonthorn V., Jiamjararungsi W., Williams M.A. Association of hematological parameters with clustered components of metabolic syndrome among professional and office workers in Bangkok, Thailand. *Diabetes Metab. Clin. Res. Rev.* 2007, 1(3), pp. 143–149.
15. Mardi T., Toker S., Melamed S., Shirom A., Zeltser D., Shapira I., Berliner S., Rogowski O. Increased erythropoiesis and subclinical inflammation as part of the metabolic syndrome. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005, 69(3), pp. 249–255.
16. Miyagawa S., Kobayashi M., Konishi N., Sato T., Ueda K. Insulin and insulinlike growth factor I support the proliferation of erythroid progenitor cells in bone marrow through the sharing of receptors. *Br. J. Haematol.* 2000, 109(3), pp. 555–562.
17. Nebeck K., Gelaye B., Lemma S., Berhane Y., Bekele T., Khali A., Haddis Y., Williams M.A. Hematological parameters and metabolic syndrome: findings from an occupational cohort in Ethiopia. *Diabetes Metab. Clin. Res. Rev.* 2012, 6(1), pp. 22–27.
18. Park B.J., Shim J.Y., Lee H.R., Jung D.H., Lee J.H., Lee Y.J. The relationship of platelet count, mean platelet volume with metabolic syndrome according to the criteria of the American Association of Clinical Endocrinologists:

a focus on gender differences. *Platelets*. 2012, 23(1), pp. 45-50.

19. Qiao Q. The DECODE Study Group. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia*. 2006, 49, pp. 2837–2846.

20. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N. Engl J. Med.* 1999, 340, pp. 115–26.

21. Tabara Y., et al. Association of hematological parameters with insulin resistance, insulin sensitivity, and asymptomatic cerebrovascular damage: the J-SHIP and Toon Health Study. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2013, 55(3), pp. 297-311.

22. Tamariz L.J., Young J.H., Pankow J.S., Yeh H.C., Schmidt M.I., Astor B., Brancati F.L. Blood viscosity and hematocrit as risk factors for type 2 diabetes mellitus: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am. J. Epidemiol.* 2008, 168(10), pp. 1153-60.

23. Tao L.X., Li X., Zhu H.P., Huo D., Zhou T., Pan L., Luo Y.X., Wang W., Wang Z.P., Chen D.N., Wu L.J., Guo X.H. Association of hematological parameters with metabolic syndrome in Beijing adult population: a

longitudinal study. *Endocrine*. 2014, 46(3), pp. 485-95.

24. Wang Y.Y., Lin S.Y., Liu P.H., Cheung B.M.H., Lai W.A. Association between hematological parameters and metabolic syndrome components in a Chinese population. *J. Diabetes Complications*. 2004, 18(6), pp. 322–327.

25. Wei Y., Liu G., Yang J., Zheng R., Jiang L., Bao P. The association between metabolic syndrome and vascular endothelial dysfunction in adolescents. *Exp. Ther. Med.* 2013, 5(6), pp. 1663–1666.

26. Wu S., Lin H., Zhang C., Zhang Q., Zhang D., Zhang Y., Meng W., Zhu Z., Tang F., Xue F., Liu Y. Association between erythrocyte parameters and metabolic syndrome in urban Han Chinese a longitudinal cohort study. *BMC Public Health*. 2013, 21, pp. 13-989.

27. Zaccardi F., Rocca B., Pitocco D., Tanese L., Rizzi A., Ghirlanda G. Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2015, 31(4), pp. 402-10.

#### **Контактная информация:**

**Садькова Карлыгаш Жарылкасыновна** – PhD докторант Международного Казахско-Турецкого университета имени Х.А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан.

**Почтовый адрес:** Казахстан, Южно-Казахстанская область, г. Туркестан, пр. Бекзата Саттарханова, №29, университетский городок.

**E-mail:** karadias77@mail.ru

**Телефон:** 8(72533) 6-36-36, +7 708 931 6476; +7 775 865 4911

УДК 616 - 002. 365 – 071

## СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ

**Н. Б. Бекенова<sup>1</sup>, А. М. Гржибовский<sup>2-5</sup>, Л. А. Муковозова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Государственный Медицинский Университет города Семей, г. Семей, Казахстан;

<sup>2</sup>Национальный Институт Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия;

<sup>3</sup>Северный Государственный Медицинский Университет, г. Архангельск, Россия;

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

<sup>5</sup>Северо-Восточный Федеральный Университет, г. Якутск, Россия.

**Введение.** Рожа-распространенное и социально-значимое заболевание, склонная к длительному рецидивирующему течению, в формировании которого не исключается участие дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов.

**Цель.** Изучить цитокиновый статус у больных рожей в зависимости от характера течения заболевания.

**Материалы и методы.** Для исследования типа случай-контроль отобрано 90 больных рожей (60 больных первичной рожей и 30 больных рецидивирующей рожей) и 90 здоровых лиц казахской национальности. В плазме крови больных и здоровых лиц были изучены следующие цитокины: провоспалительные-интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкин-17 А (ИЛ-17А) и противовоспалительные - интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-10 (ИЛ-10). Сравнения проводили с помощью критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

**Результаты.** Уровни ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-17 А у больных рожей были выше по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,006$  и  $p = 0,004$ , соответственно). В то же время содержание ИЛ-10 было статистически значимо ниже, чем у здоровых лиц ( $p = 0,004$ ). Статистически значимых различий по содержанию ИЛ – 4 у больных рожей со здоровыми лицами не выявлено ( $p = 0,063$ ), однако при рецидивирующей роже его уровень был ниже по сравнению с первичной рожей ( $p = 0,014$ ).

**Выводы.** Нами выявлено, что у больных рожей наблюдается гиперпродукция провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-17 А) и гипопродукция противовоспалительного ИЛ-10 по сравнению со здоровыми лицами. При рецидивирующем течении рожи отмечается гипопродукция ИЛ-4 по сравнению с первичной рожей.

**Ключевые слова:** рожа, цитокины, плазма крови, казахская популяция.

## PLASMA CYTOKINES IN ERYSIPELAS

**N. B. Bekenova<sup>1</sup>, A. M. Grjibovski<sup>2-5</sup>, L. A. Mukovozova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan;

<sup>2</sup>Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway;

<sup>3</sup>International Kazakh – Turkish University, Turkestan, Kazakhstan;

<sup>4</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

<sup>5</sup>North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

**Background.** Erysipelas is a relatively common and a socially significant disease. The role of pro- and anti-inflammatory cytokines in the development of primary erysipelas or its recurrent course remains understudied.

**Aim.** To assess blood concentration of cytokines status among primary and recurrent erysipelas as well as among healthy controls.

*Исследование выполнено в рамках грантового финансирования «Молекулярно-генетические основы прогнозирования исходов хронических вирусных гепатитов, рожи и бруцеллеза». № Гос. Регистрации 0115РК01852.*

**Methods.** A case-control study. Altogether, 90 patients with erysipelas and 90 controls were studied. All the participants of study were ethnic Kazakhs. In all patients and controls IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10 and IL-17A cytokines were determined in blood plasma. Statistical analysis was performed using Mann-Whitney tests with Bonferroni correction.

**Results.** Patients with erysipelas had higher levels of IL-1 $\beta$  and IL-17 compared to healthy controls ( $P = 0,006$  and  $P = 0,004$ , respectively). The level of IL-10 was lower in patients with erysipelas than in healthy controls ( $P = 0,004$ ). The differences in IL - 4 in did not reach the level of statistical significance ( $P = 0,063$ ). However, the concentration of IL-4 among patients with recurrent erysipelas was lower than in patients with primary erysipelas ( $P = 0,014$ ).

**Conclusions.** Our study suggests that there is an overproduction of pro-inflammatory IL-1 $\beta$  and IL-17A and underproduction of anti-inflammatory IL10 among erysipelas patients while IL4 are lower in patients with recurrent erysipelas than among primary patients among ethnic Kazakh population.

**Key words:** erysipelas, cytokines, blood plasma, Kazakhs.

## ТІЛМЕМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА ЦИТОКИНДЕР ДЕҢГЕЙІ

Н. Б. Бекенова<sup>1</sup>, А. М. Гржибовский<sup>2-5</sup>, Л. А. Муковозова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Семей Мемлекеттік Медицина Университеті, Семей қ., Қазақстан;

<sup>2</sup> Қоғамдық Денсаулық сақтау Ұлттық Институты, Осло қ., Норвегия;

<sup>3</sup> Солтүстік Мемлекеттік Медициналық Университеті, Архангельск қ., Ресей;

<sup>4</sup> Х.А. Ясави ат. Халықаралық Қазақ – Түрік Университеті, Түркістан қ., Қазақстан;

<sup>5</sup> Солтүстік-Шығыс Федералдық университеті, Якутск қ., Ресей.

**Кіріспе.** Тілме ауруы- кең таралған және әлеуметтік маңызы бар, ағыммен ұзақ қайталанып емделетін қабынуға қарсы цитокиндермен тепе тең болып келетін ауру болып табылады.

**Мақсаты.** Жұмыстың мақсаты тілме ауруымен ауыратындардың цитокиндік статусын ауру ағымына байланысты зерттеу болып табылады.

**Материалдар мен әдістер.** Зеттеу бақылау ісі 90 тілме ауруы (60 тілме бірінші рет ауруы және 30 қайталамалы тілме ауруы) және 90 дені сау қазақ ұлтының адамдарының арасында өткізілді. Дені сау және ауру адамдардың қанның сұйықтығында келесі цитокиндер қарастырылды: интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкин-17 А (ИЛ-17А) және интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-10 (ИЛ-10).

**Нәтижелер.** Тілмемен ауыратын ауруларда ИЛ-1 $\beta$  және ИЛ-17 А дәрежесі бақылау тобына қарағанда жоғарырақ болды ( $p = 0,006$ ,  $p = 0,004$ ). Онымен қатар ИЛ-10 деңгейі сау адамдарға қарағанда төменірек болды ( $p = 0,004$ ). Науқастар мен сау адамдар арасында ИЛ-4 деңгейі бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар болған жоқ ( $p = 0,063$ ). Алайда, ИЛ-4 деңгейі қайталамалы тілме кезінде біріншілік тілмеге қарағанда төменірек болды ( $p = 0,014$ ).

**Қортынды.** Сонымен, тілмемен ауыратын науқастарда қабыну цитокиндері ИЛ-1 $\beta$  мен ИЛ-17 А-ның гиперпродукциясы және қабынуға қарсы цитокин ІЛ-10-ның гипопродукция байқалады.

**Түйінді сөздер:** тілме, цитокиндер, қанның сұйықталуы (плазма), қазақ популяциясы

### Библиографическая ссылка:

Бекенова Н. Б., Гржибовский А. М., Муковозова Л. А. Содержание цитокинов у больных рожей // Наука и Здравоохранение. 2015. № 6. С. 55-66.

Bekenova N. B., Grijbovski A. M., Mukovozova L. A. Plasma cytokines in erysipelas. *Nauka i Zdravooхранenie* [Science & Healthcare]. 2015, 6, pp. 55-66.

Бекенова Н. Б., Гржибовский А. М., Муковозова Л. А. Тілмемен ауыратын науқастарда цитокиндер деңгейі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 6. Б. 55-66.

Рожа относится к числу инфекционных заболеваний, имеющих социально-экономическую значимость. [29] К особенностям современного течения заболевания относят рост геморрагических форм (61,8%) [14] с последующей медленной репарацией ткани в очаге воспаления, а также развитие различных гнойных осложнений [1, 14]. Однако, вышеуказанная частота встречаемости геморрагических форм рожи (61,8%) не может быть экстраполирована на генеральную совокупность, так как исследования проводились среди больных одного региона. В связи с отсутствием официальной регистрации рожи в настоящее время сложно судить об истинном уровне заболеваемости этой инфекцией. Актуальность рожи определяется также выраженной тенденцией к развитию хронического рецидивирующего течения (30%) [33] с формированием неблагоприятных исходов в виде лимфостаза с последующим ограничением или полной потерей трудоспособности больных [29].

Среди факторов, способствующих рецидивирующему течению рожи, особое значение придают нарастающей сенсибилизации к аллергену стрептококка, формированию L- форм гемолитического стрептококка [5] и множественным изменением различных звеньев системы иммунитета в частности, дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов, а также незавершенному фагоцитозу [30]. В то же время установлено, что в активации и регуляции процессов фагоцитоза ведущее значение имеют цитокины [20].

Известно, что в прогрессировании многих инфекционных заболеваний существенное значение имеют иммунологические механизмы, в частности цитокины [27], типичными представителями которых являются ИЛ-1бета, ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-17 А, принимающие участие в таких процессах, как воспаление, регенерация и фиброгенез.

Среди прочих цитокинов ИЛ-10 играет ключевую роль в развитии воспалительных реакций, имеющих место, как правило, в патогенезе инфекционных заболеваний. ИЛ-10 - противовоспалительный цитокин,

экспрессируется преимущественно активированными Th-2-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, В-лимфоцитами, основная функция которого заключается в изменении иммунного ответа с Th-1 на Th-2 [18]. Кроме этого, ИЛ-10 ингибирует избыточный синтез провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 бета, ФНО- $\alpha$  и одновременно активирует Th-2-лимфоциты, которые активно продуцируют ИЛ-4 и тем самым усиливают гуморальный ответ организма. Согласно данным некоторых авторов [18], гиперпродукция ИЛ-10 у больных с различными видами ОРВИ была связана с тяжелыми формами ОРВИ. Особенно высокие концентрации ИЛ-10 наблюдались у больных гриппом H1N1. Roli Saxena с соавт [35] в своих исследованиях установили, что уровень ИЛ-10 повышается с прогрессированием хронических вирусных гепатитов в цирроз. При менингоэнцефалитической форме клещевого энцефалита отмечалось повышение в динамике уровня ИЛ-10 в сыворотке крови, что, по мнению авторов [2] свидетельствует о нарушениях клеточного звена иммунитета при тяжелом течении заболевания.

При ВИЧ-инфекции установлено, что дисбаланс цитокинов, проявляющийся низким содержанием провоспалительного цитокина ИЛ-1 бета на фоне выраженной гиперпродукции противовоспалительного ИЛ-10, сочетался с прогрессированием иммуносупрессии и с дальнейшим развитием оппортунистических инфекций. В то же время, у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС отмечался высокий уровень ИЛ-1 бета [31]. При токсоплазмозе также выявлена зависимость уровня цитокинов от тяжести течения болезни, в частности, установлено, что более тяжелое течение токсоплазмоза сопровождалось высоким содержанием провоспалительного ИЛ-1 бета и противовоспалительного ИЛ-10 [22]. Результаты исследований ИЛ-1бета и ИЛ-10 при острых кишечных инфекциях выявили определенную зависимость между уровнем этих цитокинов и этиологическим фактором. Так, если при тяжелом течении сальмонеллеза определялось повышенное содержание ИЛ-10, то при тяжелом течении

шигеллеза, напротив, его уровень был существенно снижен. В то же время, ИЛ-1 бета при ОКИ наблюдался в низких концентрациях при среднетяжелом течении и имел тенденцию повышения при тяжелых формах сальмонеллеза и острого шигеллеза [21].

Интерлейкин-4-основной противовоспалительный цитокин, главный продукт Th2-клеток, альтернативный интерферону-гамма. Одним из его биологических эффектов является активация В-лимфоцитов [36].

Исследования ИЛ-4 при псевдотуберкулезе у детей показало повышение его уровня в сыворотке крови не только в остром периоде заболевания, но и в период реконвалесценции, несмотря на некоторое снижение его содержания в динамике лечения [4]. Подобные результаты были получены и при исследованиях, проведенных при хронических вирусных гепатитах В и С [19].

Что же касается рожи, то в настоящее время установлено, что повышение концентрации ФНО- $\alpha$  и снижение уровня ИЛ-4 в периоде реконвалесценции свидетельствует о возможности тяжелого и рецидивирующего течения [12]. Ю. Г. Притулина с соавт.[25] обнаружили у больных с буллезной формой рецидивирующей рожи дисбаланс цитокинов, который проявлялся гиперпродукцией как провоспалительных (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1бета), так и противовоспалительного цитокинов (ИЛ-10). По данным Т.А. Исахановой [18], содержание противовоспалительного ИЛ-10 при эритематозной и эритематозно-буллезной формах рожи было сниженным, тогда как уровень ИЛ-4 определялся в более высоких концентрациях. Более того, при роже изучение цитокинового статуса позволяет прогнозировать исход заболевания. Однако, эти данные [12,18] остаются еще крайне противоречивыми.

Интерлейкин-17 А (ИЛ-17А) является представителем семейства Th-17 и был описан относительно недавно [32]. Как провоспалительный цитокин ИЛ-17 А продуцируются Th-17 клетками и играет ключевую роль в развитии местного воспалительного процесса [34]. В ряде работ отмечена вовлеченность ИЛ-17 А в патогенез аутоиммунных, сердечно-сосудистых,

онкологических заболеваний [28]. В настоящее время, многие имеющиеся исследования по ИЛ-17 А и его роли в патогенезе заболеваний, имеют экспериментальный характер, в частности, установлено, что дефицит ИЛ-17 А у мышей приводит к развитию летального исхода при пневмонии [3].

Предполагается, что Th17 во многом определяют иммунитет организма к возбудителям с внеклеточной локализацией. Считают, что кожа и слизистые оболочки являются преимущественными зонами миграции (хоминга) Th17, цитокины которых стимулируют барьерные функции эпителия [3].

На сегодняшний день, в литературных источниках отсутствуют сведения об изучении данных цитокинов у больных рожей в казахской популяции. Также не проводились исследования по определению ИЛ-17А при роже.

Таким образом, дисбаланс цитокинов, проявляющийся гипер- или гипопродукцией про- и противовоспалительных цитокинов, может оказывать влияние на развитие болезни, способствуя более тяжелому течению, и на исход заболевания.

**Цель исследования:** изучить цитокиновый статус у больных рожей и у здоровых лиц казахской национальности в зависимости от характера течения заболевания.

**Задачи исследования:** выяснить состояние цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А) у больных первичной, рецидивирующей рожей и у здоровых лиц.

#### **Материалы и методы**

Дизайн исследования - случай-контроль [11]. Объем выборки составил 90 больных рожей и 90 здоровых лиц, у которых рожа была исключена. Набор материала в исследуемой группе проводился на базе Клинической инфекционной больницы г. Семей. Рецидивирующая рожа была диагностирована у 30 из 90 больных рожей, у 60 больных была первичная рожа. Диагноз рожи был поставлен на основании клинических и анамнестических данных согласно коду МКБ-10 (Международная классификация болезней - 10).

Критериями включения в исследуемую группу являлись: больные первичной и

рецидивирующей рожей в возрасте 18-80 лет казахской национальности, эритематозная и эритематозно-буллезные формы заболевания. Критериями исключения считались сопутствующие заболевания: онкологические заболевания, хронические вирусные гепатиты, бруцеллез, иммунодефицитные состояния в анамнезе, заболевания почек, сердечно-сосудистой системы, печени, крови в терминальной стадии и гнойные осложнения рожи в виде абсцесса, флегмоны, некротического фасцита и другие. Данные сопутствующие заболевания могут повлиять на уровень цитокинов.

Контрольная группа была сформирована из лиц, проходивших профилактические осмотры в разных поликлиниках и семейно-врачебных амбулаториях города Семей (СВА): СВА № 1, 2, 3, 9, 11, 16, 17, поликлиника смешанного типа №4, консультативно-диагностическая поликлиника № 3, у которых диагноз рожи был исключен.

Критериями включения для контрольной группы были: лица казахской национальности в возрасте 18- 80 лет, отсутствие в анамнезе заболевания рожей. Критерии исключения аналогичны вышеуказанным критериям исключения в исследуемой группе.

Для оценки цитокинового статуса были определены в плазме крови больных следующие цитокины: провоспалительные-интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкин-17 А (ИЛ-17А) и противовоспалительные - интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-10 (ИЛ-10). Исследование цитокинов проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем Вектор-Бест (Новосибирск, Россия) [23]. Для определения уровня цитокинов у больных рожей производился забор крови в объеме 5 мл в пробирки с ЭДТА в остром периоде заболевания (2-3 день болезни). Исследование было проведено на базе Объединенной учебно-научной лаборатории Государственного медицинского университета г. Семей.

Содержания цитокинов мы сначала сравнивали в трех группах: у больных первичной рожей, у больных рецидивирующей рожей и у здоровых лиц. Далее первичная и

рецидивирующая рожа были объединены в одну общую группу больных рожей (n=90) для сравнения уровня цитокинов у больных со здоровыми лицами. Для определения различий по уровню цитокинов в каждой из подгрупп больных, мы снова разделили больных на две группы, состоящей из 60 больных первичной рожей и 30 больных рецидивирующей рожей.

Учитывая то, что распределение количественных признаков (уровень интерлейкинов) отличалось от нормального, (проверено с помощью критерия Шапиро-Уилка), были применены непараметрические критерии [7,10]. С помощью критерия Краскала – Уоллеса [9] определяли межгрупповые различия в уровне цитокинов. Затем, при наличии статистически значимых различий попарное сравнение групп осуществлялось с помощью критерия Манна - Уитни с поправкой Бонферрони [8]. При попарных сравнениях различия двух сравниваемых величин считались статистически значимыми при  $p=0,025$  [8]. Данный уровень значимости использовался потому, что из трех возможных сравнений проводили два: сначала сравнивали группу больных (независимо от течения заболевания) с группой здоровых, а затем среди больных уже проводили сравнения уровней цитокинов в зависимости от течения заболевания. Данные обрабатывали с использованием пакета SPSS Statistics 20.0.

Протокол исследования был разработан и утвержден на заседании Этического комитета ГМУ г. Семей (протокол №2 от 13.11.2013 года). Данное исследование отвечает требованиям Хельсинкской декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией (1964 г.) с последующим пересмотром в 2013 году. Все участники исследования были информированы о предстоящих процедурах и у всех было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании.

**Результаты.** Средний возраст больных был выше по сравнению с контрольной группой. Различий по соотношению мужчин и женщин у больных рожей и контрольной группой не было (таблица 1).

Таблица 1.

**Характеристика больных и контрольной группы**

Показатели	Больные рожей (n=90)	Здоровые лица (n=90)
Средний возраст (M + SD)	53,94 + 12, 488	45,26 + 12, 934
Различия по соотношению мужчин и женщин		
$\chi^2 = 0, 022$ ; $p = 0,881$		

Были выявлены статистически значимые различия по содержанию ИЛ-1 $\beta$  в плазме крови у больных рожей и группой сравнения. Однако, при сравнении уровня ИЛ-17А у

больных первичной и рецидивирующей рожей нами не обнаружено статистически значимых различий (таблица 2).

Таблица 2.

**Содержание ИЛ-1 $\beta$  у больных рожей.**

Критерии	Больные первичной рожей (n = 60)	Больные рецидивирующей рожей (n = 30)	Здоровые лица (n = 90)
ИЛ- 1 $\beta$	Me = 6. 015 Q <sub>1</sub> = 3.290 Q <sub>3</sub> = 8.472	Me = 6. 429 Q <sub>1</sub> = 4.642 Q <sub>3</sub> = 8.561	Me = 3. 990 Q <sub>1</sub> = 2.045 Q <sub>3</sub> = 8.328
Критерий Краскелла - Уоллеса	H = 8,094; df = 2; p = 0,017		
Критерий Манна - Уитни	Больные рожей и здоровые лица	U = 3095; Z = -2,732; p = 0,006	
	Первичная рожа и рецидивирующая рожа	U = 811; Z = -0,762; p = 0, 446	

*Примечание:* df - число степеней свободы, p – достигнутый уровень статистической значимости.

Содержание ИЛ-10 у больных рожей было значительно ниже, чем у лиц группы сравнения. По сравнению с первичной рожей при рецидивирующем течении содержание

ИЛ-10 в плазме было выше, однако, без достижения уровня статистической значимости (таблица 3).

Таблица 3.

**Содержание ИЛ-10 у больных рожей.**

Критерии	Больные первичной рожей (n = 60)	Больные рецидивирующей рожей (n = 30)	Здоровые лица (n = 90)
ИЛ - 10	Me = 5.602 Q <sub>1</sub> = 4.000 Q <sub>3</sub> = 7.750	Me = 6.216 Q <sub>1</sub> = 4.750 Q <sub>3</sub> = 10.250	Me = 7.586 Q <sub>1</sub> = 4.140 Q <sub>3</sub> = 13.888
Критерий Краскелла-Уоллеса	H = 8,806; df = 2; p = 0,012		
Критерий Манна - Уитни	Больные рожей и здоровые лица	U = 3039; Z = -2,895; p = 0,004	
	Первичная рожа и рецидивирующая рожа	U = 770; Z = -1,117; p = 0, 264	

При сравнении содержания ИЛ-4 установлено, что у больных в сравнении со здоровыми лицами различий не выявлено. В то же время сравнение средних значений ИЛ-4 в группе больных первичной рожей с рецидивирующей рожей выявило, что при рецидивирующей роже наблюдался более низкий и статистически значимый уровень ИЛ-4 по сравнению с первичной рожей (таблица 4).

Были выявлены статистически значимые различия по содержанию ИЛ-17 в плазме крови у больных рожей и группой сравнения. У больных рожей его уровень был статистически значимо выше по сравнению со здоровыми лицами. Однако, при сравнении уровня ИЛ-17А у больных первичной и рецидивирующей рожей нами не обнаружено статистически значимых различий (таблица 5).

Таблица 4.

**Содержание ИЛ-4 у больных рожей.**

Критерии	Больные первичной рожей (n = 60)	Больные рецидивирующей рожей (n = 30)	Здоровые лица (n = 90)
ИЛ- 4	Me = 0.657 Q <sub>1</sub> = 0.482 Q <sub>3</sub> = 0.857	Me= 0.523 Q <sub>1</sub> = 0.185 Q <sub>3</sub> = 0.761	Me= 0.675 Q <sub>1</sub> = 0.350 Q <sub>3</sub> = 0.938
Критерий Краскелла-Уоллеса	H = 9,046; df = 2; p = 0,011		
Критерий Манна - Уитни	Больные рожей и здоровые лица	U = 3401; Z = -1,857; p = 0, 063	
	Первичная рожа и рецидивирующая рожа	U = 613; Z = -2,462; p = 0, 014	

Таблица 5.

**Содержание ИЛ-17 А у больных рожей.**

Критерии	Больные первичной рожей (n = 60)	Больные рецидивирующей рожей (n = 30)	Здоровые лица (n = 90)
ИЛ- 17 А	Me = 4.537 Q <sub>1</sub> = 0.159 Q <sub>3</sub> = 7.780	Me= 5.560 Q <sub>1</sub> = 3.199 Q <sub>3</sub> = 6.739	Me = 3.419 Q <sub>1</sub> = 0.837 Q <sub>3</sub> = 6.671
Критерий Краскелла-Уоллеса	H = 8,455; df = 2, p = 0,015		
Критерий Манна - Уитни	Больные рожей и здоровые лица	U = 3037; Z = -2,899; p = 0,004	
	Первичная рожа и рецидивирующая рожа	U = 859; Z = -0,355; p = 0,722	

**Обсуждение.** Установлено, что у больных рожей наблюдается гиперпродукция провоспалительного ИЛ-17 А и гипопродукция противовоспалительного цитокина ИЛ-10 по сравнению со здоровыми лицами.

Мы рекомендуем читателям рассматривать наши результаты с осторожностью, принимая во внимание потенциальные недостатки дизайна исследования. Прежде всего, уровень цитокинов нами определялся у больных только в остром периоде заболевания. Определение содержания этих цитокинов не только в острый период, но и в период реконвалесценции, было бы более информативным, поскольку в литературных источниках [6, 26, 15, 16] описывается изменение содержания цитокинов в динамике заболевания. Отсутствие различий по содержанию ИЛ-1β, ИЛ-10, ИЛ-17 А у больных первичной и рецидивирующей рожей, возможно, было связано с малым объемом выборки, которая может ограничивать статистическую мощность исследования. Это еще один из недостатков нашего исследования.

Одним из достоинств нашего исследования является то, что исследование было проведено среди этнически однородной популяции-казахов. В дополнение к этому, это первое исследование случай-контроль с определением уровня ИЛ-17 А у больных рожей.

Наши данные не противоречат результатам исследований зарубежных авторов, в которых указывается, что для рожи характерен высокий уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО-α [6, 25, 15] и низкий уровень ИЛ-4 [16]. В период реконвалесценции концентрация провоспалительных цитокинов снижается и повышается уровень ИЛ-4. В нашем исследовании также были выявлены высокая концентрация ИЛ-1 бета, что, по-видимому, носит благоприятный характер, способствуя развитию адаптивного Th-1 (Т-хелперы I типа) клеточно-опосредованного иммунного ответа [5]. По мнению некоторых авторов [5], цитокиновый дисбаланс в виде низких концентраций провоспалительных цитокинов и высокого уровня ИЛ-4 при рецидивирующей

роже не позволяет сформировать адекватный иммунный ответ и поддерживает воспаление, создавая риск для развития рецидива заболевания [30]. В то же время, М.А. Жаров и соавт. [15] выявили, что уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ ) при рецидивирующей роже сохранялся высоким на протяжении всей болезни. Однако, выявленные нами статистически значимые различия по уровню ИЛ-4 в виде низких концентраций у больных рецидивирующей рожей, противоречат вышеуказанным мнениям [5, 30]. Но, следует отметить, что уровень данного цитокина у больных рожей значимо не отличалось от здоровых лиц. Следовательно, мы не можем предполагать, что уровень ИЛ-4 у наших больных может влиять на течение заболевания.

Согласно данным авторов [25], уровень ИЛ-10 в буллезном содержимом определялся в высоких концентрациях. В то время, как в нашем исследовании наблюдалась гипопродукция противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у больных рожей по сравнению с контрольной группой. Возможно, расхождения результатов связано с тем, что в нашем исследовании уровень этого цитокина определялся в плазме крови. Существует мнение, что в случае низкого уровня интерлейкина-10 поддерживается высокая концентрация провоспалительных цитокинов, что приводит к неблагоприятному течению заболевания [13].

При исследовании цитокинового статуса при хроническом тонзиллите, ассоциированным со *S. Pyogenes*, установлен высокий уровень ИЛ-17 А в слюне пациентов в период обострения, с последующим снижением в динамике. Однако его содержание в период реконвалесценции не снизилось до уровня здоровых лиц. Высокий локальный уровень ИЛ-17 А свидетельствует о том, что воспаление сохраняется [19]. Гиперпродукция ИЛ-17 А, выявленная у наших больных, возможно, свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания. В современной литературе, к сожалению, не имеется сведений об участии Т-хелперов 17 типа (Th 17) в патогенезе рожи.

Предполагают, что ведущую роль в патогенезе рожи играют клетки Т-хелперов 2

типа (Th-2), что и обуславливает характер клинической картины [5]. Высказано предположение о том, что в остром периоде рожи преобладает активность Th-2, а в период реконвалесценции отмечается преимущественно активность Т-хелперов (Th-1), что создает вероятность рецидивирования или хронизации заболевания [13].

Известно, что в большинстве случаев отношения между Th17 и Th2 имеют конкурентный характер: дифференцировка в направлении Th17 блокирует образование Th2, и наоборот, ИЛ-4 тормозит процессы дифференцировки Th17 [3]. В связи с этим, гиперпродукция ИЛ-17 А в остром периоде, возможно, может иметь положительный эффект, изменяя иммунный ответ с Th 2 на Th 17.

На основании полученных результатов можно предположить, что дисбаланс, проявляющийся разным уровнем цитокинов, возможно, влияет на развитие заболевания. Необходимо в дальнейших исследованиях определение данных цитокинов в динамике заболевания, а также при разных клинических формах заболевания. Определение уровней цитокинов при роже может помочь практическому врачу индивидуально подобрать лечение, что в будущем может значительно сократить рецидивирующие формы заболевания.

#### Литература:

1. Бала М. А., Рычнев В. Е., Третьякова Н. В. Информативность некоторых иммунологических тестов в прогнозировании рецидивов рожи // Врачебное дело. 1990. № 6. С.118-120.
2. Бедарева Т. Ю. Изменения цитокинового статуса в остром периоде клещевых нейроинфекций у детей // Бюллетень сибирской медицины. 2009. № 1. С.10-14.
3. Белозоров А. П. Т-хелперы-17 - новая субпопуляция эффекторных хелперных CD4+ лимфоцитов // Лабораторная диагностика. 2011. № 1. С. 57-64.
4. Бениова С. Н., Маркелова Е. В. Иммунокоррекция рецидивирующего течения псевдотуберкулеза у детей // Цитокины и воспаление. 2003. № 3. С. 13-17.
5. Бубнова Н. А., Симбирцев А. С., Шатиль М. А., Акинчиц Л. Г., Анохина И. Н. и др. Рожистое воспаление: современный

взгляд на проблему и принципы лечения // Вестник лимфологии. 2010. №. 4. С. 4–13.

6. *Витковский Ю. А., Емельянова А. Н.* Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия и содержание провоспалительных цитокинов у больных с буллезно-геморрагической формой рожи // Дальневосточный медицинский журнал. 2009. №. 2. С.23-25.

7. *Гржибовский А. М.* Типы данных, проверка распределения и описательная статистика // Экология человека. 2008. №. 1. С. 52-58.

8. *Гржибовский А. М.* Анализ количественных данных для двух независимых групп // Экология человека. 2008. №. 2. С. 54-61.

9. *Гржибовский А. М.* Анализ трех и более независимых групп количественных данных // Экология человека. 2008. №. 3. С. 50-58.

10. *Гржибовский А. М.* Выбор статистического критерия для проверки гипотез // Экология человека. 2008. №11. С. 48–57.

11. *Гржибовский А. М. Иванов С. В., Горбатова М. А.* Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении // Наука и Здоровоохранение. 2015. №. 4. С. 5-17.

12. *Емельянова А. Н., Витковский Ю. А.* Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия и содержание провоспалительных цитокинов у больных рожей // Сибирский медицинский журнал. 2012. №. 1. С. 57-59.

13. *Емельянов А. С., Емельянова А. Н., Витковский Ю. А.* Частота аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов IL-2 и IL-10 у больных гриппом А/Н1N1 // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2015. №1. С. 79-82.

14. *Еровиченков А. А., Лиенко А. Б.* Особенности современной клиники, диагностики и лечения рожи // Росс. мед. журнал. 2002. №. 6. С. 40-43.

15. *Жаров М. А., Горницина М. И.* Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных рожей // Современные наукоемкие технологии. 2006. №. 2. С. 89-90.

16. *Жукова Л. И.* Динамика содержания цитокинов сыворотки крови в оценке характера течения рожи // Клиническая лабораторная диагностика. 2010. №. 2. С. 39-42.

17. *Иванов В. В., Шипилов М. В.* Интерлейкин-10 и острые респираторные вирусные инфекции // Здоровье - основа человеческого потенциала-проблемы и пути их решения. 2011. №. 1. С. 101-106.

18. *Исаханова Т. А.* Системная энзимотерапия в комплексном лечении рожи. дис. ...канд.мед.наук. 2009. 125 с.

19. *Красницкая А. С., Боровская Н. А.* Иммунологические аспекты хронического тонзиллита, ассоциированного с вирус Эпштейн–Барра - инфекцией // Фундаментальные исследования. 2012. №. 4-2. С. 299-305.

20. *Маркелова Е. В., Костюшко А. В., Красников В. Е.* Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях // Тихоокеанский медицинский журнал. 2008. №3. С. 24-29.

21. *Мартынова Н. Н.* Клинико-патогенетическое значение провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительного интерлейкина-10 у больных сальмонеллезом и острым шигеллезом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва., 2007. 24 с.

22. *Нагоев Б. С., Архагов Ю. Ф., Сабанчиева Ж. Х.* Цитокиновый статус у больных с приобретенным токсоплазмозом // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №. 4. С. 224-226.

23. *Обухов А. В., Обухов А. А.* Обзор Новосибирского рынка медицинских лабораторно-диагностических тест-систем // Вестник новых медицинских технологий. 2013. №. 3. С. 164-167.

24. *Понежева Ж. Б.* Изучение концентрации цитокинов в сыворотке крови больных хроническими вирусными гепатитами В, С, В+ С // Успехи современного естествознания. 2004. №. 8. С. 61-62.

25. *Притулина Ю. Г.* Практическая значимость анализа цитокинового профиля при ряде инфекционных заболеваний // Актуальная инфектология. 2014. №.1. С. 40-44.

26. *Ратникова Л. И., Шип С. А.* Современные клинико-лабораторные и гендерные особенности рожи // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013. №. 3. С. 19-21.

27. *Симбирцев А. С.* Цитокины – новая система регуляции защитных реакций

организма // Цитокины и воспаление. 2002. №1. С. 9-17.

28. Тугуз А. Р. Ассоциация G197/197A аллелей гена провоспалительного цитокина IL-17A с низкокодифференцированной аденокарциномой при злокачественных новообразованиях женских репродуктивных органов в этнических группах населения Республики Адыгея // Вестник Адыгейского государственного университета. 2012. №3. С. 1-8.

29. Черкасов В. Л. Рожа. Л.: Издательство Медицина, 1986. С.198.

30. Чернышев О. Б., Петров А. В. Демьянов А. В. Иммуноterapia пациентов с рожистым воспалением в остром периоде заболевания // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2009. №. 4. С. 189-200.

31. Юрко Е. В. Характеристика цитокинового обмена у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС // Міжнародний медичний журнал. 2014. №. 20. С. 72-74.

32. Cho J. et al. IL-17 is essential for host defense against cutaneous *Staphylococcus aureus* infection in mice // The Journal of Clinical Investigation. 2010 Vol. 120(1). P. 1762–1773.

33. Inghammar M., Rasmussen M., Linder A. Recurrent erysipelas - risk factors and clinical presentation // BMC Infectious Diseases. 2014. Vol.14(1). P. 1-6.

34. Rjng P. et al. The IL-17F sequence variant is associated with susceptibility to tuberculosis // Gene. 2013. Vol. 515(1). P. 229–232.

35. Rolly S. et al. Association of interleukin-10 with hepatitis B virus (HBV) mediated disease progression in Indian population // The Indian journal of medical research. 2014. Vol. 139(5). P. 737 - 745.

36. Marie–Claude Sh. et al. Costimulatory signals can selectively modulate cytokine production by subsets of CD4+ T cells // The Journal of Immunology. 1995. Vol. 4(2). P. 1684-1690.

### References:

1. Bala M. A., Rychnev V. E., Tret'yakova N. V. Informativnost' nekotorykh immunologicheskikh testov v prognozirovaniі retsidivov rozhi [Informativity of some immunological tests in predicting of erysipelas recurrences]. *Vrachebnoe delo* [Medicine]. 1990. No 6. pp.118-120. [in Russian]

2. Bedareva T. Yu. Izmeneniya tsitokinovogo statusa v ostrom periode kleshchevykh neyroinfektsiy u detey [Changes in status cytokines in the acute period of tick neuroinfections at children]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of the Siberian medicine]. 2009. No 1. pp.10-14. [in Russian]

3. Belozorov A. P. T-khellery-17-novaya subpopulyatsiya effektivnykh khelpernykh CD4+ limfotsitov [T-helper17 — new subpopulation of effector helper CD4+ lymphocytes]. *Laboratorna diagnostika* [Laboratory diagnostics]. 2011. No. 1. pp. 57-64. [in Russian]

4. Beniova S. N., Markelova E. V. Immunokorreksiya retsidivuyushchego techeniya psevdotuberkuleza u detey [Immunocorrection for recurrent flow pseudotuberculosis in children]. *Tsitokiny i vospalenie* [Cytokines and inflammation]. 2003. No. 3. pp. 13-17. [in Russian]

5. Bubnova N. A., Simbirtsev A. S., Shatil' M. A., Akinchits L. G., Anokhina I. N., i dr. Rozhistoe vospalenie: sovremennyy vzglyad na problemu i printsipy lecheniya [Erysipelas: a modern view on the issue and the principles of treatment]. *Vestnik limfologii* [Herald of lymphology]. 2010. No. 4. pp. 4-13. [in Russian]

6. Vitkovskiy Yu. A., Emel'yanova A. N. Limfotsitarno-trombotsitarnaya adgeziya i sodержanie provospalitel'nykh tsitokinov u bol'nykh s bulleznno-gemorragicheskoy formoy rozhi [Lymfocyte platelet adhesion and pro-inflammatory cytokines content in patients with bullous and hemorrhagic form of erysipelas]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. [Far Eastern Medical Journal] 2009. No. 2. pp.23-25. [in Russian]

7. Grijbovski A. M. Tipy dannykh, proverka raspredeleniya i opisatel'naya statistika [Data types, control of distribution and descriptivq statistics]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008. No. 1. pp. 52-58. [in Russian]

8. Grijbovski A. M. Analiz kolichestvennykh dannykh dlya dvukh nezavisimyykh grupp [Analysis of quantitative data for two independent groups]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology] 2008. No 2. pp. 54-61. [in Russian]

9. Grijbovski A. M. Analiz trekh i bolee nezavisimyykh grupp kolichestvennykh dannykh [Analysis of three and more independent groups of quantitative data]. *Ekologiya cheloveka*

[Human Ecology] 2008. No. 3. pp. 50-58. [in Russian]

10. Grijbovski A. M. Vybór statisticheskogo kriteriya dlya proverki gipotez [Choosing a statistical test for hypothesis testing]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008. No.11. pp. 48-57. [in Russian]

11. Grijbovski A. M. Ivanov S. V., Gorbatoва M. A. Issledovaniya tipa «sluchay-kontrol'» v zdravookhraneniі [Case-control studies in health sciences]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015. No 4. pp. 5-17. [in Russian]

12. Emel'yanova A. N., Vitkovskiy Yu. A. Limfotsitarno-trombotsitarnaya adgeziya i sodержanie provospalitel'nykh tsitokinov u bol'nykh rozhey [Lymphocyte-platelet adhesion and proinflammatory cytokines contents in patients with erysipelas]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* [Siberian Medicine journal]. 2012. No. 1. pp.57-59. [in Russian]

13. Emel'yanov A. C., Emel'yanova A. N., Vitkovskiy Yu. A. Chastota alleley i genotipov polimorfnykh variantov genov IL-2 i IL-10 u bol'nykh grippom A/H1N1 [The genetic polymorphism of promoter gene IL 2 (T330G) and its influence on the maintenance of interleukin-2 in blood of patients with the erysipelas]. *ENI Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik* [Zabaikal medical herald]. 2015. No1. pp.79-82. [in Russian]

14. Erovichenkov A. A., Lienko A. B. Osobennosti sovremennoy kliniki, diagnostiki i lecheniya rozhi [Features of modern clinic and diagnostic of erysipelas]. *Ross. med. zhurnal*. [Russian medicine journal]. 2002. No 6. pp.40-43. [in Russian]

15. Zharov M. A., Gornitsina M. I. Soderzhanie provospalitel'nykh tsitokinov v syvorotke krovi bol'nykh rozhey [The content of proinflammatory cytokines in the serum of patients with erysipelas]. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii* [Modern high technologies] 2006. No. 2. pp.89-90. [in Russian]

16. Zhukova L. I. Dinamika sodержaniya tsitokinov syvorotki krovi v otsenke kharaktera techeniya rozhi [Dynamics content of blood serum cytokines in assessing the character of erysipelas]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical laboratory diagnostics]. 2010. No. 2. pp. 39-42. [in Russian]

17. Ivanov V. V., Shipilov M. V. Interleykin-10 i ostrye respiratornye virusnye infektsii

[Interleukin-10 and acute respiratory viral infections]. *Zdorov'e-osnova chelovecheskogo potentsiala-problemy i puti ikh resheniya* [Health - the basics of the human potential - problems and solutions]. 2011. No. 1. pp. 101-106. [in Russian]

18. Isakhanova T. A. Sistemnaya enzimoterapiya v kompleksnom lechenii rozhi (kand.diss) [Systemic enzyme therapy in the complex treatment erysipelas. Kand.diss]. 2009, 125 p.

19. Krasnitskaya A. S., Borovskaya N. A. Immunologicheskie aspekty khronicheskogo tonzillita, assotsirovannogo s virus Epshteyn – Barra - infektsiy [Immunological aspects of the chronic tonsillitis associated about the virus Epstein-Barra by the infection]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research] 2012. No. 4-2. pp. 299-305. [in Russian]

20. Markelova E. V., Kostyushko A. B., Krasnikov B. E. Patogeneticheskaya rol' narusheniy v sisteme tsitokinov pri infektsionno-vospalitel'nykh zabolevaniyakh [Pathogenetic role of the in cytokine system changes at infectious and inflammatory diseases]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal* [Pacific Medical Journal]. 2008. No 3. pp. 24-29. [in Russian]

21. Martynova N. N. *Kliniko-patogeneticheskoe znachenie provospalitel'nykh tsitokinov (IL-1 $\beta$ , IL-6 i FNO- $\alpha$ ) i protivovospalitel'nogo interleykina-10 u bol'nykh sal'monellezom i ostrym shigellezom (doct.diss)* [Clinical and pathogenetic significance of pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$ ) and anti-IL-10 in patients with acute salmonellosis and shigellosis. Doct.diss]. 2007, 24 p.

22. Nagoev B. S., Arkhagov Yu. F., Sabanchieva Zh. Kh. Tsitokinovyy status u bol'nykh s priobretennym toksoplazmozom [Cytokine status at patients with acquired toxoplasmosis]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Bulletin of new medical technologies]. 2011. No. 4. pp.224-226. [in Russian]

23. Obukhov A. V., Obukhov A. A. Obzor Novosibirskogo rynka meditsinskikh laboratorno-diagnosticheskikh test-sistem [Overview of the Novosibirsk market of medical diagnostic test systems]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Bulletin of new medical technologies] 2013. No 3. pp. 164-167. [in Russian]

24. Ponezheva Zh. B. Izuchenie kontsentratsii tsitokinov v syvorotke krovi bol'nykh

khronicheskimi virusnymi gepatitami B, C, B+ C [Study of cytokine concentrations in the serum of patients with chronic viral hepatitis B, C and B + C]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* [The successes of modern natural science]. 2004. No. 8. pp.61-62. [in Russian]

25. Pritulina Yu. G. Prakticheskaya znachimost' analiza tsitokinovogo profilya pri ryade infektsionnykh zabolevaniy [The practical significance of cytokine profile analysis of in a number of infectious diseases]. *Aktual'naya infektologiya* [Topical infectology]. 2014. No 1. pp. 40-44. [in Russian]

26. Ratnikova L. I., Ship S. A. Sovremennye kliniko-laboratornye i gendernye osobennosti rozhi [Current clinical, laboratory and gender features of erysipelas]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* [Epidemiology and infection diseases]. 2013. No. 3. pp.19-21. [in Russian]

27. Simbirtsev A. S. Tsitokiny – novaya sistema regulyatsii zashchitnykh reaktsiy organizma [Cytokines - a new system of regulation of defense reactions]. *Tsitokiny i vospalenie* [Cytokines and inflammation]. 2002. No. pp. 9-17. [in Russian]

28. Tuguz A. R. Assotsiatsiya G197/197A alleley gena provospalitel'nogo tsitokina IL-17A s nizkodifferentsirovannoy adenokartsinomoy pri zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh zhenskikh reproduktivnykh organov v etnicheskikh gruppakh naseleniya Respubliki Adygeya [Gene allele association G197/197A of pro-inflammatory cytokine IL-17A with the low-differentiated adenocarcinoma at malignant new growths of the female reproductive organs in ethnic groups of the population of the Adygeya Republic]. *Vestnik Adygeyskogo gosudarstvennogo universiteta* [The bulletin of the

Adyge state university]. 2012. No. 3. pp. 1-8. [in Russian]

29. Cherkasov V. L. *Rozha* [Erysipelas]. Leningrad, Publisher Medicine, 1986, 198 p.

30. Chernyshev O. B. Petrov A. V. Dem'yanov A.V. Immunoterapiya patsientov s rozhistym vospaleniem v ostrom periode zabolevaniya [Immunotherapy of patients with erysipelas at acute disease period]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta* [Bulletin of St. Petersburg State University]. 2009. No. 4. PP. 189-200. [in Russian]

31. Yurko E. V. Kharakteristika tsitokinovogo obmena u patsientov s ko-infektsiey VICH/KhGS [Characteristic of cytokine metabolism in patients with Hiv/HCV Co-infection]. *Mizhnarodniy medichniy zhurnal* [International Medical Journal]. 2014. No. 20. PP. 72-74. [in Russian]

32. Cho J. et ai. IL-17 is essential for host defense against cutaneous *Staphylococcus aureus* infection in mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2010, 1, pp 1762–1773.

33. Inghammar M., Rasmussen M., Linder A. Recurrent erysipelas - risk factors and clinical presentation. *BMC Infectious Diseases*. 2014, 1, pp.1-6.

34. Rjng P. et al. The IL-17F sequence variant is associated with susceptibility to tuberculosis. *Gene*. 2013, 1, pp. 229–232.

35. Rolly S. et al. Association of interleukin-10 with hepatitis B virus (HBV) mediated disease progression in Indian population. *The Indian journal of medical research*. 2014, 5, pp. 737-745.

36. Marie–Claude Sh. et al. Costimulatory signals can selectively modulate cytokine production by subsets of CD4+ T cells. *The Journal of Immunology*. 1995, 2, pp.1684-1690.

#### Контактная информация:

**Бекенова Назира Бекеновна** – PhD докторант 3 года обучения по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей.

**Почтовый адрес:** Восточно-Казахстанская область, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103., Государственный медицинский университет города Семей, кафедра неврологии, психиатрии и инфекционных болезней.

**E-mail:** nazira.bekenova@mail.ru

**Телефон:** +7 (7222)-35-34-85

УДК 616.36-002.2-092-575.174.015.3=512.122

## **ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL-10 НА ИСХОДЫ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ: ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ**

**М. Р. Масабаева<sup>1</sup>, Н. Е. Аукунов<sup>1</sup>, Д. Б. Бабенко<sup>2</sup>, И. С. Азизов<sup>2</sup>,  
С. Б. Маукаева<sup>1</sup>, А. З. Токаева<sup>1</sup>, М. О. Хамитова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Казахстан;

<sup>2</sup> Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда, Казахстан.

**Цель исследования.** Оценка влияния полиморфизма гена цитокина *IL10* (rs1800872) на развитие цирроза печени вирусной этиологии и хронического вирусного гепатита в казахской популяции.

**Материалы и методы.** Всего были обследованы 652 пациента. 90 человек с диагнозом цирроз печени вирусной этиологии (ЦП), 296 исследуемых с диагнозом хронический вирусный гепатит (ХВГ) В и/или С и 266 донора контрольной группы, не имеющие в анамнезе заболеваний печени (HBV и HCV-инфекции отрицательные). Полиморфизм *IL10* (rs1800872) генотипировали методом Real-time PCR.

**Результаты.** Частота встречаемости аллеля А значительно выше у больных циррозом печени (ОШ=1,56, 95% ДИ 1,11 – 2,19, p=0,01) и хроническим вирусным гепатитом (ОШ=1,44, 95% ДИ 1,14 – 1,82, p=0,002) по сравнению с контролем. Также частота встречаемости генотипа АА и АС также значительно выше у больных циррозом печени (ОШ=2,38, 95% ДИ 1,27 – 4,45, p=0,006) и хроническим вирусным гепатитом (ОШ=2,10, 95% ДИ 1,41 – 3,13, p<0,001) по сравнению с контролем. Таким образом, аллель А и генотип АА и АС связаны с возникновением хронических вирусных заболеваний печени в казахской популяции.

**Вывод.** Проведенное исследование показывает, что полиморфизм гена *IL10* rs1800872 играет важную роль в риске развития цирроза печени вирусной этиологии и хронического вирусного гепатита в казахской популяции.

**Ключевые слова:** полиморфизм гена *IL10* rs1800872, цирроз печени, хронический вирусный гепатит.

## **ASSESSMENT OF IMPACT OF GENE POLYMORPHISM IL-10 ON OUTCOMES OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS IN KAZAKH POPULATION: CASE-CONTROL STUDY**

**M. R. Massabayeva<sup>1</sup>, N. E. Aukenov<sup>1</sup>, D. B. Babenko<sup>2</sup>, I. S. Azizov<sup>2</sup>,  
S. B. Maukayeva<sup>1</sup>, A. Z. Tokayeva<sup>1</sup>, M. O. Khamitova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan;

<sup>2</sup> Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakhstan.

**Purpose** of the study is analysis of the polymorphism of cytokine gene *IL10* (rs1800872) in patients of Kazakh population with chronic viral hepatitis to assess the risk of liver cirrhosis.

*Эта работа была поддержана финансированием Министерства Образования и Науки Республики Казахстан Грант №3884/ГФ4.*

**Благодарность.** Мы выражаем глубокую признательность Лаборатории коллективного пользования Карагандинского государственного медицинского университета г. Караганда за оборудование, предоставленное для наших исследователей.

**Materials and methods.** In total, 652 people were studied. There were 90 patients with liver cirrhosis of viral etiology (LC), 296 people with chronic viral hepatitis (CVH) B and / or C and 266 donors of control group (absence of liver disease in anamnesis, HBV and HCV-negative). Polymorphism of IL10 (rs1800872) were genotyped by Real-time PCR.

**Results.** The frequency of allele A is significantly higher in patients with liver cirrhosis (OR = 1,56, 95% CI 1,11 – 2,19, p=0,01) and chronic viral hepatitis (OR = 1,44, 95% CI 1,14 – 1,82, p=0,002) in comparison with control group. The incidence of genotype AA and AC is also significantly higher in patients with liver cirrhosis (OR = 2,38, 95% CI 1,27 – 4,45, p=0,006) and chronic viral hepatitis (OR = 2,10, 95% CI 1,41 – 3,13, p <0,001) compared with control. Thus, the allele A and genotype AA and AC are associated with the development of chronic viral liver diseases in Kazakh population.

**Conclusion.** The study shows that IL-10 gene polymorphism rs1800872 plays an important role in the risk of developing of liver cirrhosis and chronic viral hepatitis in Kazakh population.

**Keywords:** gene polymorphism IL10 rs1800872, liver cirrhosis, chronic viral hepatitis.

## ҚАЗАҚ ПОПУЛЯЦИЯСЫНДАҒЫ СОЗЫЛМАЛЫ ВИРУСТЫ ГЕПАТИТТЕРДІҢ ШЕШІЛУІНЕ IL-10 ГЕН ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ ӘСЕРІН БАҒАЛАУ: ЖАҒДАЙДЫ-БАҚЫЛАУ ЗЕРТТЕУІ

М. Р. Масабаева<sup>1</sup>, Н. Е. Аукенов<sup>1</sup>, Д. Б. Бабенко<sup>2</sup>, И. С. Азизов<sup>2</sup>,  
С. Б. Маукаева<sup>1</sup>, А. З. Токаева<sup>1</sup>, М. О. Хамитова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті, Семей қ., Қазақстан

<sup>2</sup> Қарағанды Мемлекеттік медицина университеті, Қарағанды қ., Қазақстан

**Зерттеу мақсаты.** Қазақ популяциясындағы бауыр циррозы даму қауіпі бар созылмалы вирусты гепатиттермен науқастанған адамдарда *IL10* (rs1800872) цитокин генінің полиморфизмін бағалау.

**Материалдар мен әдістер.** Барлығы 652 науқастарды зерттедік. 90 адам вирусты этиологиялы бауыр циррозы диагнозымен (БЦ), 296 адам созылмалы вирусты гепатит В және/немесе вирусты гепатит С диагнозымен, 266 адам анамнезінде бауыр зақымдалуы жоқ (HBV және HCV-инфекциялары теріс) бақылау тобынан. *IL10* (rs1800872) полиморфизмін Real-time PCR әдісімен генотиптеу жүргіздік.

**Нәтижелері.** А аллелінің кездесуі бауыр циррозы (ШҚ=1,44, 95% СИ 1,14 – 1,82, p=0,002) және созылмалы вирусты гепатиттері (ШҚ=1,56, 95% СИ 1,11 – 2,19, p=0,01) бар адамдарда бақылау тобындағы адамдарға қарағанда біршама жоғары. Сонымен қатар AA және AC генотиптерінің кездесуі бауыр циррозы (ШҚ=2,38, 95% СИ 1,27 – 4,45, p=0,006) және созылмалы вирусты гепатиттері (ОШ=2,10, 95% ДИ 1,41 – 3,13, p<0,001) бар адамдарда бақылау тобындағы адамдарға қарағанда біршама жиі. Сонымен, А аллелі мен AA және AC генотиптері қазақ популяциясы арасында бауырдың созылмалы вирусты сырқаттары дамуымен байланысты.

**Қорытынды.** Өткізілген зерттеу *IL10* rs1800872 генінің полиморфизмі қазақ популяциясы арасында вирусты этиологиялы бауыр циррозы мен созылмалы вирусты гепатиттің дамуында маңызды рөл атқаратынын көрсетті.

**Негізгі сөздер:** *IL10* rs1800872 генінің полиморфизмі, бауыр циррозы, созылмалы вирусты гепатит.

*Эта работа была поддержана финансированием Министерства Образования и Науки Республики Казахстан Грант №3884/ГФ4.*

*Благодарность.* Мы выражаем глубокую признательность Лаборатории коллективного пользования Карагандинского государственного медицинского университета г. Караганда за оборудование, предоставленное для наших исследователей.

**Библиографическая ссылка:**

Масабаева М. Р., Ауkenов Н. Е., Бабенко Д. Б., Азизов И. С., Маукаева С. Б., Токаева А. З., Хамитова М. О. Оценка влияния полиморфизма гена IL-10 на исходы хронических вирусных гепатитов в казахской популяции: исследование случай-контроль // Наука и Здравоохранение. 2015. № 6. С. 67-76.

Massabayeva M. R., Aukenov N. E., Babenko D. B., Azizov I. S., Maukayeva S. B., Tokayeva A. Z., Khamitova M. O. Assessment of impact of gene polymorphism IL-10 on outcomes of chronic viral hepatitis in kazakh population: case-control study. *Nauka i Zdravooohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 6, pp. 67-76.

Масабаева М. Р., Ауkenов Н. Е., Бабенко Д. Б., Азизов И. С., Маукаева С. Б., Токаева А. З., Хамитова М. О. Қазақ популяциясындағы созылмалы вирусты гепатиттердің шешілуіне IL-10 ген полиморфизмінің әсерін бағалау: жағдайды-бақылау зерттеуі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 6. Б. 67-76.

**Введение**

Хронический вирусный гепатит (ХВГ) В или С, является глобальной проблемой здравоохранения. ХВГ в мире страдает приблизительно 500 миллионов человек [17], и в результате умирает около одного миллиона человек ежегодно [23], в основном за счет прогрессирования заболевания и исходов, таких как цирроз и рак печени [20].

За последние годы заболеваемость вирусными гепатитами в Казахстане имеет тенденцию к снижению, в основном за счет вакцинации против вирусного гепатита В, однако этот вопрос продолжает оставаться актуальной для здравоохранения страны [6,5,9].

На сегодняшний день успешно проводят терапию хронических вирусных гепатитов пегелированными интерферонами, что дает возможность вылечить большое количество больных [15]. Тем не менее, как показали исследования, что если учитывать широкий спектр противопоказаний для лечения пегелированными интерферонами, стоимость терапии, а так же невосприимчивость к противовирусной терапии определенного процента людей, представленные методы лечения не будут существенно снижать бремя болезни [13]. Для снижения риска развития осложнений у больных хроническими вирусными гепатитами важно улучшить показатели диагностики в группах высокого риска.

В последнее десятилетие отмечается повышение интереса к исследованию генетических факторов риска развития и прогрессирования заболеваний. К числу наиболее широко изучаемых генетических факторов относятся однонуклеотидные полиморфизмы, которые в ряде случаев

сопряжены с увеличением или уменьшением концентрации или активности продукта гена. Считается, что наличие однонуклеотидных замен является одним из факторов, определяющих индивидуальные особенности течения болезней, и их выявление может быть использовано для определения прогноза заболевания [8].

Интерлейкин 10 (IL10) играет важную роль в регуляции иммунного ответа, угнетает действие макрофагов и Th1-клеток и, соответственно, уменьшает цитотоксический ответ организма, а также способствует реализации биологических эффектов Th2-клеток, что обеспечивает развитие гуморальной составляющей иммунного ответа [11,10,1]. Отмечается увеличение концентрации IL10 при различных опухолях, при этом, высокая продукция IL10 ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и выраженной прогрессией опухолевого роста [16,12]. Так же на сегодняшний день имеются данные по поводу моделирующего действия гена цитокина интерлейкин-10 на фиброз печени, но в тоже время результаты остаются спорными [18,4].

По данным некоторых ученых выявлена взаимосвязь IL10 в положении - 592 с высокой частотой развития цирроза печени, и так же коррелирует со снижением синтеза интерлейкина-10 [21,25]. Хотя, по мнению других авторов, полиморфизм в положении - 592 промотора гена IL10 не связано с развитием цирроза печени в многовариантном анализе [26,4].

На сегодняшний день в литературе встречается противоречивые данные по изучаемой проблеме, подобные исследования не проводились в казахской популяции.

*Эта работа была поддержана финансированием Министерства Образования и Науки Республики Казахстан Грант №3884/ГФ4.*

**Благодарность.** Мы выражаем глубокую признательность Лаборатории коллективного пользования Карагандинского государственного медицинского университета г. Караганда за оборудование, предоставленное для наших исследований.

**Цель исследования:** Оценка влияния полиморфизма гена цитокина *IL10* (rs1800872) на развитие цирроза печени вирусной этиологии и хронического вирусного гепатита в казахской популяции.

**Материал и методы.** Всего были обследованы 652 пациента, казахи, проживающие в Восточно-Казахстанской области. 90 пациентов с диагнозом цирроз печени вирусной этиологии, 296 пациент с диагнозом хронический вирусный гепатит В и/или С, и 266 человек контрольной группы. Данное исследование отвечает требованиям Хельсинской декларации, Всемирной Медицинской Ассоциации [23] и одобрено этическим комитетом Государственного Медицинского Университета г. Семей. Все участники исследования были информированы о целях исследования и предстоящих процедурах, у всех было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Все обследуемые, контрольная и опытная группы, в возрасте от 18 до 70 лет. Больные, отобранные для исследования с хроническим вирусным гепатитом В и/или С, циррозом печени вирусной этиологии состояли на учете в Гепатологическом центре г. Семей. Подтверждение диагноза проводилось на основании иммуноферментного анализа (ИФА) для определения антител к вирусному гепатиту С и HBs антиген для определения вирусного гепатита В. ПЦР - тест на вирус гепатита В и С (качественный и количественный), эластометрия печени (для определения степени фиброза использовалась шкала Metavir) и биохимические анализы крови (АЛТ, АСТ, общий белок, общий билирубин). Отсутствие в контрольной группе хронических вирусных гепатитов проводилось на основании иммуноферментного анализа (ИФА) для определения антител к вирусному гепатиту С и HBs антиген для определения вирусного гепатита В, ПЦР - тест на вирус гепатита В и С (качественный) и биохимические анализы крови (АЛТ, АСТ, общий белок, общий билирубин).

Наборы для проведения генотипирования *IL10* (rs1800872), были разработаны РК РГП

*Эта работа была поддержана финансированием Министерства Образования и Науки Республики Казахстан Грант №3884/ГФ4.*

**Благодарность.** Мы выражаем глубокую признательность Лаборатории коллективного пользования Карагандинского государственного медицинского университета г. Караганда за оборудование, предоставленное для наших исследователей.

«Национальный центр биотехнологий» лаборатория органического синтеза, г. Астана. Генотипирование методом Real-time PCR проводилось на базе Лаборатории коллективного пользования КГМУ г. Караганда.

Для исследования использовалась периферическая кровь в пробирки с ЭДТА. Выделение геномной ДНК из крови проводилось при помощи наборов QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Germany) в соответствии с инструкцией изготовителя. Концентрация и частота ДНК были измерены при помощи Nanophotometer P330 (Implen), оптическая плотность при длинах волн 260 и 280 нм. Выделенную ДНК замораживали и хранили при температуре -20°C.

Генотипирование ДНК при помощи CFX96™ Real-Time PCR (Bio-Rad) и Rotor-Gene Q (Qiagen). Условия для амплификации Real-time PCR подбирали, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов. Программа амплификации включала предварительную денатурацию при 94°C в течение 3 минут, далее 50 циклов 94°C в течение 10 секунд и 58°C в течение 50 секунд.

Для исследования случай-контроль [3], сравнения частот генотипических распределений, между исследуемой и контрольной группами применялись критерий  $\chi^2$ . Для описания соотношения частот генотипов и аллелей генов использовали равновесие Харди-Вайнберга. Различия между выборками считались статистически достоверными при значении для  $p < 0,05$ . Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS для Windows, версии 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

### Результаты

У больных циррозом печени вирусной этиологии средний возраст составил  $49,70 \pm 9,65$  распределение жен./муж. 41/49 соответственно. У больных хроническими вирусными гепатитами, средний возраст  $41,99 \pm 13,19$ , из них 174 женщин и 122 мужчин. И у контрольной группы средний возраст составил  $42,39 \pm 13,28$  из них 175 женщин и 91 мужчин (таблица 1).

Таблица 1.

**Распределение больных циррозом печени вирусной этиологии, хроническими вирусными гепатитами В и С и контрольной группы по полу и возрасту.**

Распределение	Пациенты с циррозом печени вирусной этиологии (n=90)	Пациенты с хроническим вирусным гепатитом В/С (n=296)	Контрольная группа (здоровые лица) (n=266)
Пол (муж/жен)	49/41	122/174	91/175
Средний возраст	49,70±9,65	41,99±13,19	42,39±13,28
Хронический вирусный гепатит В	45	96	–
Хронический вирусный гепатит С	37	200	–
ХВГВ + ХВГС	8	-	

Анализ данных полиморфизма гена *IL10* rs1800872 в группах сравнения цирроз печени вирусной этиологии и контроль, хронический вирусный гепатит и контроль показан в таблице 2.

Частота встречаемости аллеля А в группе ЦП и контроль выше (ОШ=1,56, 95% ДИ 1,11 –

2,19, p=0,01) чем в группе ХВГ и контроль (ОШ=1,44, 95% ДИ 1,14 –1,82, p=0,002) и имеет статистически значимые отличия между заболеванием (ЦП и ХВГ) и здоровым контролем (таблица 2).

Таблица 2.

**Распределение генотипов, аллелей полиморфизма *IL10* rs1800872.**

**Сравнение цирроза печени, хронического вирусного гепатита и контрольной группы.**

	Цирроз печени (n=90)	Хронический вирусный гепатит В и С (n=296)	Контроль (здоровые лица) (n=266)	Сравнение ЦП и контроль		Сравнение ХВГ и контроль	
				p	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)
<b>Аллель</b>							
А	0,583	0,564	0,474	0,01	1,56 (1,11 – 2,19)	0,002	1,44 (1,14 – 1,82)
С	0,417	0,436	0,526		0,64 (0,46 – 0,90)		0,70 (0,55 – 0,88)
<b>Генотип</b>							
АА	29 (0,322)	89 (0,301)	67 (0,252)	0,02	1,41 (0,84 – 2,38)	0,001	1,28 (0,88 – 1,85)
АС	47 (0,522)	156 (0,527)	118 (0,444)		1,37 (0,85 – 2,21)		1,40 (1,00 – 1,95)
СС	14 (0,156)	51 (0,172)	81 (0,305)		0,42 (0,22 – 0,79)		0,48 (0,32 – 0,71)
АА+АС	0,844	0,828	0,695	0,006	2,38 (1,27 – 4,45)	<0,001	2,10 (1,41 – 3,13)

Частота встречаемости генотипа АА в сравнении ЦП и контроль (ОШ=1,41, 95% ДИ 0,84 – 2,38, p=0,02) и в группе ХВГ и контроль (ОШ=1,28, 95% ДИ 0,88 – 1,85, p=0,001) не имеет существенного отличия между собой.

Генотип АС у больных циррозом печени и у контрольной группы (ОШ=1,37, 95% ДИ 0,85 – 2,21, p=0,02) так же не имеет существенного отличия между собой. При сравнении хронического вирусного гепатита и

*Эта работа была поддержана финансированием Министерства Образования и Науки Республики Казахстан Грант №3884/ГФ4.*

**Благодарность.** Мы выражаем глубокую признательность Лаборатории коллективного пользования Карагандинского государственного медицинского университета г. Караганда за оборудование, предоставленное для наших исследователей.

контрольной группы (ОШ=1,40, 95% ДИ 1,00 – 1,95,  $p=0,001$ ) имеются статистически значимые различия. И генотип СС в первой группе (ОШ=0,42, 95% ДИ 0,22 – 0,79,  $p=0,02$ ) и во второй группе (ОШ=0,4, 95% ДИ 0,32 – 0,71,  $p=0,001$ ) не имеют существенных различий.

При объединении генотипов АА и АС, частота встречаемости в группе ЦП и контроль выше (ОШ=2,38, 95% ДИ 1,27 – 4,45,  $p=0,006$ ), чем в группе ХВГ и контроль (ОШ=2,10, 95% ДИ 1,41 – 3,13,  $p<0,001$ ), в обеих группах имеются статистически значимые отличия (таблица 2).

Анализ данных полиморфизма гена *IL10* rs1800872 в группах сравнения цирроз печени вирусной этиологии и хронический вирусный гепатит, цирроз печени + хронический вирусный гепатит и контроль показан в таблице 3.

Частота встречаемости аллель А (ОШ=1,08, 95% ДИ 0,77 – 1,52,  $p=0,65$ ) и

аллель С (ОШ=0,92, 95% ДИ 0,66 – 1,30,  $p=0,65$ ) в группе ЦП и ХВГ не имеет существенного отличия. При сравнении группы ЦП+ХВГ и контроль, аллель А (ОШ=1,46, 95% ДИ 1,17 – 1,83,  $p=0,0007$ ) имеет статистически значимые отличия, и аллель С (ОШ=0,68, 95% ДИ 0,55 – 0,85,  $p=0,0007$ ) не имеет существенных отличий (таблица 3).

Частота встречаемости генотипов АА (ОШ=1,11, 95% ДИ 0,67 – 1,84,  $p=0,89$ ), АС (ОШ=0,98, 95% ДИ 0,61 – 1,57,  $p=0,89$ ) и СС (ОШ=0,88, 95% ДИ 0,46 – 1,69,  $p=0,89$ ) при сравнении группы ЦП и контроль нет существенных различий.

В группе ЦП+ХВГ и контроль аллель АА (ОШ=1,31, 95% ДИ 0,92–1,86,  $p=0,0002$ ) не имеет отличий, АС (ОШ=1,39, 95% ДИ 1,02–1,90,  $p=0,0002$ ) имеются статистически значимые отличия и СС (ОШ=0,46, 95% ДИ 0,32–0,67,  $p=0,0002$ ) так же не имеет отличий (таблица 3).

Таблица 3.

### Распределение генотипов, аллелей полиморфизма *IL10* rs1800872.

#### Сравнение цирроза печени с хроническим вирусным гепатитом и цирроза печени + хронического вирусного гепатита с контрольной группы.

	Цирроз печени (n=90)	Хронический вирусный гепатит В и С (n=296)	Контроль (здоровые лица) (n=266)	Сравнение ЦП и ХВГ		Сравнение ЦП+ХВГ и контроль	
				p	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)
<b>Аллель</b>							
А	0,583	0,564	0,474	0,65	1,08 (0,77 – 1,52)	0,0007	1,46 (1,17 – 1,83)
С	0,417	0,436	0,526		0,92 (0,66 – 1,30)		0,68 (0,55 – 0,85)
<b>Генотип</b>							
АА	29 (0,322)	89 (0,301)	67 (0,252)	0,89	1,11 (0,67 – 1,84)	0,0002	1,31 (0,92 – 1,86)
АС	47 (0,522)	156 (0,527)	118 (0,444)		0,98 (0,61 – 1,57)		1,39 (1,02 – 1,90)
СС	14 (0,156)	51 (0,172)	81 (0,305)		0,88 (0,46 – 1,69)		0,46 (0,32 – 0,67)

### Обсуждение

Настоящее исследование направлено на анализ полиморфизма гена *IL10* (rs1800872) для оценки риска развития цирроза печени в казахской популяции.

Генотипирование rs1800872, расположенного в положении -592 промотора гена *IL10*, показало статистически значимые различия у больных хроническими вирусными гепатитами и циррозом печени вирусной этиологии в

*Эта работа была поддержана финансированием Министерства Образования и Науки Республики Казахстан Грант №3884/ГФ4.*

**Благодарность.** Мы выражаем глубокую признательность Лаборатории коллективного пользования Карагандинского государственного медицинского университета г. Караганда за оборудование, предоставленное для наших исследователей.

сравнении с контрольной группой. Аллель А, и объединение генотипов АА+АС *IL10* rs1800872, встречается чаще у больных ЦП и ХВГ, чем у контрольной группы и наоборот, аллель С встречается чаще, и генотипы АА+АС реже у здоровых лиц. Исходя из этого, мы можем предполагать, что аллель А и генотип АА+АС ассоциированы с хроническими вирусными гепатитами и повышают риск развития цирроза печени вирусной этиологии. Аллель С и генотип СС в свою очередь снижает риск хронизации вирусных заболеваний печени.

Полиморфизм гена интерлейкин-10, в положении -592, по данным исследователей регулирует воспалительную реакцию в организме и моделирует фиброгенез печени [18,22]. У авторов Yee L. J. et al., при исследовании гена *IL10* rs1800872, генотип АС связан с высокой частотой развития цирроза печени [24]. Ряд авторов считают, что *IL10* -592 влияет на репликацию вируса гепатита С или иммунную систему хозяина, что в свою очередь влияет на результаты лечения [14]. Так же доказано, что rs1800872 имеет большое значение в определении начальной реакции хронического вирусного гепатита В на лечение пегелированными интерферонами [22].

В мета-анализе проведенном в 2015 году Ren H et al. подтверждает что, полиморфизм гена *IL10* в положении -819 С/Т связан с хроническим вирусным гепатитом В, а так же гаплотипы в положении -1082А/А; -819С/Т; -592А/С связаны с прогрессированием хронических вирусных гепатитов в Азии [19].

Таким образом, анализ литературных источников свидетельствует о том, что полиморфизм гена *IL10* аллель А ассоциирована с хроническими воспалительными заболеваниями. В свою очередь это подтверждает нашу теорию ассоциации аллеля А и генотипа АА+АС с хроническими вирусными гепатитами и риском развития цирроза печени вирусной этиологии в казахской популяции.

**Вывод.** Оценка влияния полиморфизма гена цитокина *IL10* (rs1800872) на развитие цирроза печени вирусной этиологии и

хронического вирусного гепатита в казахской популяции показала, что аллель А и генотип АА+АС ассоциирован с хроническими вирусными гепатитами и риском развития цирроза печени вирусной этиологии в казахской популяции.

#### **Литература:**

1. Арсентьева Н. А., Семенов А. В., Тотолян А. А. Роль полиморфизма генов цитокинов при вирусном гепатите С // Инфекция и иммунитет. 2012. Т. 2. №. 4. С. 687-698.
2. Бодиенкова Г. М., Титова Ж. В. Роль полиморфизма и экспрессии отдельных генов цитокинов в формировании патологии (Обзор) // Успехи современного естествознания. 2015. №. 1. С. 4.
3. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении // Наука и Здоровоохранение. 2015. № 4. С. 5-17.
4. Емельянова А. Н., Витковский Ю. А. Генетический полиморфизм *IL-10* и *CRP* у больных с циррозом печени вирусной этиологии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013. №4. С. 39-41.
5. Масабаева М. Р.; Аукенов Н. Е. и др. Молекулярно-генетические механизмы развития осложнений хронических вирусных гепатитов В и С (Обзор литературы) // Наука и здравоохранение. 2014. № 1. С. 11-14.
6. Сегизбаева А. К., Шаймерденов С. А., Рахметова В. С. Организация медицинской помощи больным с вирусными гепатитами в Гепатологическом центре Астаны // Клиническая медицина Казахстана. 2013. №1 (27). С.9-10.
7. Руднева Е. Хельсинская декларация этических принципов: версия 2008г. // Український медичний часопис. 2009. №. 1. С. 69.
8. Самоходская Л. М. и др. Прогностическое значение комбинации аллельных вариантов генов цитокинов и гемохроматоза у больных хроническим гепатитом С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. Т. 17. №. 2. С. 50-56.

*Эта работа была поддержана финансированием Министерства Образования и Науки Республики Казахстан Грант №3884/ГФ4.*

*Благодарность.* Мы выражаем глубокую признательность Лаборатории коллективного пользования Карагандинского государственного медицинского университета г. Караганда за оборудование, предоставленное для наших исследователей.

9. Шайзадина Ф. М. и др. Эпидемиологическая ситуация вирусных гепатитов в небольшом городе центрального Казахстана // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. №.8. С. 3.

10. Akdis C. A., Akdis M. Mechanisms of immune tolerance to allergens: role of IL-10 and Tregs // J Clin Invest. 2014. T. 124. №. 11. P. 4678-80.

11. Fu C. et al.  $\beta$ -Catenin in dendritic cells exerts opposite functions in cross-priming and maintenance of CD8+ T cells through regulation of IL-10 // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2015. №. 9. P. 2823-2828.

12. Gerger A. et al. Association of interleukin-10 gene variation with breast cancer prognosis // Breast cancer research and treatment. 2010. T. 119. №.3. P. 701-705.

13. Hatzakis A. et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm—volume 2 // Journal of viral hepatitis. 2015. T. 22. №. s1. P. 26-45.

14. Imran M., Manzoor S., Ashraf J., Khalid M., Tariq M., Khaliq H. M., & Azam S. Role of viral and host factors in interferon based therapy of hepatitis C virus infection // Virol J. 2013. T. 10. P. 299.

15. Jacobson I. M., Gordon S. C., Kowdley K. V., Yoshida E. M., Rodriguez-Torres M., Sulkowski M. S. et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options // N Engl J Med. 2013. P. 77.

16. Langsenlehner U. et al. Interleukin-10 promoter polymorphism is associated with decreased breast cancer risk // Breast cancer research and treatment. 2005. T. 90. №. 2. P. 113-115.

17. Locarnini S. et al. Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs // Journal of hepatology. 2015. T. 62. №. 1. P. 76-86.

18. Nelson D. R. et al. Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot trial of interferon nonresponders // Gastroenterology. 2000. T. 118. №. 4. P. 655-660.

19. Ren H., Zhang T. T., Hu W. L. A-819 C/T polymorphism in the interleukin-10 promoter is

associated with persistent HBV infection, but-1082 A/G and-592A/C polymorphisms are not: a meta-analysis // Archives of virology. 2015. T. 160. №. 3. P. 747-756.

20. Sweeney L. et al. Informing the design of a national screening and treatment programme for chronic viral hepatitis in primary care: qualitative study of at-risk immigrant communities and healthcare professionals // BMC health services research. 2015. T. 15. №. 1. P. 97.

21. Thompson K. et al. Interleukin-10 expression and function in experimental murine liver inflammation and fibrosis // Hepatology. 1998. T. 28. №. 6. P. 1597-1606.

22. Wang S., Huang D., Sun S., Ma W., & Zhen Q. Interleukin-10 promoter polymorphism predicts initial response of chronic hepatitis B to interferon alpha // Virology journal. 2011. T. 8. №. 28. P. 422.

23. World Health Organization et al. The Third Hepatitis B Expert Resource Panel Consultation, 12-13 January 2015, Seoul, Republic of Korea: report. – Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific, 2015.

24. Yee L. J. et al. Interleukin 10 polymorphisms as predictors of sustained response in antiviral therapy for chronic hepatitis C infection // Hepatology. 2001. T. 33. №. 3. P. 708-712.

25. Yuan J. M. et al. Genetic polymorphisms of epidermal growth factor in relation to risk of hepatocellular carcinoma: two case-control studies // BMC gastroenterology. 2013. №. 1. P. 32.

26. Zhao Q. et al. Epigenetic modifications in hepatic stellate cells contribute to liver fibrosis // The Tohoku journal of experimental medicine. 2013. T. 229. №. 1. P. 35-43.

### References:

1. Arsent'eva N. A., Semenov A. V., Totolyan A. A. Rol' polimorfizma genov tsitokinov pri virusnom gepatite C [Role polymorphism of genes cytokine at viral hepatitis C]. Infektsiya i immunitet [Infection and immunology]. 2012, 4, pp. 687-698.

2. Bodienkova G. M., Titova Zh. V. Rol' polimorfizma i ekspressii otdel'nykh genov tsitokinov v formirovanii patologii (Obzor) [The role of polymorphism and expression of separate genes cytokine in formation of pathology

*Эта работа была поддержана финансированием Министерства Образования и Науки Республики Казахстан Грант №3884/ГФ4.*

*Благодарность. Мы выражаем глубокую признательность Лаборатории коллективного пользования Карагандинского государственного медицинского университета г. Караганда за оборудование, предоставленное для наших исследователей.*

(Review)]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Achievements of modern natural sciences]. 2015, 1, pp. 4.

3. Grzhibovskii A. M., Ivanov S. V., Gorbatova M. A. Issledovaniya tipa «sluchai-kontrol'» v zdravookhraneni [Case-control researches in health care]. Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2015, 4, pp. 5-17. [in Kazakhstan]

4. Emel'yanova A. N., Vitkovskii Yu. A. Geneticheskii polimorfizm IL-10 i CRP u bol'nykh s tsirrozm pecheni virusnoi etiologii [Genetic polymorphism of IL-10 and CRP at patients with cirrhosis of a virus etiology]. Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk) [The Siberian medical journal (Irkutsk)]. 2013, 4, pp. 39-41.

5. Masabaeva M. R.; Aukenov N. E. et al. Molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy razvitiya oslozhnenii khronicheskikh virusnykh gepatitov B i C (Obzor literatury) [Molecular genetic mechanisms of developing complications of chronic viral hepatitis B and C (Literature review)]. Nauka i zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2014, 1, pp. 11-14. [in Kazakhstan]

6. Segizbaeva A. K., Shaimerdenov S. A., Rakhmetova V. S. Organizatsiya meditsinskoi pomoshchi bol'nym s virusnymi gepatitami v Gepatologicheskom tsentre Astany [The organization of medical care by the patient with viral hepatitis in the Hepatology center of Astana]. Klinicheskaya meditsina Kazakhstana [Clinical medicine of Kazakhstan]. 2013, 1, pp.9-10.

7. Rudneva E. Khel'sinskaya deklaratsiya eticheskikh printsipov: versiya 2008 g [Helsinki declaration of ethical principles: version of 2008]. Ukraïnskii medichnii chasopis [Ukrainian medical magazine]. 2009, 1, pp. 69.

8. Samokhodskaya L. M. et al. Prognosticheskoe znachenie kombinatsii allel'nykh variantov genov tsitokinov i gemokhromatoza u bol'nykh khronicheskim gepatitom C [Predictive value of a combination of allelic options of genes of cytokine and hemochromatosis at patients with chronic hepatitis C]. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [The Russian journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology]. 2007, 2, pp. 50-56.

9. Shaizadina F. M. et al. Epidemiologicheskaya situatsiya virusnykh

gepatitov v nebol'shom gorode tsentral'nogo Kazakhstana [Epidemiological situation of viral hepatitis in the small city of the central Kazakhstan]. Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovani [International journal of applied and basic researches.]. 2013, 8, pp. 3.

10. Akdis C. A., Akdis M. Mechanisms of immune tolerance to allergens: role of IL-10 and Tregs. J Clin Invest. 2014, 11, pp. 4678-80.

11. Fu C. et al.  $\beta$ -Catenin in dendritic cells exerts opposite functions in cross-priming and maintenance of CD8+ T cells through regulation of IL-10. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2015, 9, pp. 2823-2828.

12. Gerger A. et al. Association of interleukin-10 gene variation with breast cancer prognosis. Breast cancer research and treatment. 2010, 3, pp. 701-705.

13. Hatzakis A. et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm—volume 2. Journal of viral hepatitis. 2015, s1, pp. 26-45.

14. Imran M., Manzoor S., Ashraf J., Khalid M., Tariq M., Khaliq H. M., & Azam S. Role of viral and host factors in interferon based therapy of hepatitis C virus infection. Virol J. 2013, 10, pp. 299.

15. Jacobson I. M., Gordon S. C., Kowdley K.V., Yoshida E. M., Rodriguez-Torres M., Sulkowski M. S. et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med. 2013. pp. 77.

16. Langsenlehner U. et al. Interleukin-10 promoter polymorphism is associated with decreased breast cancer risk. Breast cancer research and treatment. 2005, 2, pp. 113-115.

17. Locarnini S. et al. Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs. Journal of hepatology. 2015, 1, pp. 76-86.

18. Nelson D. R. et al. Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot trial of interferon nonresponders. Gastroenterology. 2000, 4, pp. 655-660.

19. Ren H., Zhang T. T., Hu W. L. A-819 C/T polymorphism in the interleukin-10 promoter is associated with persistent HBV infection, but-

*Эта работа была поддержана финансированием Министерства Образования и Науки Республики Казахстан Грант №3884/ГФ4.*

**Благодарность.** Мы выражаем глубокую признательность Лаборатории коллективного пользования Карагандинского государственного медицинского университета г. Караганда за оборудование, предоставленное для наших исследователей.

1082 A/G and-592A/C polymorphisms are not: a meta-analysis. Archives of virology. 2015, 3, pp. 747-756.

20.Sweeney L. et al. Informing the design of a national screening and treatment programme for chronic viral hepatitis in primary care: qualitative study of at-risk immigrant communities and healthcare professionals. BMC health services research. 2015, 1, pp. 97.

21.Thompson K. et al. Interleukin-10 expression and function in experimental murine liver inflammation and fibrosis. Hepatology. 1998, 6, pp. 1597-1606.

22.Wang, S., Huang, D., Sun, S., Ma, W., & Zhen, Q. Interleukin-10 promoter polymorphism predicts initial response of chronic hepatitis B to interferon alpha. Virology journal. 2011, 28, pp. 422.

23.World Health Organization et al. The Third Hepatitis B Expert Resource Panel Consultation, 12-13 January 2015, Seoul, Republic of Korea: report. – Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific, 2015.

24.Yee L. J. et al. Interleukin 10 polymorphisms as predictors of sustained response in antiviral therapy for chronic hepatitis C infection. Hepatology. 2001, 3, pp. 708-712.

25.Yuan J. M. et al. Genetic polymorphisms of epidermal growth factor in relation to risk of hepatocellular carcinoma: two case-control studies. BMC gastroenterology. 2013, 1, pp. 32.

26.Zhao Q. et al. Epigenetic modifications in hepatic stellate cells contribute to liver fibrosis. The Tohoku journal of experimental medicine. 2013, 1, pp. 35-43.

#### **Контактная информация:**

**Масабаева Меруерт Равильевна** – докторант PhD, Государственного медицинского университета города Семей, Казахстан.

**Почтовый адрес:** Восточно-Казахстанская область, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103., Государственный медицинский университет города Семей

**E-mail:** meruert-m@mail.ru

**Тел.** 87007770230

*Эта работа была поддержана финансированием Министерства Образования и Науки Республики Казахстан Грант №3884/ГФ4.*

***Благодарность.** Мы выражаем глубокую признательность Лаборатории коллективного пользования Карагандинского государственного медицинского университета г. Караганда за оборудование, предоставленное для наших исследователей.*

УДК 616.013

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ТИПИРОВАНИЯ E.COLI - MLST И СЕРОТИПИРОВАНИЯ

Д. Б. Бабенко<sup>1</sup>, А. А. Турмухамбетова<sup>1</sup>, Н. Е. Ауенов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда, Казахстан;

<sup>2</sup>Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Казахстан.

**Актуальность и цель:** Методы субвидового типирования позволяют проводить анализ генетического родства (клональности) между штаммами микроорганизмов одного вида и установить возможную эпидемиологическую связь между источниками инфицирования, факторами передачи возбудителя. Определение и сравнение результатов серологического и мультилокусного секвенирования типирований на основе полногеномных данных E.coli.

**Материал и методы исследования:** Определение серологических вариантов и МЛСТ типов E.coli проводилось на основе полногеномных данных с использованием веб ресурса центра геномной эпидемиологии ([www.genomicepidemiology.org](http://www.genomicepidemiology.org)). Разрешающая способность, а также согласованность результатов проводилась на основании Rand и adj.Wallace индексов.

**Результаты и обсуждения:** Исследование, проведенное на основе полногеномных данных E.coli с определением МЛСТ и серотипов продемонстрировало разрешающую способность на уровне (95-96%). Конкордантность между результатами, полученными двумя методами, составило 83,9% (95% ДИ 80,2-86,5). Предсказательная способность для МЛСТ на основе O:H генотипов 76%, для серотипов используя данные МЛСТ составило 92,2%

**Вывод:** При схожей разрешающей способности серотипирования и МЛСТ (95-96%), согласованность результатов в целом составило 84%. При этом, в отношении одних сиквент типов наблюдается однозначное соответствие серотипов, в тоже время как для других МЛСТ типов характерна неоднородная картина серотипов.

**Ключевые слова:** Конкордантность, дискриминирующая способность, серотипирование, МЛСТ.

## COMPARATIVE EVALUATION OF TYPING METHODS FOR E.COLI - MLST AND SEROTYPING

D. B. Babenko<sup>1</sup>, A. A. Turmukhambetova<sup>1</sup>, N. Ye. Aukenov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakstan;

<sup>2</sup> Semey State Medical University, Semey, Kazakstan.

**Background and Objectives:** Subspecies typing methods allow to carry out of genetic relationship (clonality) analysis between strains within species and to establish a possible epidemiological link between the source of infection, the factors of transmission. Identify and compare the results of serological and multilocus sequencing typing data based on E.coli genomes.

**Material and methods:** Determination of serotypes and MLST types of E.coli have been done based on genome-wide data using a web resource Center of Genomic Epidemiology ([www.genomicepidemiology.org](http://www.genomicepidemiology.org)). Discriminatory power and concordance of the results was calculated using Rand and adj.Wallace indices.

**Results and Discussion:** Research based on the genome-wide data E.coli with determination MLST and serotypes demonstrated the same level of discriminating ability (95-96%). Concordance between the results obtained by the two methods was 83.9% (95% CI 80,2-86,5). The predictive ability for the MLST-based O:H serotypes was 76%, for serotypes using MLST data was 92.2%

**Conclusion:** While resolution power of serotyping and MLST analysis were at same level (95-96%), the concordance of the results was was 84%. There was very good conformity between some MLST types and serotypes, at the same time, other MLST types were characterized with different serotypes.

**Keywords:** MLST, serotypes, discriminatory power, concordance.

## **E.COLI - MLST ТИПТЕУ ЖӘНЕ СЕРОТИПТЕУ ӘДІСТЕРІН САЛЫСТЫРМАЛЫ БАҒАЛАУ**

**Д. Б. Бабенко<sup>1</sup>, А. А. Турмухамбетова<sup>1</sup>, Н. Е. Ауқенов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Қарағанды Мемлекеттік медицина университеті, Қарағанды қ., Қазақстан;

<sup>2</sup> Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті, Семей қ., Қазақстан.

**Маңыздылығы және мақсаты:** субвидтік типировалдық әдіспен бір түрде микроорганизмдер штаммалар арасында және індет жұқтыру көзі мүмкін болатын эпидемиологиялық байланысты енгізу, қоздырғыштын таралу факторлары генетикалық тұқымдастықты талдау. Серологиялық және мультилокустық секвенировалдық типировалды полногендық деректерін E.coli анықтау және қортындысын салыстыру.

**Зеттреу әдістер және материал:** Генді эпидемиологиялық ([www.genomicpidemiology.org](http://www.genomicpidemiology.org)) орталық қорын қолдану негізінде толық гендік деректер және МЛСТ түрлері E.coli серологиялық нұсқаны анықтау өткізілді.

Rand және adj.Wallace индекстерінің негізінде рұқсат етілген және сонымен бірге келісімді нәтижелер өткізілді.

**Нәтижелер және сараптау:** толық гендік E.coli негізді деректері МЛСТ және серотиптер (95-96%) мөлшерінде зерттеу өткізілген. Конкордантық екі талдаудың арасындағы алынған нәтиже 83,9% (95% ДИ 80,2-86,5) байқалды. МЛСТ үшін алдын ала зейіндеу O:H генотиптер негізінде 76 % , серотиптерге МЛСТ деректерін қолданғанда 92,2% құрады.

**Тұжырым:** ұқсас рұқсат берілген серотивтік және МЛСТ (95-96%) келісімді нәтижелер толық 84% құрады. Содан бір сиквенсті үлгілері қатынастарының бір қалыпты серотивтер сәйкестегі байқалады, сол кезде басқа МЛСТ типтерінен біркелкі серотивтердің суреті мінезделген.

**Түйінді сөздер:** бағыттастық, кемсітуші қабілетілік, серотивтер, МЛСТ.

### **Библиографическая ссылка:**

Бабенко Д. Б., Турмухамбетова А. А., Ауқенов Н. Е. Сравнительная оценка методов типирования E.coli - MLST и серотипирования // Наука и Здравоохранение. 2015. № 6. С. 77-82.

Babenco D. B., Turmukhambetova A. A., Aukenov N. Ye. Comparative evaluation of typing methods for E.coli - MLST and serotyping. *Nauka i Zdravooxranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 6, pp. 77-82.

Бабенко Д. Б., Турмухамбетова А. А., Ауқенов Н. Е. E.coli - MLST типтеу және серотиптеу әдістерін салыстырмалы бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 6. Б. 77-82.

**Актуальность.** Бактерии вида *Escherichia coli* являются доминирующими представителями непатогенной факультативной флорой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека [14]. Однако встречаются штаммы E.coli с определенным набором факторов патогенности (токсины, колицины, гемолизины и другие) которые способны вызывать широкий спектр заболеваний в организме человека, поражая не только пищеварительную, но и моче-половую, сердечно-сосудистую и нервную системы [2, 9]. Данные крупного

многоцентрового исследования (Global Enteric Multi-Center Study (GEMS)) показали ведущую роль энтеротоксигенной кишечной палочки в развитии тяжелой формы диареи у детей [10]. Более того энтеропатогенные и некоторые штаммы энтеротоксигенных E.coli ассоциированы с повышенным уровнем летальности, что указывает на значимую роль кишечной палочки в развитии диарейных заболеваний на глобальном уровне [3]. Факторы патогенности, механизмы колонизации, клиническая симптоматика, степень и

тяжесть диарейных заболеваний могут отличаться, иллюстрируя разнообразие *E.coli*.

В зависимости от сочетания типов антигенов - O-Аг (термостабильный соматический), H-Аг (термолабильный жгутиковый), кишечные палочки дифференцируются на серологические типы (серовары) [14]. Классическое серотипирование основано на модифицированной реакции агглютинации Kauffman с использованием антисывороток [4]. О антиген являясь частью липополисахарида внешней мембраны грам-негативных бактерий выполняет роль мишени как для иммунной системы, так и для бактериофагов. На современном этапе серотипирование можно проводить с использованием молекулярно-генетического подхода, когда с помощью ПЦР проводится детекция генов, вовлеченных в биосинтез O-Аг (например, *wzx* и/или *wzy* генов) и H-Аг (*flhC* ген) [4, 20]. На данный момент известны более 190 вариантов O-Аг [19] и 53 H-Аг [20], однако лишь небольшое количество сероваров ассоциированы с заболеваниями человека. В отношении некоторых серологических вариантов (например, STEC O157: H7), серотипирование является информативным, но бывают случаи, когда наблюдается кросс-реактивность между антигенами или неспособность определить серотип в отношении некоторых сероваров. Тем не менее, было показано [21] что серотипирование на основе антигенов кишечной палочки является полезным методом детекции патогенных штаммов *E.coli* в клинических образцах, в продуктах питания и штаммов выделенные с окружающей среды.

Метод мультилокусное секвенирование типирование (МЛСТ) стал общепринятым методом субвидового типирования патогенных штаммов *Escherichia coli* [1, 8, 11, 15, 16, 18]. Принцип МЛСТ основан на секвенировании внутренних фрагментов выбранных генов (как правило в качестве мишени секвенирования используют гены домашнего хозяйства), аллели которых используют в качестве единиц измерения при сравнении и поэтому данный метод не имеет недостатков характерных фингерпринт методов (ERIC PCR, PFGE и др.) [13]. Внутренние фрагменты генов секвенируются, и для уникальных генетических последовательностей присваивается уникаль-

ный номер аллеля. В итоге, для каждого штамма *E.coli* при МЛСТ анализе формируется аллельный (цифровой) профиль по 7-8 генам, в зависимости от схемы МЛСТ типирования. Портативность и воспроизводимость МЛСТ анализа позволяет легко сравнивать полученные MLST типы между лабораториями [5, 12]. Более того, цифровая кодировка MLST данных позволило создать глобальную базу данных с веб интерфейсом ([www.mlst.warwick.ac.uk/mlst/dbs/Ecoli](http://www.mlst.warwick.ac.uk/mlst/dbs/Ecoli)), что внесло большой вклад в понимание глобальной эпидемиологии «успешных» клонов.

**Цель работы:** определение серотипов и МЛСТ типов на основе полногеномных данных *E.coli*, а также количественно оценить дискриминирующую способность и конкордантность результатов полученные для МЛСТ и серотипированием.

#### **Материал и методы исследования:**

3496 геномов *E.coli*, включая завершённые и опубликованные, а также в виде контигов/скаффолдов были получены из публичной базы данных GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome>). Определение MLST типа, а также сероваров *E.coli* на основе полногеномных данных проводилось с использованием веб ресурса центра геномной эпидемиологии (<http://www.genomicpidemiology.org/>).

Индекс Симпсона (Simpson's index) [17] использовался для оценки дискриминирующей способности методов типирования. Конкордантность результатов серотипирования и мультилокусное секвенирование типирование оценивалась с помощью Wallace коэффициента [7].

Кластеризация MLST типов с целью определения клональных комплексов проводилась с использованием алгоритма eBURST [6]. MLST типы которые отличаются всего на 1 аллель из 7 формировали клональный комплекс.

#### **Результаты и обсуждения**

В результате МЛСТ анализа на основе 3496 геномов кишечной палочки сиквенс типы были успешно определены в 82,5% случаев. Для серотипирования на основе O- и H-антигенов процент определения серотипов

составил 68,2%. МЛСТ анализ определил 341 уникальных типов в то время как для серотипирования уникальных О:Н типов было

392 из 2003. Наиболее 10 часто встречающихся МЛСТ и серотипов представлены в таблице 1.

Таблица 1.

#### Частота МЛСТ и серотипов определенные на основе геномных данных E.coli.

МЛСТ тип	количество изолятов	% изолятов	Серотипы	количество изолятов	% изолятов
11	345	17,2	O157:H7	347	17,3
10	139	6,9	O17:H18	99	4,9
73	139	6,9	O6:H1	91	4,5
95	120	6	O1:H7	62	3,1
69	98	4,9	O104:H4	54	2,7
678	55	2,7	O111:H8	51	2,5
16	50	2,5	O16:H48	51	2,5
12	32	1,6	O6:H16	35	1,7
17	30	1,5	O8:H9	33	1,6
328	20	1	O4:H5	31	1,5

Анализ на основе индекса Симпсона выявил схожую дискриминирующую способность между серотипированием на

основе О- Н- антигенов (0,96 (95%ДИ; 0,954-0,965)) и МЛСТ (0,952 (95%ДИ; 0,946-0,957)) (таблица 2).

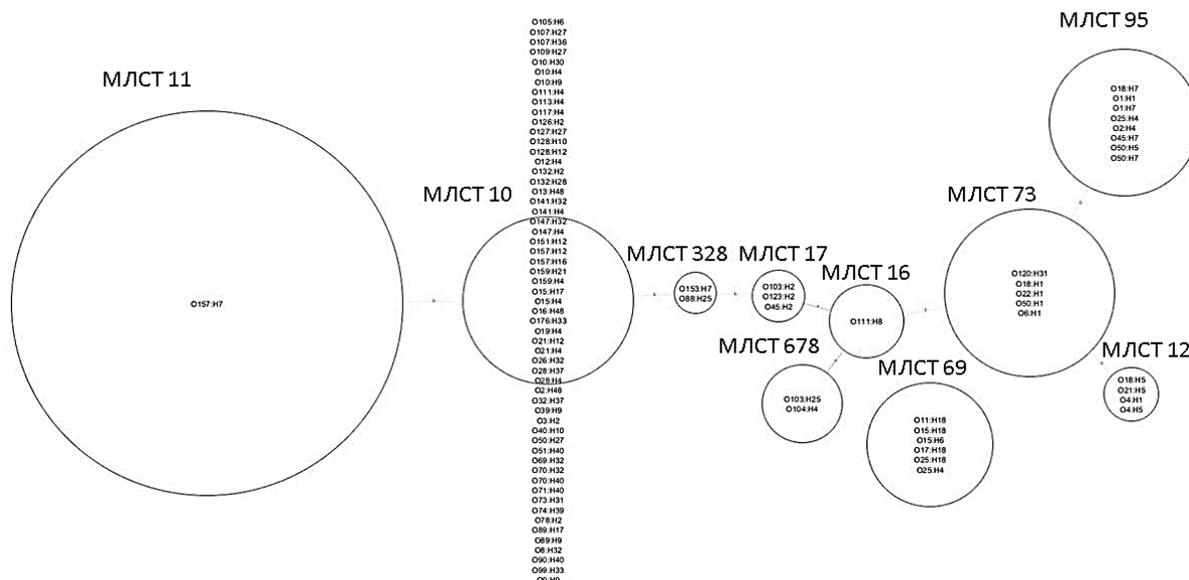
Таблица 1.

#### Оценка дискриминирующей способности методов типирования.

Маркер	количество уникальных вариантов	Индекс Симпсона	95% ДИ
О:Н серотип	392	0,96	(0,954-0,965)
О-Аг	138	0,949	(0,944-0,955)
Н-Аг	43	0,902	(0,893-0,911)
МЛСТ тип	341	0,952	(0,946-0,957)
icd ген	85	0,913	(0,908-0,918)
gyrB ген	94	0,913	(0,908-0,919)
fumC ген	84	0,908	(0,902-0,914)
mdh ген	67	0,89	(0,884-0,896)
adk ген	84	0,885	(0,877-0,892)
purA ген	66	0,862	(0,854-0,869)
recA	61	0,837	(0,825-0,849)

Симметричный показатель конкордантности для 2003 изолятов между МЛСТ и серотипами показал 83,3% совпадение (adj.Rand индекс 0,833; 95% ДИ;0,802-0,865). Несимметричный показатель конкордантности рассчитанный на основе adj.Wallace коэффициенте показал 76% вероятность предсказания серотипа на основе МЛСТ и 92,2% для МЛСТ используя О:Н серотип.

Сравнение МЛСТ типов и серотипов показало однородную картину соответствия между МЛСТ и серотипом в одних случаях (например, МЛСТ11 и O157:H7) и неоднозначную картину в других случаях, когда одному МЛСТ типу соответствуют множество серотипов, как в случае 10 МЛСТ типа (Рисунок 1).



**Выводы:**

1. МЛСТ и серотипирование на основе O:H антигенов обладают схожей разрешающей способностью (порядка 95-96%) типирования бактерий E.coli.
2. Предсказательная способность (конкордантность) серотипирования для определения МЛСТ типа составила 92,2%, в то время как определение O:H серотипа на основе мультилокусного секвенирования типирования не превысил 76%.
3. Сравнение МЛСТ данных и серотипирования выявило что определенным МЛСТ типам соответствуют определенные серотипы (например для 11 МЛСТ типа соответствует O157:H7), в тоже время, существуют МЛСТ типы для которых характерны множество различных O:H серотипов.

**References:**

- 1 Choi S. Y., Jeon Y. S., Lee J. H. et al. Multilocus sequence typing analysis of Shigella flexneri isolates collected in Asian countries // J Med Microbiol. 2007. Vol 56 (Pt 11). P. 1460-6.
- 2 Croxen M. A. and Finlay B. B. Molecular mechanisms of Escherichia coli pathogenicity // Nat Rev Microbiol. 2010. Vol 8(1). P. 26-38.
- 3 Croxen M. A., Law R. J., Scholz R. et al. Recent advances in understanding enteric pathogenic Escherichia coli // Clin Microbiol Rev. 2013. Vol.26(4). P. 822-80.

- 4 DebRoy C., Roberts E., and Fratamico P. M. Detection of O antigens in Escherichia coli. // Anim Health Res Rev. 2011. Vol.12(2). P. 169-85.
- 5 Enright M. C. and Spratt B. G. Multilocus sequence typing // Trends Microbiol. 1999. Vol. 7(12). P. 482-7.
- 6 Feil E. J., Li B. C., Aanensen D. M. et al. eBURST: inferring patterns of evolutionary descent among clusters of related bacterial genotypes from multilocus sequence typing data// J Bacteriol. 2004. Vol.186(5). P.1518-30.
- 7 Fowlkes E. B. and Mallows C. L. A method for comparing two hierarchical clusterings // J. Am. Stat. Assoc. 1983. Vol.(78). P. 553-569.
- 8 Jenke C., Lindstedt B. A., Harmsen D., et al. Comparison of multilocus variable-number tandem-repeat analysis and multilocus sequence typing for differentiation of hemolytic-uremic syndrome-associated Escherichia coli (HUSEC) collection strains // J Clin Microbiol. 2011. Vol.49(10). P. 3644-6.
- 9 Kaper J. B., Nataro J. P., Mobley H. L. Pathogenic Escherichia coli // Nat Rev Microbiol. 2004. Vol.2(2). P. 123-40
- 10 Kotloff K. L., Nataro J. P., Blackwelder W. C. et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study // Lancet. 2013. Vol.382(9888). P. 209-22.

- 11 Lacher D. W., Steinsland H., Blank T. E. et al. Molecular evolution of typical enteropathogenic *Escherichia coli*: clonal analysis by multilocus sequence typing and virulence gene allelic profiling // *J Bacteriol.* 2007. Vol.189(2). P. 342-50.
- 12 Maiden M. C., Bygraves J. A., Feil E. et al. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998. Vol.95(6). P. 3140-5.
- 13 Maiden M. C., Jansen van Rensburg M. J., Bray J. E. et al. MLST revisited: the gene-by-gene approach to bacterial genomics // *Nat Rev Microbiol.* 2013. Vol.11(10). P. 728-36.
- 14 Nataro J. P., Kaper J. B. Diarrheagenic *Escherichia coli* // *Clin Microbiol Rev.* 1998. Vol.11(1). P. 142-201.
- 15 Okeke I. N., Wallace-Gadsden F., Simons H. R. et al. Multi-locus sequence typing of enteroaggregative *Escherichia coli* isolates from Nigerian children uncovers multiple lineages // *PLoS One.* 2010. Vol.5(11). P.14093.
- 16 Sadowy E., Sienko A., Hryniewicz W. Comparison of multilocus variable-number tandem-repeat analysis with multilocus sequence typing and pulsed-field gel electrophoresis for *Enterococcus faecalis* // *Pol J Microbiol.* 2011. Vol.60(4). P. 335-9.
- 17 Simpson E. H. Measurement of species diversity // *Nature.* 1949. P. 163-688.
- 18 Steinsland H., Lacher D. W., Sommerfelt H. et al. Ancestral lineages of human enterotoxigenic *Escherichia coli* // *J Clin Microbiol.* 2010. Vol.48(8). P. 2916-24.
- 19 Stenutz R., Weintraub A., Widmalm G. The structures of *Escherichia coli* O-polysaccharide antigens // *FEMS Microbiol Rev.* 2006. Vol.30(3). P. 382-403.
- 20 Wang L., Rothmund D., Curd H. et al. Species-wide variation in the *Escherichia coli* flagellin (H-antigen) gene // *J Bacteriol.* 2003. Vol.185(9). P. 2936-43.
- 21 Wang Q., Ruan X., Wei D. et al. Development of a serogroup-specific multiplex PCR assay to detect a set of *Escherichia coli* serogroups based on the identification of their O-antigen gene clusters // *Mol Cell Probes.* 2010. Vol.24(5). P. 286-90.

**Контактная информация:**

**Бабенко Дмитрий Борисович** – докторант PhD, научный сотрудник лаборатории коллективного пользования КГМУ, г. Караганда, Казахстан

**Почтовый адрес:** 100008, Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя 40.

**E-mail:** streampost@gmail.com

**Телефон:** 87072577977.

УДК 616.127-089-071

## **ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ВОЗВРАТНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА**

**Д. А. Мансурова, Л. К. Каражанова**

**Государственный медицинский университет города Семей, Казахстан**

В работе рассматривается проблема возврата симптомов ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда (хирургическую и/или эндоваскулярную): распространенность факторов риска, особенности коронарного кровотока, «сосудистые» причины возвратной ишемии миокарда, вопросы приверженности к терапии. Целью нашего исследования было разработать эффективные меры вторичной профилактики для улучшения прогноза ИБС у пациентов после реваскуляризации миокарда. Обозначена важность создания обучающих школ для повышения информированности и приверженности к лечению.

**Ключевые слова:** возвратная ишемия миокарда, реваскуляризация, приверженность к лечению.

## **ETIOLOGICAL AND CLINICAL PREDICTORS OF RECURRENT MYOCARDIAL ISCHEMIA**

**D. A. Mansurova, L. K. Karazhanova**

**Semey State Medical University, Kazakstan**

The problem of return of symptoms of coronary heart disease (CHD) in patients undergoing myocardial revascularization (surgical and/or endovascular): prevalence of risk factors, especially in coronary blood flow, «vascular» causes recurrent myocardial ischemia, adherence to therapy considered in this work. The aim of our study was to develop effective measures to improve secondary prevention of CHD prognosis in patients after myocardial revascularization. The importance of the creation of training schools to raise awareness of and adherence to treatment denoted.

**Keywords:** recurrent myocardial ischemia, revascularization, adherence to treatment.

## **МИОКАРДТЫҢ ҚАЙТАЛАМА ИШЕМИЯСЫНЫҢ ЭТИОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ КЛИНИКАЛЫҚ ПРЕДИКТОРЛАРЫ**

**Д. А. Мансурова, Л. К. Каражанова**

**Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті, Семей, Қазақстан**

Бұл жұмыста миокард реваскуляризациясын (хирургиялық және/немесе эндоваскулярлы) өткерген науқастардағы жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) симптомдарының қайталану мәселесі қаралған: қауіп факторларының таралуы, тәждік қанайналым ерекшеліктері, қайталама миокард ишемиясының «тамырлық» себептері, терапияға қажеттілік сұрақтары. Біздің зерттеуіміздің мақсаты миокард реваскуляризациясынан кейін науқастарда ЖИА болжамын жақсарту үшін екіншілік алдын алудың тиімді әдісін құрастыру. Емге қажеттілік пен ақпараттандыруды жоғарылату үшін үйрету мектептерін құру маңыздылығы көрсетілген.

**Негізгі сөздер:** қайталама миокард ишемиясы, реваскуляризация, емге қажеттілік.

**Библиографическая ссылка:**

Мансурова Д. А., Каражанова Л. К. Этиологические и клинические предикторы возвратной ишемии миокарда // Наука и Здоровоохранение. 2015. № 6. С. 83-91.

Mansurova D. A., Karazhanova L. K. Etiological and clinical predictors of recurrent myocardial ischemia. *Nauka i Zdravooхранenie* [Science & Healthcare]. 2015, 6, pp. 83-91.

Мансурова Д. А., Каражанова Л. К. Миокардтың қайталама ишемиясының этиологиялық және клиникалық предикторлары // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 6. Б. 83-91.

Несмотря на непрерывное совершенствование методов диагностики и лечения кардиологических пациентов, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) будут оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира в XXI веке.[14] По данным ВОЗ ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирают свыше 17 миллионов человек, что составляет примерно 46% всех смертей, вызванных неинфекционными заболеваниями. Из них около 7,4 миллиона смертей были вызваны ишемической болезнью сердца (ИБС). [8] Высока также роль ИБС в связи с финансовыми затратами на лечение и реабилитацию пациентов.

В Казахстане за последние 10 лет наблюдается тенденция роста заболеваемости от болезней системы кровообращения (БСК). Основной удельный вес прироста приходится на ИБС. Однако, в последние 3 года, наметилась явная тенденция к снижению смертности от БСК. В ВКО в 2013г. смертность от БСК составила 337,9 на 100 тыс. населения, что в значительной степени превышает средне-республиканские показатели (213, 5). [10,11]

Наряду с медикаментозной терапией одним из основных методов лечения больных с различными формами ИБС является реваскуляризация (хирургическая и/или эндоваскулярная) миокарда. По мере технического усовершенствования и накопления опыта методы реваскуляризации миокарда заняли лидирующие позиции в лечении ИБС. [13] В результате широкого применения в лечении ИБС методов реваскуляризации серьезную проблему стал представлять возврат клиники ишемии миокарда. [1,2,9,16,18] Выполнение хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации миокарда не приводит к полному излечению больного, так как эти

методы не устраняют основную причину ИБС – коронарный атеросклероз. В связи с сохраняющимся у больного влиянием факторов риска, ограниченным ресурсом жизнеспособности шунтов, вероятностью тромбоза или рестеноза стентов сохраняется возможность рецидива симптоматики ИБС и развития ее осложнений. Поэтому все пациенты после реваскуляризации миокарда нуждаются в квалифицированном наблюдении и оптимально подобранной вторичной профилактике атеросклероза. [13]

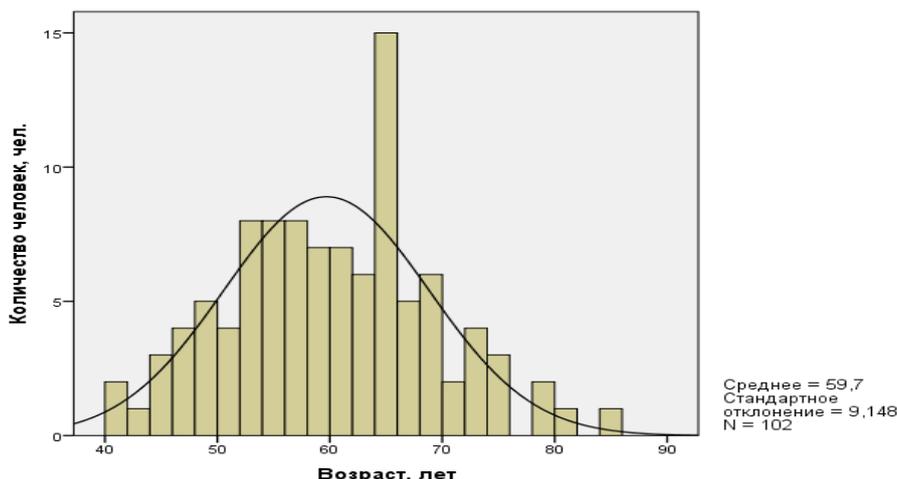
**Цель исследования.** Улучшение прогноза у пациентов ИБС после реваскуляризации миокарда путем комплексной оценки факторов риска, особенностей коронарного кровотока, «сосудистых» причин возвратной ишемии миокарда и приверженности к лечению.

**Материал и методы**

Проведен одномоментный ретроспективный анализ историй болезни, амбулаторных карт больных, поступивших в кардиохирургическое отделение Медицинского центра Государственного медицинского университета города Семей (МЦ ГМУ г.Семей) в период с 01.10.13г. по 01.10.14г. с клиникой возвратной ишемии миокарда, ранее перенесших реваскуляризацию коронарное шунтирование (КШ) и/или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), с повторным проведением коронароангиографии. Все пациенты были обследованы в полном объеме согласно существующим клиническим протоколам. Проведены анализ сроков возобновления клиники ИБС, наличия факторов риска, адекватности получаемой терапии, анкетирование опросником Мориски-Грин для оценки приверженности к лечению. Статистический анализ материала производился с использованием прикладных программ Microsoft Excel, SPSS 20.0. Рассчитывались общепринятые показатели:

средняя арифметическая величина (M), медиана (Me), мода (M<sub>0</sub>), 95% доверительный интервал (ДИ 95), стандартное отклонение (σ). Вычислялись: коэффициент Стьюдента (t), Хи-квадрат, U-критерий Манна-Уитни с целью обоснования достоверности различий исследуемых переменных. Различия между сравниваемыми переменными при p<0,05 считались достоверными.

**Результаты и обсуждение.** Среди 102 пациентов, включенных в исследование, 82 (80,4%) мужчин со средним возрастом 58,3 лет (ст. откл. ± 8,5) и 20 (19,6%) женщин, средний возраст их составил 65,0 лет (ст. откл. ± 10,018). Средний возраст всех пациентов составил 59,7 лет (ст. откл. ± 9,15), минимальный - 41 год, максимальный - 84 года, M<sub>0</sub> – 64,0 года (рисунок 1).

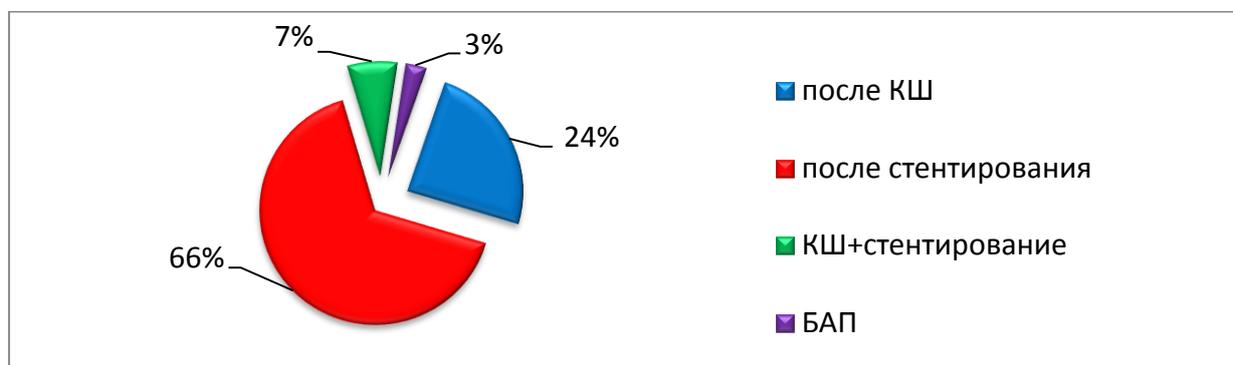


**Рисунок 1 - Распределение пациентов по возрасту.**

Клинические проявления у пациентов при повторной госпитализации: нестабильная стенокардия у 50 (49,0%), инфаркт миокарда (ИМ) - 18 (17,6%), стабильная стенокардия и другие формы ИБС - 34 (33,3%).

Давность течения ИБС среди пациентов распределилась следующим образом: у 36 (35,3%) пациентов до 1 года, у 10 (9,8%) до 2

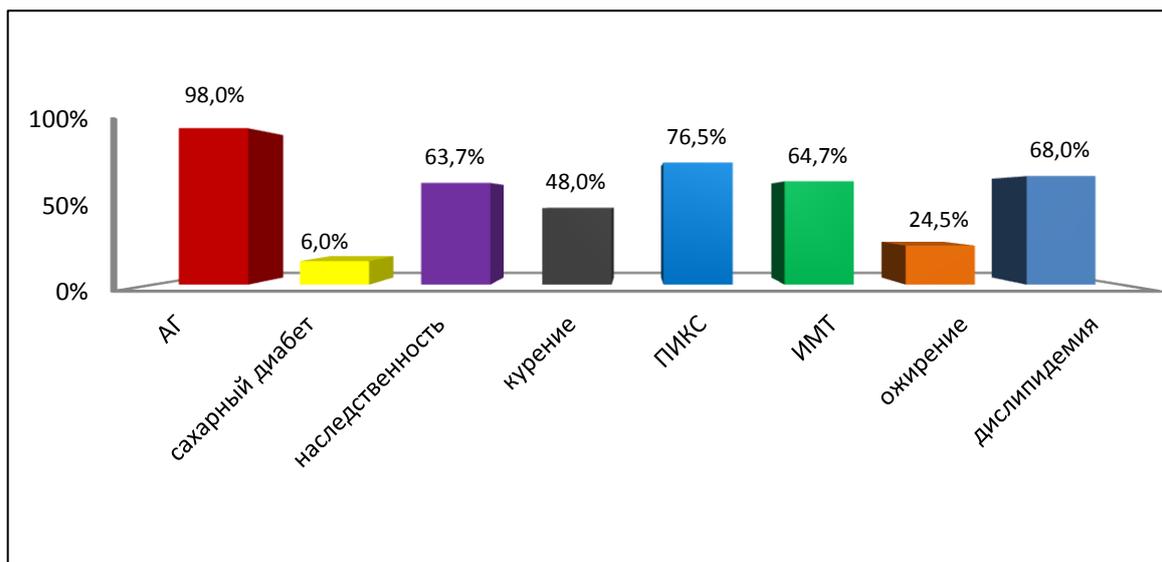
лет, у 12 (11,8%) до 3 лет, у 44 (43,1%) 4 и более лет. Подавляющее большинство (67,4%) имело ИБС более одного года, средняя продолжительность 5,12±5,91 лет. Большее количество пациентов перенесли в анамнезе эндоваскулярные вмешательства 70(69%) ЧКВ, чем хирургическое 32 (31%) КШ (рисунок 2).



**Рисунок 2 - Распределение по первичным коронарным вмешательствам.**

Наиболее часто встречающиеся факторы риска у исследуемой категории - артериальная гипертония (АГ) (98,0%), перенесенный ИМ

(76,5%), дислипидемия (68%), курение у мужчин (58,5%) (рисунок 3).



**Рисунок 3 - Распространенность факторов риска.**

В зависимости от пола встречаемость факторов риска ИБС распределилась следующим образом: мужчины были моложе женщин (58,3 года против 65,0,  $p=0,003$ ), курили (58,5% против 0,0%), чаще страдали ожирением (26,8% против 15,0%,  $p=0,059$ ), реже болели сахарным диабетом (11,0% против 30,0%,  $p=0,031$ ). По остальным факторам риска, таким как ИМ, АГ, отягощенная наследственность, избыточная масса тела, дислипидемия достоверных различий у мужчин и женщин не выявлено.

По типу коронарного кровотока пациенты были распределены следующим образом: с преимущественно правым типом кровоснабжения сердца 70 (68,6%) пациентов, с преимущественно левым типом кровоснабжения сердца 26 (25,5%) пациентов, с сбалансированным типом кровотока 6 (5,9%) пациента.

По локализации поражений в сосудах при первичной госпитализации, выявлено, что

наиболее часто, в 77 (75,5%) случаях, вмешательства проводились на передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), в 16 (15,7%) на правой коронарной артерии (ПКА), в 9 (8,8%) на огибающей ветви левой коронарной артерии (ОВ ЛКА). По количеству поражения коронарных сосудов выявлено, что наиболее часто имело место трехсосудистое поражение: однососудистое поражение 14 (13,7%), двухсосудистое 38 (37,3%), трехсосудистое 50 (49,0%).

При анализе «сосудистых» причин повторных госпитализаций выявлено, что наиболее частыми причинами явились: прогрессирование атеросклероза в другом сосуде до значимого стеноза в 48% случаев, поражение другого сосуда при неполной реваскуляризации миокарда в 29,4% (таблица 1). Значимых различий в распределении причин возврата клиники ИБС после реваскуляризации миокарда в зависимости от пола не выявлено ( $p=0,234$ ).

*Таблица 1.*

**Причины рецидива клиники ИБС у пациентов после реваскуляризации.**

Причины	Количество пациентов, чел.	Процент, %
1	2	3
Прогрессирование атеросклероза в другом сосуде до значимого стеноза	49	48,0
Рестеноз стентированного сегмента	9	8,8
Индекс-зависимая артерия – другой сосуд (при неполной реваскуляризации)	30	29,4

Продолжение таблицы 1.

1	2	3
Тромбоз "ранний" (до 1 месяца после реваскуляризации)	1	1
Тромбоз "поздний" (от 1 месяца до 1 года после реваскуляризации)	2	2
Тромбоз "очень поздний" (более 1 года после реваскуляризации)	4	3,9
Без обструктивных изменений	7	6,9

В первые шесть месяцев рецидив клиники ИБС чаще встречался у пациентов после ЧКВ,

после КШ - рецидивы чаще через год и позднее (рисунок 4).

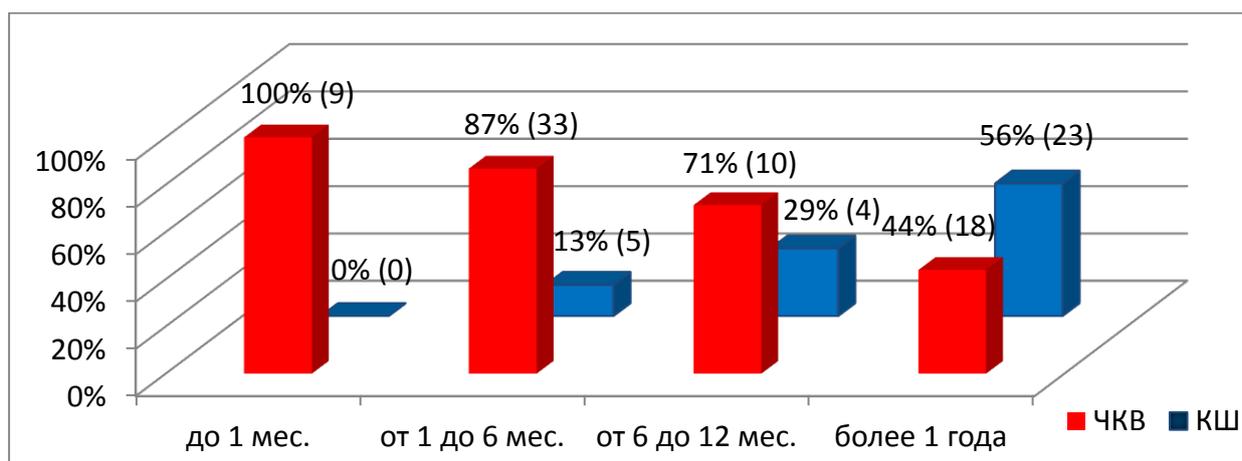


Рисунок 4 - Распределение пациентов по сроку возврата клиники ИБС.

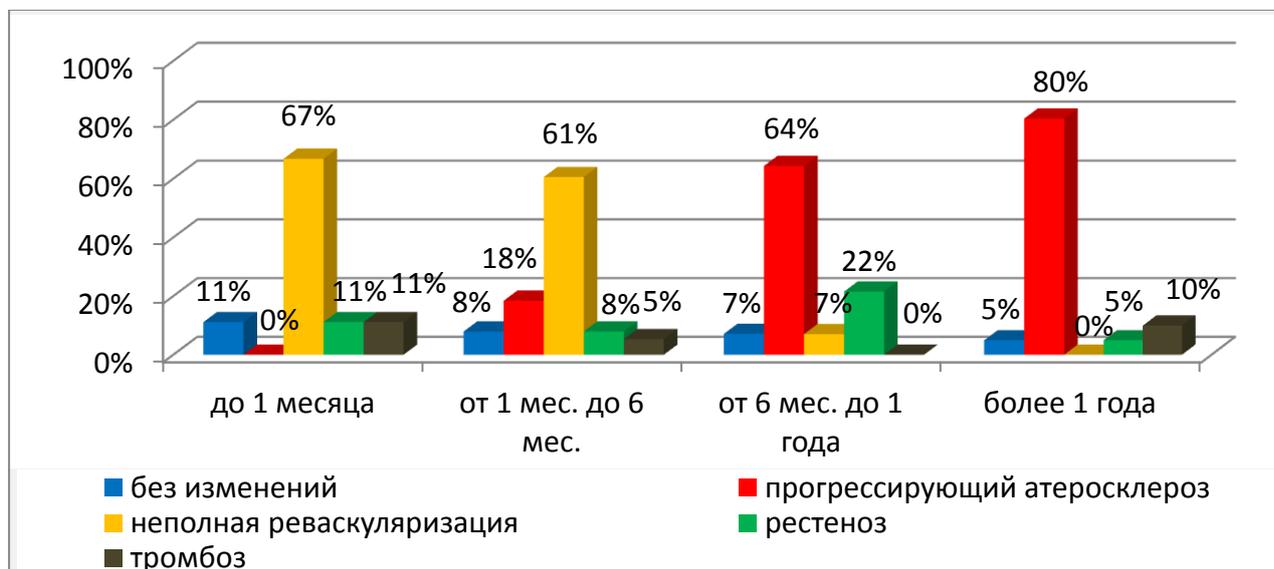
По результатам повторной коронарографии проведена реваскуляризация пораженных сосудов: в 36(40,2%) случаях пациентам проведено повторное стентирование, в 8(7,8%) случаях проведено АКШ, в 19(18,6%) случаях рекомендовано оперативное лечение (КШ), в 34(33,3%) случаях назначена оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ). В группе, где рекомендовано консервативное лечение 15(44,2%) пациентов - после перенесенной КШ и 12(35,3%) без гемодинамически значимых обструктивных изменений (процент обструкции сосуда менее 75%). В преобладающей части случаев (66,7%) пациентам с возвратной ишемией миокарда необходима была повторная реваскуляризация, причем каждому третьему - хирургическая. У исследуемых пациентов превалировал преимущественно правый тип кровотока, по количеству пораженных сосудов в большинстве случаев выявлено трехсосудистое поражение коронарных артерий (49%).

В первый месяц после коронарного вмешательства у 6(66,7%) пациентов частой

причиной рецидива стенокардии явилась неполная реваскуляризация, из других причин в 1(11,1%) случае - "ранний" тромбоз стента, в 1(11,1%) случае - рестеноз стента и в 1(11,1%) случае - без обструктивных изменений. В группе от 1 месяца до 6 месяцев также основной причиной рецидива клиники ИБС явилась неполная реваскуляризация при проведении первичного коронарного вмешательства в 24(60,5%) случаях, прогрессирование атеросклероза в другом сосуде до значимого стеноза в 7(18,4%) случаях, рестеноз стента в 3(7,9%) случаях, тромбоз "поздний" в 2(5,3%) случаях, в 3(7,9%) - без обструктивных изменений. В группе от 6 месяцев до 1 года основная причина рецидива клиники ИБС - прогрессирование атеросклероза - 9(64,3%) случаев, затем в 3(21,4%) случаях - рестеноз стентированного сегмента, неполная реваскуляризация - 1(7,1%), без обструктивных изменений - 1(7,1%). В группе более 1 года в 33(80,5%) случаях ведущей причиной повторной стенокардии явился прогрессирующий атеросклероз, другие причины - "очень поздний" тромбоз - в 4(9,8%)

случаях, рестеноз - в 2(4,9%) случаях, без обструктивных изменений - в 2(4,9%) случаях. Из этого следует, что наряду с неполной реваскуляризацией, важным звеном патогенеза возвратной ишемии миокарда в ранние сроки (до шести месяцев после реваскуляризации) является прогрессиру-

вание атеросклероза, отмеченное у 7 пациентов, рестеноз у 4 пациентов. Количество случаев с "очень поздним" тромбозом составило 9,8%, которые встречались в группе с возвратом клиники ИБС в позднем периоде - более одного года (рисунок 5).



**Рисунок 5 - Причины рецидива стенокардии в зависимости от сроков.**

Из анамнестических данных исследуемых пациентов получены основные схемы получаемой медикаментозной терапии после реваскуляризации миокарда. Из всех пациентов, включенных в исследование, всего 13(12,7%) пациентов получали ОМТ, 54(52,9%) пациента принимали гиполипидемическую терапию. По результатам анкетирования выявлено, что только 7(7,4%) пациентов являются комплаентными, неприверженные к лечению 17(17,9%) пациентов, очень низкая приверженность к лечению у 24(25,3%) пациентов, низкая приверженность у 27(28,4%) пациентов, недостаточно приверженные - 20(21,1%) пациентов.

Известно, что три основных фактора - дислипидемия, курение и артериальная гипертензия или их сочетание - ответственны за более чем 75% от всех случаев сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире. [15] У исследуемой категории пациентов наиболее часто встречающимися факторами риска также явились артериальная гипертензия, дислипидемия, избыточная масса тела,

курение у мужчин. Все перечисленные факторы риска являются модифицируемыми.

В исследовании основными причинами рецидива клиники ИБС явились неполная реваскуляризация и прогрессирующий атеросклероз. Отмечены случаи «очень позднего» тромбоза стента в сроке более года. Всего 52,9% пациентов принимали гиполипидемические препараты. Согласно клиническим рекомендациям, лечение статинами нужно начинать в стационаре и продолжать неопределенно долго, достигнув целевых значений липидов крови. Длительность лечения антитромбоцитарными препаратами должна быть не менее 12 месяцев после острого события и как можно дольше, если оно хорошо переносится.[19]

По результатам коронарографии проведена повторная реваскуляризация: в 36(40,2%) случаях - повторное стентирование, в 8(7,8%) случаях - КШ. По литературным данным пациенты с симптомным прогрессированием заболевания после ЧКВ являются причиной 50% реинтервенций.[19]

Наибольшая частота возврата ишемии миокарда имело место в ближайшие шесть месяцев после ЧКВ, после АКШ – рецидивы чаще через год и более. При анализе сроков возврата ишемии до 6 месяцев выявлено равномерное их распределение в течение всего периода, что позволяет предположить рациональным ежемесячные визиты наблюдения на амбулаторном этапе в течение полугода после реваскуляризации миокарда.

По приверженности к лечению среди исследуемых пациентов после реваскуляризации миокарда всего лишь 7,4% комплаентные, 17,9% неприверженные, остальные недостаточно приверженные, с низкой и очень низкой приверженностью. По адекватности медикаментозного лечения только 12,7% получали оптимальную медикаментозную терапию. Низкая приверженность к лечению достоверно отрицательно влияет на сроки возврата клиники ИБС у пациентов после реваскуляризации миокарда.[17]

#### Выводы

1. После реваскуляризации миокарда для улучшения прогноза ИБС необходимо проведение адекватных мер вторичной профилактики: назначение оптимальной медикаментозной терапии, коррекция модифицируемых факторов риска, изменение образа жизни.

2. Проводить мониторинг за адекватностью фармакологической поддержки при ежемесячных визитах наблюдения на амбулаторном этапе в течение не менее полугода после реваскуляризации миокарда: контроль за эффективностью статинотерапии (достижение целевых значений липидного профиля), прием антитромботических препаратов более одного года.

3. Организовать обучающие «Школы ИБС для пациентов после реваскуляризации миокарда» для повышения приверженности к лечению и медицинской информированности больных.

#### Литература:

1. Акчурин Р. С. Актуальные проблемы коронарной хирургии // М.: ГЭОТАР – Медиа, 2004. С. 88.  
2. Алекаян Б. Г., Бузиашвили Ю. И., Голухова Е. З., Стаферов А. В., Асымбекова Э.

У., Закарян Н. В., Казарян А. Г. Стентирование коронарных артерий при сахарном диабете 2 типа: непосредственные и отдаленные результаты // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2007. Т. 8. №6. С. 180.

3. Арутюнов Г. П. Современные аспекты фармакотерапии ИБС // Человек и лекарство – Казахстан. 2015. №1. С. 35-40.

4. Арутюнов А. Г. Стабильная стенокардия: современный взгляд на проблему // Здоровье Казахстана. 2014г. №7. С.12-14.

5. Атрощенко Е. С. Возвратная стенокардия: время поиска решений // Медицинские новости. 2005. №8. С. 4-10.

6. Бакулева Т. А., Липченко А. А., Бакулев А. В., Архипов М. В. Клинико-функциональные особенности пациентов с прогрессирующим коронарным атеросклерозом и клиникой возвратной ишемии миокарда, перенесших ранее чрескожное коронарное вмешательство по поводу острого коронарного синдрома // Международный журнал интервенционной кардиологии. 2011. №24. С. 16-17.

7. Бубнова М. Г., Аронов Д. М. Реваскуляризация миокарда при стабильной коронарной болезни сердца: показания, реабилитация и лекарственная терапия // Кардиосоматика. 2011. №2. С. 12-15.

8. ВОЗ. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире 2014. С. 9.

9. Демин В. В., Дегтярев А. Г., Соколова Н. В., Минакаева Н. З. Отдаленные (свыше 5 лет) результаты эндоваскулярных операций на коронарных артериях // Международный журнал интервенционной кардиологии. 2008. №14. С. 31.

10. Кабыкенова Р. К. Состояние и перспективы кардиологической, кардиохирургической, интервенционной кардиологической службы Республики Казахстан. Доклад на IV Конгрессе кардиологов Республики Казахстан // Терапевтический вестник. 2012. №3. С. 4.

11. Кабыкенова Р. К., Сурабалдиева Ж. А., Абсеитова С. Р. Причинно-следственные факторы снижения заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения // Терапевтический вестник. 2012. №2. С. 6-8.

12. Коваленко В. Н., Пархоменко А. Н. Изменение представлений об ишемической болезни сердца: долгая дорога протяженностью в 7 лет // *Здоровье Украины*. 2014. №6. С. 14-16.

13. Лутай М. И., Голикова И. П. Тактика ведения больных ИБС после реваскуляризации миокарда // *Здоровье Украины*. 2010. №1. С. 16–18.

14. Оганов Р. Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика в действии // *Кардиология*. 2011. №1. С. 47-49.

15. Сторожаков Г. И., Горбаченков А. А. Руководство по кардиологии: учебное пособие в 3т. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. Т.1. С.672.

16. Чернявский А. М., Мироненко С. П., Щаднева С. И., Ковляков В. А. Клинико-функциональные и ангиографические показатели у больных с рецидивом стенокардии после операции коронарного шунтирования // *Институт патологии кровообращения МЗРФ: Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2006. С. 44 – 48.

17. Штегман О. А., Петрова М. М., Вырва П. В. Медицинские факторы, определяющие комплаентность амбулаторных больных хронической сердечной недостаточностью // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014. №5. С. 98-101.

18. Lemos P. A., Hoyer A., Serrays P. W. Recurrent angina after revascularization: an emerging problem for the clinician // *Coronary Artery Diseases*. 2004. Vol.15. P. 11-15.

19. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J., Cremer J., Falk V. and all. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *Eur. Heart J*. 2014. T. 35. № 37. P. 7-77.

#### References:

1. Akchurin R. S. Aktual'nye problemy koronarnoi khirurgii [Actual problems of coronary surgery]. M.: GEOTAR – Media, 2004, 88 p. [in Kazakstan]

2. Alekhan B. G., Buziashvili Y. I., Golukhova E. 3., Staferov A. V., Asymbekova E. U., Zakaryan N. V., Kazaryan A. G. Stentirovanie koronarnykh arterii pri sakharnom diabete 2 tipa: neposredstvennyye i otdalennyye rezultaty [Stenting of coronary arteries during an type 2

diabetes: direct and long-term are results]. *Byulleten' NTsSSKh im. A.N.Bakuleva* [Bulletin of the NCCS af. A.N. Bakulev RAMS]. 2007, Vol. 8, 6, 180 p. [in Russian]

3. Arutyunov G. P. Sovremennyye aspekty farmakoterapii IBS [Modern aspects of pharmacotherapy in coronary heart disease]. *Chelovek i lekarstvo – Kazakhstan* [Human and Drug - Kazakhstan]. 2015, Vol. 1, P. 35-40.

4. Arutyunov A. G. Stabil'naya stenokardiya: sovremennyy vzglyad na problem [Stable angina pectoris: a modern view on the problem]. *Zdorov'e Kazakhstana*. 2014, Vol. 7. P. 12-14.

5. Atroshhenko E. S. Vozvratnaya stenokardiya: vremya poiska reshenii [Recurrent angina pectoris: the search of solutions]. *Meditzinskie novosti* [Medical News]. 2005, Vol. 8, P. 4-10.

6. Bakuleva T. A., Lipchenko A. A., Bakulev A. V., Arkhipov M. V. Kliniko-funktsional'nye osobennosti patsientov s progressirovaniem koronarnogo ateroskleroza i klinikoj vozvratnoj ishemii miokarda, perenesshikh ranee chreskoznoye koronarnoe vmeshatel'stvo po povodu ostrogo koronarnogo sindroma [Clinical and functional characteristics of patients with progression of coronary atherosclerosis and myocardial ischemia clinic return, before undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome]. *Mezhdunarodnyy zhurnal interventzionnoj kardioangiologii* [International Journal of Interventional Cardioangiology]. 2011, Vol. 24, P. 16-17.

7. Bubnova M. G., Aronov D. M. Revaskulyarizatsiya miokarda pri stabil'noi koronarnoi bolezni serdtsa: pokazaniya, reabilitatsiya i lekarstvennaya terapiya [Myocardial revascularization in unstable coronary heart disease: indications, rehabilitation and drug therapy]. *Kardiosomatika*. 2011, Vol. 2, P. 12-15.

8. VOZ. Doklad o situatsii v oblasti neinfektsionnykh zabozevanij v mire 2014 [WHO. Report on the situation of non-communicable diseases in the world in 2014]. 2014, 9 p.

9. Demin V. V., Degtyarev A. G., Sokolova N. V., Minakaeva N. 3. Otdalennyye (svyshe 5 let) rezultaty ehndovaskulyarnykh operatsii na koronarnykh arteriyakh [Long-term (over 5 years) the results of endovascular operations on the coronary arteries]. *Mezhdunarodnyi zhurnal interventzionnoi kardioangiologii* [International

Journal of Interventional Cardioangiology]. 2008, Vol. 14, 31 p.

10. Kabykenova R. K. Sostoyanie i perspektivy kardiologicheskoi, kardiokhirurgicheskoi, intervensionnoi kardiologicheskoi sluzhby Respubliki Kazakhstan [State and prospects of cardiology, cardiac surgery, interventional cardiology service of the Republic of Kazakhstan]. Doklad na IV Kongresse kardiologov Respubliki Kazakhstan. *Terapevticheskii vestnik* [Therapeutic Herald]. 2012, Vol. 3, 4 p. [in Kazakhstan].

11. Kabykenova R. K., Surabaldieva Z. A., Abseitova S. R. Prichinno-sledstvennyye faktory snizheniya zabolevaemosti i smertnosti ot boleznei sistemy krovoobrashheniya. [The causal factors reducing morbidity and mortality from cardiovascular diseases]. *Terapevticheskii vestnik* [Therapeutic Herald]. 2012, Vol. 2, P. 6-8. [in Kazakhstan].

12. Kovalenko V. N., Parkhomenko A. N. Izmenenie predstavlenij ob ishemicheskoy bolezni serdtsa: dolgaya doroga protyazhennost'yu v 7 let [Changing perceptions of coronary heart disease: a long road stretching for 7 years]. *Zdorov'e Ukrainy* [Health of Ukraine]. 2014, Vol. 6, P.14-16.

13. Lutaj M. I., Golikova I. P. Taktika vedeniya bol'nykh IBS posle revaskulyarizatsii miokarda [Management of patients with coronary heart disease after myocardial revascularization].

*Zdorov'e Ukrainy* [Health of Ukraine]. 2010, Vol. 1, P. 16–18.

14. Oganov R. G. i dr. Kardiovaskulyarnaya profilaktika v deistvii [Cardiovascular prevention in action]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2011, Vol. 1, P. 47-49.

15. Storozhakov G. I., Gorbachenkov A. A. Rukovodstvo po kardiologii: uchebnoe posobie v 3t. [Guide cardiology textbook in 3 volumes] M.: GEOTAR – Media, 2008. - Vol. 1, 672 p.

16. Chernyavskii A. M., Mironenko S. P., Shadneva S. I., Kovlyakov V. A. Kliniko-funktsional'nye i angiograficheskie pokazateli u bol'nykh s retsidivom stenokardii posle operatsii koronarnogo shuntirovaniya [Clinical and functional, and angiographic characteristics in patients with recurrent angina after coronary bypass surgery]. Institut patologii krovoobrashheniya MZRF: Patologiya krovoobrashheniya i kardiokhirurgiya. 2006, P. 44–48.

17. Shtegman O. A., Petrova M. M., Vyrva P. V. Meditsinskie faktory, opredelyayushhie komplientnost' ambulatornykh bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu [Medical factors determining the compliance of outpatients with chronic heart failure]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2014, Vol. 5, P. 98-101.

#### Контактная информация:

**Мансурова Джамиля Анваровна** – докторант PhD, ассистент кафедры интернатуры по терапии Государственного медицинского университета города Семей, Казахстан.

**Почтовый адрес:** 071400, Казахстан, г. Семей, ул. Мамай Батыра, 99а - 118.

**E-mail:** mansurova\_dzhami@mail.ru

**Телефон:** 8 (7222) 541363, моб. 777 3305104

УДК 616-006.6-091

## **ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПЕРЕСТРОЙКИ ЛИМФОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПОДМЫШЕЧНОЙ ОБЛАСТИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Ш. Х. Ганцев, Ш. Р. Кзыргалин, А. Н. Каюмова**

Научно-исследовательский институт онкологии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Российская Федерация

**Цель** – выявить закономерности макроскопических изменений строения подмышечного лимфатического аппарата при раке молочной железы.

**Материал и методы.** Объектами настоящего исследования послужили комплексы тканей, взятые у 100 лиц женского пола, во время хирургического вмешательства по поводу рака молочной железы и обработанные методом сонолиподеструкции.

**Результаты.** Анализ лимфатических карт позволил разработать комбинированную схему градации функционального состояния лимфатических узлов и выделить (классифицировать) типы реструктурированного подмышечного лимфатического коллектора: «Последовательный», «Магистральный», «Равномерный», «Радиальный», «Сетчатый». Была подсчитана частота выявления того или иного типа подмышечного лимфатического аппарата.

**Заключение.** Предлагаемая классификация является условной, не исключается вариант перехода одного типа подмышечного лимфатического коллектора в другой, то есть, возможно, это этапы одного процесса в различные зафиксированные моменты времени.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, аксиллярный лимфатический аппарат.

## **RESTRUCTURING REGULARITIES OF AXILLARY AREA LIMPHATIC VESSELS IN BREAST CANCER**

**Sh. Kh. Gantsev, Sh. R. Kzyrgalin, A. N. Kayumova**

Scientific Research Institute of Oncology at Bashkortostan State Medical University, Ufa, Russian Federation

**The aim** is identify patterns of macroscopic changes in the structure of the axillary lymphatic system in breast cancer.

**Material and methods.** The objects of this study were the complex tissue taken from 100 females, during surgery for breast cancer and treated by sonolipodestruction.

**Results.** Analysis of lymph maps allowed to develop a combined functional state graduation scheme of the lymph nodes and highlight the types of axillary lymph collector restructured “Successive”, “Magistral”, “Uniform”, “Radial”, “Reticulated”. It was calculated incidence of a particular type of axillary lymphatic system.

**Conclusion.** The proposed classification is conditional, not be excluded that the transition of one type of axillary lymph collector to another, that is, maybe it's the same process steps in various fixed points in time.

**Key words:** breast cancer, axillary lymph apparatus.

## СҮТ БЕЗІНІҢ ОНЫРЫ КЕЗІНДЕГІ ҚОЛТЫҚАСТЫНДАҒЫ ЛИМФОЦИРКУЛЯТОРЛЫ АРНАНЫҢ ӨЗГЕРІСТЕРІ ЗАҢНАМАЛЫЛЫҚТАРЫ

Ш. Х. Ганцев, Ш. Р. Кзыргалин, А. Н. Каюмова

Башкирия мемлекеттік медициналық университеті онкология ғылыми – зерттеу институты, Уфа, Ресей Федерациясы

**Мақсаты** – сүт безі обыры кезіндегі қолтықтасты лимфалық құрылғы құрылымының макроскопиялық өзгерістерінің заңнамалылығын анықтау.

**Материал және әдістері.** Сүт безі обырына байланысты хирургиялық араласулар кезінде 100 әйелден алынған және сонолипострукция әдісімен өңделген тіндер кешені осы зерттеу нысандары болып қызмет етті.

**Нәтижелер.** Лимфалық карталарды талдау лимфалық түйіндердің функционалдық жағдайы градиациясының араласқан сұлбасын әдістеуге және қайта құрылымдалған қолтықтастылық лимфалық коллектордың түрлерін бөлуге (жіктеуге) мүмкіндік береді: «Жүйелі», «Магистралды», «Бірқалыпты», «Радиалды», «Торлы». Айқындаудың сол немесе одан басқа қолтықтастылық лимфалық құрылғы түрі жиілігі есептелген болатын.

**Қорытынды.** Ұсынылған жіктеме шартты болып табылады, қолтықтастылық лимфалық коллектордың бір түрінен бас түріне ауысу нұсқасы алып тасталмайды, яғни ол әртүрлі уақыттың белгіленген сәттеріне бір үрдістің кезеңдері болуы мүмкін.

**Негізгі сөздер:** сүт безінің обыры, аксиллярлы лимфалық құрылғы.

### Библиографическая ссылка:

Ганцев Ш. Х., Кзыргалин Ш. Р., Каюмова А. Н. Закономерности перестройки лимфоциркуляторного русла подмышечной области при раке молочной железы // Наука и Здравоохранение. 2015. № 6. С. 92-100.

Gantsev Sh. Kh., Kzyrgalin Sh. R., Kayumova A. N. Restructuring regularities of axillary area lymphatic vessels in breast cancer. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 6, pp. 92-100.

Ганцев Ш. Х., Кзыргалин Ш. Р., Каюмова А. Н. Сүт безінің обыры кезіндегі қолтықтастындағы лимфоциркуляторлы арнаның өзгерістері заңнамалылықтары // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 6. Б. 92-100.

В последние десятилетия во многих странах мира отмечается значительный рост заболеваемости и смертности от рака молочной железы [3-12]. Ежегодно в мире регистрируется более 1 миллиона новых случаев и более 400 тысяч женщин погибают от этого новообразования. В России рак молочной железы продолжает занимать ведущее место по показателям заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин репродуктивного возраста [6, 7].

В последние годы наблюдается отчетливое смещение научных интересов в сторону изучения метастатических свойств раковой клетки. На первый взгляд, неэффективный с точки зрения биологии процесс (только 0,01%

циркулирующих опухолевых клеток способны формировать метастатические очаги в отдаленных органах), но все же именно метастатический каскад определяет успешную прогрессию рака и, в конце концов, смерть онкологического больного [14, 16-18].

Лимфатическая система является основным путем метастазирования для большинства злокачественных опухолей человека и имеет ключевое значение, как в изоляции, так и в диссеминации злокачественных новообразований [19].

Основы анатомического понимания лимфообращения были заложены в далеком прошлом. Несколько поколений ученых, анатомов (Д. Жданов, М. Сапин, Э. Борзяк и др.) провели титанические исследования,

результаты которых до сих пор являются классикой и широко используются в практической медицине, в том числе в онкологии. Более 100 лет назад была сформулирована доктрина диссеминации рака и роль лимфатической системы в этом сложном процессе. Но лимфология подобно всем другим наукам развивалась под влиянием новых идей. Ставя новые задачи, она применяла для их решения и новые методы, более совершенную технику. С момента возникновения лимфологии доминировали результаты макроскопических исследований, это была по существу макролимфология [3, 5].

Изменение лимфоциркуляторного русла в результате нелимфангиогенеза в значительной степени влияет на логику метастатического процесса [1]. Наряду с изменениями морфологии сосудов происходят и изменения гидродинамических показателей лимфотока в «опухолевом» дренаже [1-2]. Регуляция данных процессов осуществляется через лимфогенный сигналинг. Лимфогенные факторы, производимые опухолью, дренируясь через перитуморальную лимфатическую сеть, действуют непосредственно на нативные лимфатические сосуды, индуцируя постнатальный нелимфангиогенез [13, 15, 20]. Метастатические опухолевые клетки, впоследствии распространившиеся в перитуморальные лимфатические сосуды, уже служат в качестве основного источника пула лимфогенных факторов. [3]. Изучение процессов, происходящих в лимфоциркуляторной системе при развитии злокачественных новообразований позволит дополнить данные о логистике метастатического процесса.

#### **Цель исследования**

Выявить закономерности макроскопических изменений строения подмышечного лимфатического аппарата при раке молочной железы.

#### **Материалы и методы**

Тип исследования – наблюдательное поперечное исследование. Выполнено на базе Научно-исследовательского института онкологии Башкирского государственного медицинского университета и Республиканского клинического онкологического диспансера Министерства здравоохранения Республики

Башкортостан. План исследования утвержден Комитетом по этике при Республиканском клиническом онкологическом диспансере Министерства здравоохранения Республики Башкортостан и соответствует принципам научной этики.

Объектами настоящего исследования послужили комплексы тканей аксиллярной области, взятые у 100 лиц женского пола, во время хирургического вмешательства по поводу рака молочной железы.

Критериями включения в группу исследования послужили: морфологически подтвержденный рак молочной железы T<sub>1-3</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub> стадий; латеральное расположение первичной опухоли; регионарные метастазы в лимфатические узлы только в подмышечной области; отсутствие отдаленных метастазов; отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Критериями исключения из группы исследования послужили: медиальное расположение первичной опухоли; метастазы в группы лимфатических узлов, отличные от лимфатических узлов подмышечной области; Первично-множественный синхронный и метакронный рак; наличие отдаленных метастазов; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний; отказ больных от дальнейшего наблюдения.

Выделение лимфатических узлов и сосудов из тканей аксиллярной области производилось *ex vivo* с помощью ультразвукового аппарата LySonix 3000® с PulseSelect™ (США) оригинальным методом, разработанным профессором Ш.Х. Ганцевым [1].

Документальная фиксация препаратов лимфатического коллектора аксиллярной области производилась цифровой камерой Canon EOS 5D Mark II (Япония) (21,1-мегапиксельная CMOS-матрица с физическим размером 24×36 мм и максимальная чувствительность ISO до 25600).

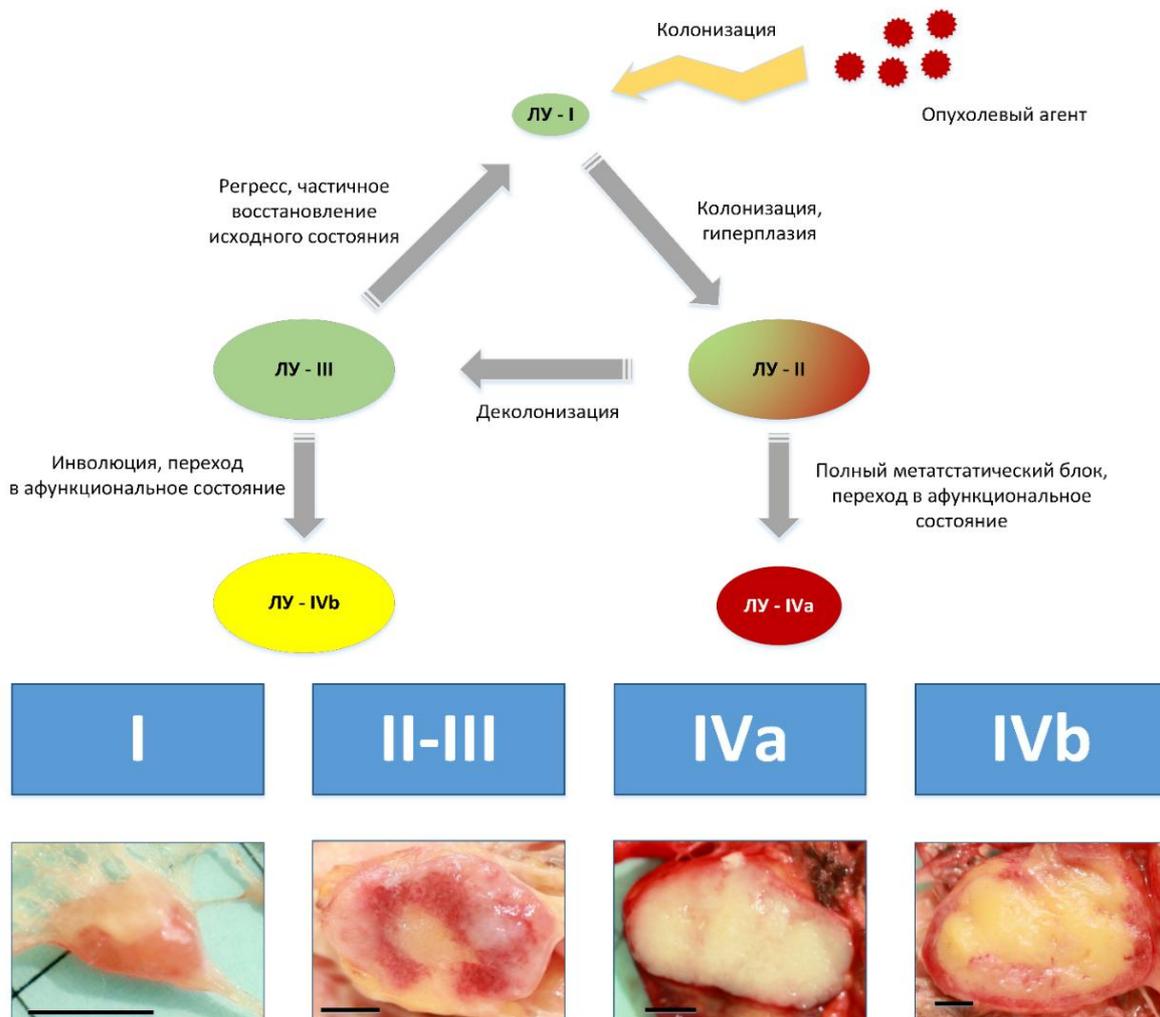
Специальная технология обработки послеоперационного материала позволила получить уникальные изображения (всего более 7000 фотографий) лимфатической сети подмышечной области. Преимуществом данной технологии является возможность изучения лимфатических сосудов в комплексе: их сообщения и взаиморасположение. Данные

были систематизированы, изображения подвергнуты анализу.

**Результаты и обсуждение**

Анализ лимфатических карт, данные гистологического строения позволили

разработать комбинированную схему (графика + макроскопические нативные изображения срезов лимфатических сосудов) градации функционального состояния лимфатических узлов (рис. 1).



Примечания: ЛУ - лимфатический узел - 5 мм

**Рис. 1. Схема градации функционального состояния лимфатических узлов при раке:**

- I – функционально и макроскопически неизменный лимфатический узел,**
- II - III – функциональные нарушения, при частичном сохранении функции,**
- IV a, b – афункциональный лимфатический узел.**

Состояние каждого лимфатического узла обуславливало структуру окружающих сосудов. Пальпаторно и гистологически выявляемые заблокированные лимфатические узлы имели более развитую сеть сосудов, при этом афферентные сосуды характеризовались дилатацией, свидетельствующей о нарушении тока лимфы.

При этом были выделены следующие типы реструктурированного подмышечного лимфатического коллектора: «последовательный», «магистральный», «равномерный», «радиальный», «сетчатый».

Основными критериями для отнесения к тому или иному типу послужили количество, калибр и длина межанастомозных сегментов лимфатических сосудов; количество, размеры и функциональное состояние лимфатических узлов; расположение данных структурных элементов относительно друг друга во всем комплексе тканей.

«Последовательный» тип подмышечного лимфатического коллектора характеризовался «вытянутостью», преобладанием длинных и при этом развитых сосудов, а также наличием большого количества относительно малых

лимфатических узлов по их ходу («функциональное состояние» I-II). Также отличительной особенностью было наличие больших по размерам свободных от сосудов «окон», малое количество межсосудистых анастомозов. Данный тип лимфатического аппарата чаще выявлялся в изначально небольших по размерам и массе комплексах тканей, удаленных во время хирургического вмешательства (рис. 2).



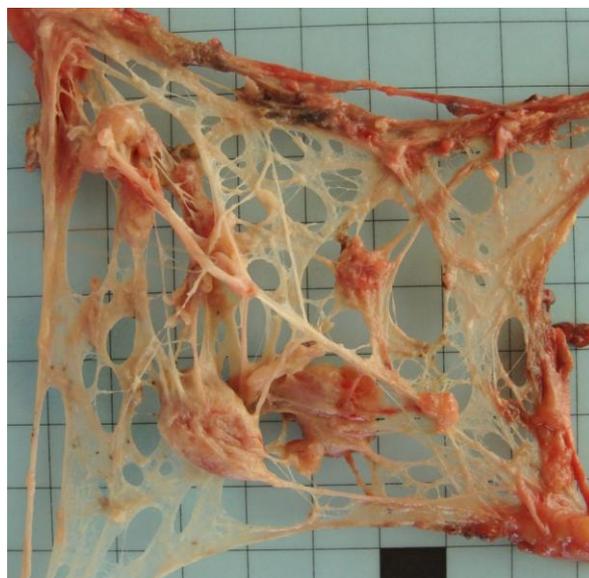
**Рис. 2. «Последовательный» тип подмышечного лимфатического коллектора**

«Магистральный» тип характеризовался наличием нескольких основных «магистралей», представленных крупными сосудами, с развитой окружающей сетью более мелких сосудов и небольшой группой разноразмерных лимфоузлов («функциональное состояние» I-III) (рис. 3).



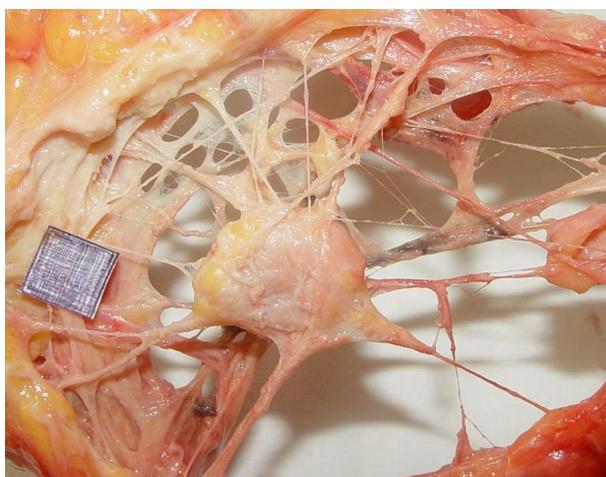
**Рис. 3. «Магистральный» тип подмышечного лимфатического коллектора.**

«Равномерный» тип характеризовался относительно равномерной лимфатической васкуляризацией без значительного перевеса в ту или иную область, небольшими по размерам свободными от сосудов «окнами», при этом лимфатические узлы были в I-IV «функциональном состоянии» (рис. 4).



**Рис. 4. «Равномерный» тип подмышечного лимфатического коллектора**

«Радиальный» тип характеризовался наличием одного или группы крупных лимфоузлов (либо конгломерата лимфатических узлов), как правило, в IV «функциональном состоянии», занимающих преимущественно центральное положение и радиально расположенных афферентных и эфферентных сосудов (рис. 5).



**Рис. 5. «Радиальный» тип подмышечного лимфатического коллектора.**

«Сетчатый» тип характеризовался развитой тонкой сетью многократно ветвящихся микрососудов, наличием большого числа анастомозов, а также относительно небольших лимфоузлов, равномерно расположенных по всему комплексу тканей (чаще в «функциональном состоянии» I-II) (рис. 6).



Рис. 6. «Сетчатый» тип подмышечного лимфатического коллектора

В табл. 1 и рис. 7 представлены данные частоты выявления того или иного типа подмышечного лимфатического аппарата, а также пятилетняя общая выживаемость пациенток, вошедших в группу исследования.

Чаще всего встречался «равномерный» тип лимфатического коллектора - 30 комплексов из 100 (30%), реже – «последовательный» (8%), частота встречаемости «магистрального», «радиального» и «сетчатого» типов была сопоставимы (20%, 21% и 21% соответственно).

При этом анализ пятилетней выживаемости демонстрирует, что доля умерших пациенток в зависимости от типа лимфатического коллектора колебалась в пределах 12,5-23,3%, за исключением группы пациенток с «сетчатым» типом трансформированного лимфатического аппарата, где за пятилетний период остались живы все пациентки.

Таблица 1.

**Распределение лимфатических карт по типам лимфатических коллекторов**

Тип лимфатического коллектора	Общее количество пациенток с данным типом коллектора	Количество умерших пациенток с данным типом лимфатического коллектора в течение 5 лет	Доля умерших, %
Магистральный	20	4	20,0
Последовательный	8	1	12,5
Равномерный	30	7	23,3
Радиальный	21	4	19,0
Сетчатый	21	0	0

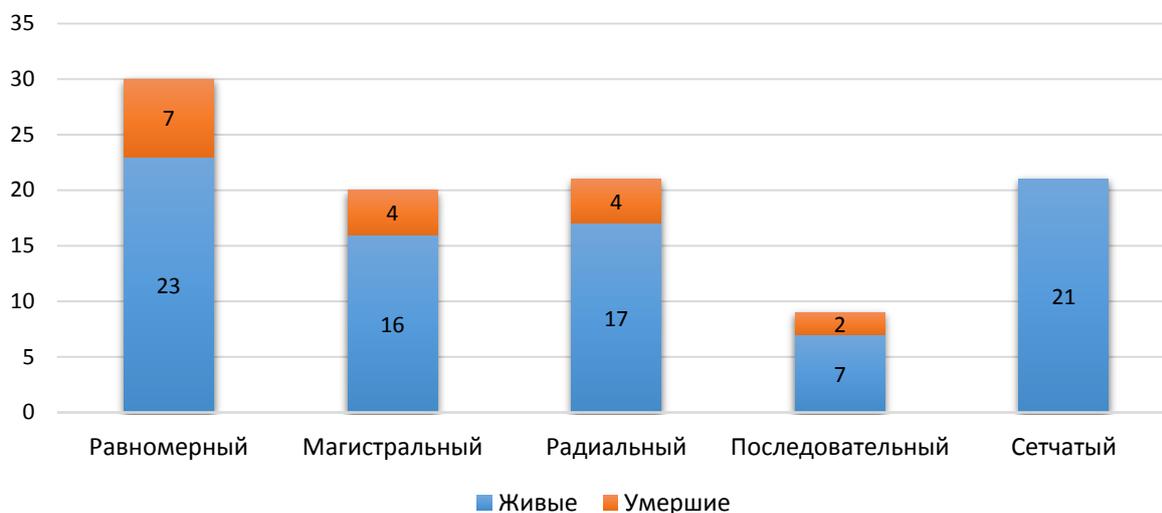


Рис. 7. Распределение выживших и умерших пациенток в группе исследования в зависимости от типа лимфатического коллектора

### Заключение

Предлагаемая классификация является условной, не исключается вариант перехода одного типа подмышечного лимфатического коллектора в другой, то есть, возможно, это этапы одного процесса в различные зафиксированные моменты времени. На наш взгляд, интересным с точки зрения исследователя, является отсутствие умерших пациенток в группе с «сетчатым» типом лимфатического коллектора. Мы предполагаем, что это обусловлено тем, что данный тип характерен для начальных этапов перестройки лимфатического русла, когда вероятность инвазии раковых клеток ниже. Само расположение каждого лимфатического сосуда довольно хаотично и не поддается классическому описанию, канонически принятому в анатомии, однако определенные закономерности прослеживаются. Исследования в данном направлении продолжаются.

### Литература:

1. Бородин Ю. И., Сапин М. Р., Этинген Л. Е., Григорьев В. Н. Общая анатомия лимфатической системы. Новосибирск: Наука СО, 1990. 243 с.
2. Ганцев Ш. Х., Галеев М. Г., Ишмуратова Р. Ш., Хуснутдинов Ш. М., Ганцев К. Ш., Султанбаев А. В. и др. Аксиллярный лимфатический аппарат при раке молочной железы. М.: МИА, 2011. 194 с.
3. Дычарский Л. Ю. Проблемы профилактики и лечения рака молочной железы. Организация противораковой борьбы, профилактика злокачественных опухолей: сб. науч. трудов. Л.: Медицина, 1976. С. 90-100.
4. Есенкулов А. Е., Молдахметов С. К. Патологический подход к выявлению ранних стадий рака молочной железы // Актуальные проблемы профилактики и лечения рака молочной железы: материалы науч.-прак. конф. СПб., 1993. С. 39-40.
5. Заридзе Д. Г. Эпидемиология и профилактика рака // Вестник РАМН, 2001. №9. С. 6-14.
6. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. 250 с.
7. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 250 с.
8. Напалков Н. П., Мерабишвили В. М., Церковный Г. Ф. Заболеваемость населения СССР злокачественными новообразованиями // Злокачественные новообразования в СССР: сб. науч. трудов. Л., 1980. С. 22-103.
9. Семглазов В. Ф., Нургазиев К. Ш., Арзуманов А. С. Опухоли молочной железы: лечение и профилактика. Алма-Ата, 2001. 344 с.
10. Семглазов В. Ф. Проблема рака молочной железы на пороге XXI века. СПб., 1997. 117 с.
11. Семглазов В. Ф. Пути повышения эффективности лечения рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49. № 7. С.467-469.
12. Старинский В. В., Петрова Г. В., Чиссов В. И. и др. Заболеваемость населения России злокачественными заболеваниями в 2000 г. // Российский онкологический журнал. 2002. № 3. С. 39-44.
13. Dvorak H. F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumour angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy // J. Clin. Oncol. 2002. 20. P. 4368 – 4380.
14. Fidler I. J., Balch C. M. The biology of cancer metastasis and implications for therapy // Curr Probl Surg. 1987. № 24. P. 129-209.
15. Gomes F. G., Nedel F., Alves A. M., Nor J. E., Tarquinio S. B. Tumor angiogenesis and lymphangiogenesis: tumor endothelial crosstalk and cellular microenvironmental signaling mechanisms // Life Sci. 2013. №2. P. 101 – 107.
16. Lauria R., Perrone F., Carlomagno C., De Laurentiis M. et al. The prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer // Cancer. 1995. № 76. P. 1772-1778.
17. Schoppmann S. F., Horvat R., Birner P. Lymphatic vessels and lymphangiogenesis in female cancer: mechanisms, clinical impact and possible implications for anti-lymphangiogenic

therapies (Review) // *Oncol.Rep.* 2002. № 9. P.455–460.

18. Sporn M. B. The war on cancer // *Lancet.* 1996. № 347. P.1377-1381.

19. Swartz M., Lund A. Lymphatic and interstitial flow in the tumour microenvironment: linking mechanobiology with immunity // *Nature.* 2012. №12. P. 210 – 219.

20. Weitman E., Cuzzone D., Mehrara B. J. Tissue engineering and regeneration of lymphatic structures // *Future Oncol.* 2013. №9: P.1365–1374.

**References:**

1. Borodin J. I., Sapin M. R., Etingen L. E. i dr. *Obshchaya anatomiya limfaticeskoi sistemy* [General anatomy of the lymphatic system]. Novosibirsk: Nauka SO, 1990, 243 p.

2. Gantsev Sh. H., Galeev M. G., Ishmuratova R. Sh. i dr. *Aksilyarnyi limfaticeskii apparat pri rake molochnoi zhelezy* [Axillary lymphatic apparatus in breast cancer]. M.: MIA; 2011, 194 p.

3. Dycharskii L. Y. *Problemy profilaktiki i lecheniya raka molochnoi zhelezy. Organizatsiya protivorakovoi bor'by, profilaktika zlokachestvennykh opukholei: sb. nauch. trudov.* [Problems prevention and treatment of breast cancer. The organization of cancer control, prevention of malignant tumors: a collection of scientific papers. L.: Meditsina, 1976, pp 90-100.

4. Esenkulov A. E., Moldakhmetov S. K. *Patologicheskii podkhod k vyyavleniyu rannikh stadii raka molochnoi zhelezy* [The pathological approach to the identification of the early stages of breast cancer]. Aktual'nye problemy profilaktiki i lecheniya raka molochnoi zhelezy: materialy nauch. prak. konf. [Actual problems of prevention and treatment of breast cancer: materials of scient. pract. conf.]. SPb., 1993, pp. 39–40.

5. Zaridze D. G. *Epidemiologiya i profilaktika raka* [Epidemiology and prevention of cancer]. *Vestnik RAMN* [Herald RAMS]. 2001. 9. pp. 6–14.

6. Kaprin A. D. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignancies in Russia in 2013 (morbidity and mortality)]. M.: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIRTS» Minzdrava Rossii. 2015. 250 p.

7. Kaprin A. D. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu*

(*zabolevaemost' i smertnost'*) [Malignancies in Russia in 2013 (morbidity and mortality)]. M.: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIRTS» Minzdrava Rossii. 2015. 250 p.

8. Napalkov N. P., Merabishvili V. M., Tserkovnyi G. F. *Zabolevaemost' naseleniya SSSR zlokachestvennymi novoobrazovaniyami* [Incidence of malignant neoplasms in the USSR]. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v SSSR: sb. nauch. trudov* [Malignancies in the Soviet Union: collection of scientific papers]. L., 1980. pp. 22–103.

9. Semiglazov V. F., Nurgaziev K. SH., Arzumanov A. C. *Opukholi molochnoi zhelezy: lechenie i profilaktika* [Breast tumors: treatment and prevention]. Alma-Ata, 2001, 344 p.

10. Semiglazov V. F. *Problema raka molochnoi zhelezy na poroge XXI veka* [The problem of breast cancer at the XXI century]. SPb., 1997, 117 p.

11. Semiglazov V. F. *Puti povysheniya effektivnosti lecheniya raka molochnoi zhelezy* [Ways to improve the effectiveness of breast cancer treatment] *Voprosy onkologii* [Issues of Oncology]. 2003, T. 49, 7. pp. 467–469.

12. Starinskii V. V., Petrova G. V., Chissov V. I. et al. *Zabolevaemost' naseleniya Rossii zlokachestvennymi zabolevaniyami v 2000 g.* [The incidence of malignant diseases of the Russian population in 2000]. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Oncology], 2002, 3. pp. 39–44.

13. Dvorak H. F. *Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumour angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy.* *J. Clin. Oncol.* 2002, 20, pp. 4368–4380.

14. Fidler I. J. *The biology of cancer metastasis and implications for therapy* // *Curr Probl Surg*, 1987, 24. pp. 129-209.

15. Gomes F. G., Nedel F., Alves A. M., Nor J. E., Tarquinio S. B. *Tumor angiogenesis and lymphangiogenesis: tumor endothelial crosstalk and cellular microenvironmental signaling mechanisms.* *Life Sci.* 2013, 2, pp. 101–107.

16. Lauria R., Perrone F., Carlomagno C., De Laurentiis M. et al. *The prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer.* *Cancer.* 1995, 76, pp. 1772-1778.

17. Schoppmann S. F., Horvat R., Birner P. *Lymphatic vessels and lymphangiogenesis in*

female cancer: mechanisms, clinical impact and possible implications for anti-lymphangiogenic therapies (Review). *Oncol. Rep.* 2002, 9, pp. 455–460.

18. Sporn M. B. The war on cancer. *Lancet.* 1996, 347, pp. 1377-1381.

19. Swartz M., Lund A. Lymphatic and interstitial flow in the tumour microenvironment: linking mechanobiology with immunity. *Nature.* 2012, 12, pp. 210–219.

20. Weitman E., Cuzzone D., Mehrara B.J. Tissue engineering and regeneration of lymphatic structures. *Future Oncol.* 2013, 9, pp.1365-1374.

**Контактная информация:**

**Кзыргалин Шамиль Римович** – научный сотрудник Научно-исследовательского института онкологии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Российская Федерация

**Почтовый адрес:** 450000, Российская Федерация, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**E-mail:** ufa.shamil@gmail.com

**Телефон:** +7(347)248-40-58

УДК 616.681-007.43-089.168.7

## РЕЦИДИВТІ ЖӘНЕ ҮЛКЕН ШАП – ҰМА ЖАРЫҚТАРЫНЫҢ СЕБЕП - САЛДАРЫН АНЫҚТАУ

**А. Д. Раимханов**

Семей қаласының Мемлекеттік Медицина Университеті, Семей қ., Қазақстан

**Кіріспе.** Рецидивті шап жарықтары хирургияның өзекті мәселелерінің бірі. Бірақ рецидивтің себептері әлі күнге дейін толық зерттелмеген. Бұл тиімді алдын алу шараларын жүргізуді, біріншілік операциялар кезінде пластиканың рецидивті азайту әдістерін және шап жарықтарының рецидивті формаларының хирургиялық емдеуінің әдістерін құрастыруға мүмкіндік бермейді. Осыған байланысты шап жарығы рецидивінің қауіпті факторлары бөлінген. Шап жарықтары рецидивтерінің кейбір қауіп факторларын зерттеу мүмкін емес.

**Жұмыстың мақсаты:** шап жарығына байланысты жасалынған пластика түрлерінен кейінгі рецидивтердің себеп – салдарын және түрлерін анықтау, соған байланысты келесі жасалатын пластика түрін таңдау.

**Зерттеу әдістері:** Семей қ. ММУ МО 2008- 2013 жылдар аралығында шап жарығы бойынша 519 науқасқа операция жасалған ауру тарихтарына ретроспективті талдау жасалынды, ал олардың ішінде 64 (12,3%) шап жарығының рецидиві бойынша операция жасалған. Жарықтың болуы 1 жылдан 20 жылға дейін. Сырқатнама тарихын анализдеу кезінде шап жарығы 10 жылдан артық 8,7% науқаста, яғни әрбір оныншы науқаста анықталған. Операция жасалған науқастардың орташа жасы 53,6(±12,5) жас. Жарықтың оң жақта орналасуы 342(65,89%), ал сол жақты - 171 (32,94%) және екі жақты – 6 (1,15%) науқаста анықталған.

**Зертту нәтижесі:** Біз қараған науқастардың объективті зерттеулерін, рецидивтің себептерін және операциялық мәліметтерді сараптау барысында біз шап жарығы рецидивінің 5 түрін бөлдік. Бұл кезде олардың орналасуына, шап каналының құрылысының ерекшеліктеріне, рецидивті жарықтың қақпасын түзетін құрылымдарды, біріншілік операция кезіндегі техникалық қателіктерді ескере отырып, сонымен қатар шап каналының жолын қайталайтын операциядан кейінгі тыртықтар ескеріледі.

**Қортынды:** Сонымен, шап жарығы рецидивінің негізгі себептері адекватты емес пластика (шап каналының алдыңғы қабырғасының пластикасы), тігілетін тіндердің созылуы, біртегіс емес тіндердің созылуымен тіндерді тігу, шап каналының дефектілері, шап каналын түзетін тіндердегі дегенеративтік өзгерістер. Шап жарығы рецидивінің негізгі түрлері латералды, ортаңғы, медиалды, тоталды және жалған жарықтар.

**Негізгі сөздер:** шап жарығы, шап жарығының рецидиві, шап жарығы рецидивінің себептері, шап жарығы рецидивінің жіктелуі, шап жарығы рецидивін алдын алу.

## IDENTIFYING RISK FACTORS OF RECURRENT AND SCROTAL-INGUINAL HERNIAS

**A. D. Raimkhanov**

Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan

**Introduction.** Recurrent inguinal hernias are the actual problem of surgery. However, the causes of recurrence have not been studied at all. This is a reason that doesn't allow to carry out effective preventive measures and develop non-recurrent methods of primary operation of inguinal hernias. It is impossible to investigate all risk factors of inguinal hernia.

**Objective:** To determine risk factors of recurrent and scrotal-inguinal hernias, and choice plastic method for recurrent inguinal hernias.

**Methods and Materials:** Between 2008 and 2013 years in Medical Center of Semey State Medical University, 519 patient were operated on inguinal hernia, 64 (12.3%) of them on recurrent inguinal hernia, and retrospective analysis was conducted based on case histories. Those patients suffered from hernia form 1 to 20 years. By analyzing case histories, 8,7% (approximately every tenth) of all patients suffered from inguinal hernia more than 10 years. Average age of patients underwent operation, was 53,6( $\pm$ 12,5). Right-sided inguinal hernia occurred in 342 (64,89%) patients, left-sided in 171 (32,94%) patients and both-sided inguinal hernia was found in 6 (1,15%) patients.

**Results:** By analyzing surveys and causes of inguinal hernia recurrence of patients, we have distinguished 5 types of inguinal hernia recurrence. We focused on their location, condition of the structures of the inguinal canal, that form hernial ring of recurrent hernia, that can point on additional technical mistakes during first operation, and also scar that repeats the direction of inguinal canal.

**Conclusion:** Thus, the main risk factors of inguinal hernia recurrence are inadequate plastics (pastics of anterior wall of inguinal canal), tension of tissues, stitching inhomogeneous tissues, defects of the inguinal canal, age-related changes of tissues that form inguinal canal. The main types of inguinal hernia recurrence are lateral, median, medial, total and false hernas.

**Key words:** inguinal hernia, recurrent hernia, causes of recurrent inguinal hernia, classification of inguinal hernia recurrence, prevention of recurrence of inguinal hernia

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РЕЦИДИВНЫХ И ПАХОВО-МОШОНОЧНЫХ ГРЫЖ**

**А. Д. Раимханов**

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

**Введение.** Рецидивные паховые грыжи являются актуальной проблемой хирургии. Однако причины рецидива до настоящего времени недостаточно изучены. Это не позволяет проводить эффективные профилактические мероприятия и вести разработку безрецидивных методов пластики при первичных операциях и методов хирургического лечения рецидивных форм паховой грыжи. Невозможно изучить все факторы риска грыж.

**Цель исследования:** определение факторов риска рецидивных и пахово-мошоночных грыж и выбор метода пластики при рецидивных паховых грыжах.

**Методы исследования:** в клинике МЦ ГМУ г. Семей с 2008 по 2013 годы по поводу паховой грыжи было оперировано 519 больных, по историям болезням которых проведен одномоментный ретроспективный анализ, из них 64 (12,3%) по поводу рецидива паховой грыжи. Давность грыженосительства от 1 до 20 лет. При анализе историй болезней паховая грыжа более 10 лет отмечена у 8,7%, т.е. у каждого десятого больного. Средний возраст оперированных больных составил 53,6( $\pm$ 12,5) года. Правосторонняя локализация грыжи выявлена у 342(65,89%) пациентов, левосторонняя - у 171 (32,94%) и двусторонняя – у 6 (1,15%).

**Результаты:** анализируя данные объективного обследования наблюдавшихся нами больных, причины рецидивов и данные операционных находок, мы выделили 5 видов рецидивов паховой грыжи. При этом ориентировались на их локализацию, характер структур пахового канала, образующих ворота рецидивной грыжи, что может указывать на допущенные технические погрешности при первичной операции, а также ход послеоперационного рубца, примерно повторяющий ход пахового канала.

**Вывод:** Таким образом, основными факторами риска рецидива паховой грыжи служат неадекватная пластика (пластика передней стенки пахового канала), натяжение сшиваемых тканей, сшивание неоднородных тканей, дефекты пахового канала, возрастные изменения в тканях, образующих паховый канал. Основными видами рецидивов паховой грыжи являются латеральные, срединные, медиальные, тотальные и ложные грыжи

**Ключевые слова:** паховая грыжа, рецидив паховой грыжи, причины рецидива паховой грыжи, классификация рецидивов паховой грыжи, профилактика рецидива паховой грыжи.

**Библиографическая ссылка:**

Раимханов А. Д. Определение факторов риска рецидивных и пахово-мошоночных грыж // Наука и Здравоохранение. 2015. № 6. С. 101-109.

Raimkhanov A. D. Identifying risk factors of recurrent and scrotal-inguinal hernias. *Nauka i Zdravooхранenie* [Science & Healthcare]. 2015, 6, pp. 101-109.

Раимханов А. Д. Рецидивті және үлкен шап – ұма жарықтарының себеп - салдарын анықтау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 6. Б. 101-109.

**Кіріспе**

Рецидивті шап жарықтары хирургияның өзекті мәселелерінің бірі. Бірақ рецидивтің себептері әлі күнге дейін белгілі емес. Бұл тиімді алдын алу шараларын жүргізуді, біріншілік операциялар кезінде пластиканың рецидивсіз әдістерін және шап жарықтарының рецидивті формаларының хирургиялық емдеуінің әдістерін құрастыруға мүмкіндік бермейді. Осыған байланысты шап жарығы рецидивінің қауіпті факторлары бөлінген. Шап жарығы рецидивінің негізгі қауіп факторы жарықты кесуде шап каналының алдыңғы қабырғасының пластикасын орындау. Шап жарықтарының рецидивтерінің себептері әртүрлі. Бұл құрсақ қуысы қысымының ұлғаюына әкелетін үлкен шап жарықтары кезіндегі науқастың шап аймағы тіндерінің морфологиялық өзгерістері, егде жас, ілеспелі созылмалы аурулар, операция кезіндегі техникалық қателіктер және геринопластиканың әдісін дұрыс таңдамау, операция маңындағы іріңді асқынулар. [8,13,15].

Оларды келесідей жүйелеуге болады:

- 1) операцияға дейінгі болған себептер;
- 2) орындалған операция түріне және оның техникалық орындалуына тәуелді себептер;
- 3) операциядан кейінгі дамыған себептер.

Рецидивтің бірінші тобына жатады (операцияға дейінгі себептер).

1. Ұзақ жарықтың болуы, шап аймағы тіндерінің аса маңызды өзгерістері кезіндегі кеш операция. Жарық ұзақ болған сайын, шап каналындағы терең морфологиялық өзгерістер айқын болады. Сонымен қатар операциядан кейінгі кезеңде рецидивтар жиі дамиды;

2. Егде және қарт адамдардағы шап аймағы тіндеріндегі үдемелі дегенеративті өзгерістер;

3. Құрсақ қуысы қысымының өткір түрдегі өзгеруіне әкелетін ілеспелі созылмалы

аурулар (қуық безінің қатерлі емес гиперплазиясы, өкпедегі созылмалы обструктивті аурулар, созылмалы іш қатулар);

4. Операция алдында науқастың толық зерттелмеуі және ағзада инфекцияның қалдыруымен санациясының дұрыс орындалмауы;

Рецидивтің екінші тобына жатады (операцияның орындалу түріне және техникалық орындалуына байланысты себептер).

1. Жарық түзілуінің патогенетикалық шарттарын ескерусіз операцияның дұрыс әдісін таңдамау мысалы: тура және рецидивті жарықтарда шап каналының тек алдыңғы қабырғасын қатайту.

2. Операциялық техниканың дөрекі дефектілері: толық емес гемостаз, жарық қабын толықтай емес жоғары бөліп алу, екінші шап жарығын қараусыз қалуы, шап жарығы тұқылынан лигатураның сырғуы, тігілмеген көлденен фасцияны қалдыру немесе оның операция кезінде зақымдалуы, тіндерді қатты тартумен байлау, шап байламына бұлшық еттердің барлық бөліктерін тікпеу тек беткей бөлігін тігу, тігілетін тіндерді май клетчаткасынан толықтай бөліп алынбауы, қантамырлар мен нервтардың зақымдалуы.

Рецидивтер себепінің үшінші тобына жатады (операциядан кейінгі кезеңде дамитын себептер).

1. Операциялық жара жағынан қабынулы асқынулар (іріңдеу, инфилтраттар, лигатуралы жыланкөздер);

2. Әлі түзілмеген тыртыққа ерте күш түсіру;

3. Операциядан кейінгі кезеңдегі ауыр физикалық жұмыстар;

4. Үрлемелі құралдарда ойнау;

5. Қайталамалы ауыр босанулар;

6. Өкпенің обструктивті ауруларындағы жөтел.

Қиғаш жап жарығы кезіндегі шап каналының артқы қабырғасының пластикасы болашақта тура шап жарығы дамуын алдын алу болып табылады. Орналасуына, шап жарықтарын кесу кезіндегі тактикалық жәнәтехникалық ауытқуларға байланысты рецидивтердің 5 түрі бөлінген. Шап каналының артқы қабырғасының пластикасы, біртекті тіндерді тартусыз тігу шап жарықтары рецидивтерін алдын алу болып табылады. Геринопластиканың тартылулы әдістерін қолдану кезінде рецидивтердің жиілігі біріншілік операциялардан кейін 14 % [3, 17], ал рецидивтер кезінде - 30 % [14, 18] құрайды. Заманауи герниопластика әдістерін, сонымен қатар аллотраспланттарды қолдану кезінде бұл көрсеткіш 1 ден 3 % [2, 16], құрайды. Осы мақала көлденең «жағдай-бақылау» зерттеу принциптері бойынша жасалынды [5].

**Жұмыстың мақсаты** шап жарығына байланысты жасалынған пластика түрлерінен кейінгі рецидивтердің себеп – салдарын және түрлерін анықтау, соған байланысты келесі жасалатын пластика түрін таңдау.

#### **Материалдар мен әдістер**

Осы ретроспективті рандомизацияланбаған клиникалық «жағдай-бақылау» зерттеуі шап жарықтары рецидивтерін алдын алу шараларын жүргізуге көмектеседі. Шап жарықтары рецидивтерінің кейбір қауіп факторларын зерттеу мүмкін емес. Осыны ескере отырып, Семей қ. ММУ МО 2008- 2013 жылдар аралығында шап жарығы бойынша 519 науқасқа операция жасалған ауру тарихтарына ретроспективті талдау жасалынды, ал олардың ішінде 64 (12,3%) шап жарығының рецидиві бойынша операция жасалған топқа анализ жүргізілді. Нақастар қарапайым таңдау әдісімен іріктелді. Жарықтың болуы 1 жылдан 20 жылға дейін. Сырқатнама тарихын анализдеу кезінде шап жарығы 10 жылдан артық 8,7% науқаста, яғни әрбір оныншы науқаста анықталған. Операция жасалған науқастардың орташа жасы 53,6(±12,5) жас. Жарықтың оң жақта орналасуы 342(65,89%), ал сол жақты - 171 (32,94%) және екі жақты – 6 (1,15%) науқаста анықталған. Оң жақтық шап жарығы сол жақ жап жарығына қарағанда кеңірек тараған [8].

Біздің зертеуде 407(78,4%) науқаста қиғаш шап жарығы, ал 112 (21,57%) - тура шап

жарығы анықталған. Операциялық араласуларды орындау кезінде 14(2,69%) науқаста шап жарыға сырғымалы екендігі, оның 4(0,77%) бір шап жарығының қабырғасы қуық болған, 4(0,77%) – соқыр ішекқабырғасы, ал 6(1,15%) –сигма тәрізді ішек.

Мүшенің қысылуына байланысты шұғыл көрсеткіштер бойынша 57 (10,9%) науқасқа операция жасалған, сонын ішінде 32 (6,16%) науқаста шап жарығында үлкен шарбы, ал 25(4,8%) науқаста – жіңішке ішек қысылған. Қысылған мүше бөлігінің некрозы болғанда үлкен шарбы резекциясы 4 науқаста жасалды, жіңішке ішек резекциясы «бүйір бүйіріне» анастомозымен – 2 науқаста орындалды. 2008 жылдан 2013 жж. аралығындағы Семей қ. ММУ МО хирургия бөлімінде рецидивті шап жарығымен емделген науқастарда рецидивтің қауіп факторлары зерттелді.

Басқа авторларға қарағанда [4, 7, 10] біз құрсақ қуысы қысымының жоғарылауымен (іш қатулар, уретра стриктурасы, өкпе және бронхтардың аурулары) жүретін қауіп факторларына мұқият болу керек деп санаймыз. Ағзаның қалыпты қызметі барысында дені сау адамда бұл факторлар жоқ болғанның өзіндеде тәулік барысында құрсақ қуысы қысымының жоғарлауына әкелетін кездейсоқ жағдайлар болуы мүмкін (күлкі, жөтел, күшену, физикалық еңбек). Бұл факторларды рецидивті шақыратын және шап каналын түзетін құрылымдардың ақаулары кезінде біріншілік шап жарығын шақыратын себептер ретінде қарастыру керек. Шап каналына жарықтың түріне байланысты тиісті пластика жасалынса рецидив даму қауіпі төмен болады, сонымен бірге шап каналының дефектілері болмағанда шап жарығы шықпайды.

Мәліметтерімізді анализдеу барысында, 7(10,9%) науқаста рецидив өкпенің созылмалы аурулары кезіндегі жөтелмен шақырылған, ал 18 (28,1%) науқаста – ауыр физикалық жүктемемен. Құрсақ қуысының қысымының кездейсоқ бірнеше рет жоғарлауы 16 (25%) науқаста рецидив шақырған, ал қалған 23 (36%) науқаста рецидив себебі белгісіз.

Дефектілердің болмауы, шап каналының артқы қабырғасының адекватты пластикасы

кезінде, бірінші және екінші топ науқастарында рецидив болмауы керек болған. Сондықтан құрсақ қуысы қысымының жоғарлауына әкелетін факторлар шап жарығы рецидивінің қауіп факторына жатқызылмайды. Ал рецидивтің шыңайы қауіп факторларына шап каналы пластикасы әдісін дұрыс таңдамау, шап каналын түзетін тіндердегі өзгерістерді бағалаусыз ( кең шап аралығы, оның үшбұрышты формасы, іштің сыртқы қиғаш бұлшық ет апоневрозының талшықсыздануы, көлденең фасцияның әлсіздігі, үлкен мөлшерлі жарықтар, терең шап сақинасының кеңеюі) пластиканы орындаудың техникалық қателіктері [10].

Көрсетілген шап каналын түзуге қатысатын тіндердегі құрылымдық морфологиялық өзгерістер біз бақылаған 59(92,1%) - науқаста болған. Бұл мәліметтер бойынша көрсетілген факторлар рецидив дамуында маңызды орын алады.

Шап жарығы рецидиві дамуының негізгі қауіп факторы шап каналын құрайтын тіндердің морфологиялық құрылысын ескерусіз пластика әдісін таңдау. Кимбаровский тігістерімен Жирар-Спасокукоцкий әдісі бойынша шап каналының алдыңғы қабырғасының пластикасы 34(53,1%) науқаста жүргізілсе, Бассини бойынша артқы қабырғаның пластикасы 18(28,1%) науқаста, 12(18,7%) - біріншілік операция кезіндегі пластиканың түрі анықталмады. Қиғаш шап жарығы бойынша біріншілік операция 43(67,1%) науқаста, тура бойынша – 21(32,9%) жүргізілген.

Жарықты кесу кезінде шап жарығы бар барлық науқастарда шап каналының тек артқы қабырғасының пластикасы жүргізілу керектігін айтқан басқа ғалымдармен келісеміз [9, 11]. Бұндай ой жас кездегі қиғаш шап жарығы бар науқастарда және шап каналының жақсы құрылысы кезінде жастық шақта операцияға алынатындығына байланысты. Бірақ науқастардың жасы ұлғайған сайын шап каналы және шап аралығының құрылысы жағымсыз морфологиялық өзгерістерге ұшырап, әлсірейді, ал шап каналын түзетін тіндерде 50 жастан кейін дистрофиялық өзгерістер дамуы мүмкін [9, 10, 12].

Жастың ұлғаюына байланысты шап аймағындағы дистрофиялық өзгерістер, қиғаш жарыққа байланысты операциядан кейін, тура шап жарығы да дамуы мүмкін. Сондықтан шап каналының артқы қабырғасының пластикасы болашақта дамуы мүмкін тура жарықтардың алдын алу болып табылады. Біздің мәліметтер бойынша 50 жастан асқан 52(81,2%) науқаста рецидивті шап жарығы кездескен. Бір жылға дейінгі рецидив біріншілік операция кезінен бастап 21(19,2%) науқаста дамыған. Осындай ерте рецидив пластика әдісін дұрыс таңдамауға байланысты және оның техникалық орындалуының қателігі (тура шап жарығы кезіндегі алдыңғы қабырғасының пластикасы және үлкен көлемдегі қиғаш шап жарығы кезіндегі кең шап аралығында, сонымен қатар шап каналын түзетін тіндердің дистрофиялық өзгерістері). Бір жылдан үш жылға дейінгі 14(21,9%), ал 4 жылдан 5 жылға дейін - 6(9,4%) науқаста байқалған. Бірақ шап жарықтары рецидивтерінің көп мөлшері - 23(35,9%) науқаста – 6 жылдан кейін дамыған. Бұл жас ерекшеліктеріне байланысты (шап каналын түзетін дегенеративті-дистрофиялық өзгерістер).

Рецидивті шап жарығында жасалатын пластика әдісін таңдау ғана емес, сонымен қатар шап каналын түзуге қатысатын тіндердің морфологиялық жағдайын, құрылыстарын бағалау үшін хирургтың тәжірибесі маңызды.

Науқасқа алғаш рет операция жүргізетін хирургтың тәжірибесін бағалау үшін мүмкіндіктер болмады, себебі науқастардың көп мөлшері рецидивпен бірнеше жылдар өткен соң және әртүрлі емдеу мекемелерінде емделген соң, Семей қ., ММУ МО түскен.

Шап каналының пластикасы кезіндегі маңызды жағдай біртекті тіндерді тартусыз тігу, сондықтан бұлшық еттік тіндермен пластика әдісі қалдыру керек [6].

В.В. Жебровский мәліметтері бойынша [7], шап жарықтары рецидивтерінің келесі түрлері бар:

1) рецидивті қиғаш шап жарығы, қиғаш шап жарығының жолдарын қайталайды және ұрық шылбырының элементтерімен қоршалған;

2) медиалды рецидив тура шап жарығына байланысты операция кезінде болады, бұл

шап аралығының медиалды бөлігінде дамиды;

3) қасағаүсті рецидиві шап аралығының медиалды бөлігінде орналасқан;

4) аралық рецидив Гессельбах үшбұрышының ортаңғы бөлігінде дамиды, бұл кезде жарықтың түрі саңырауқұлақтәрізді формаға ие;

5) толық рецидив, шап каналының артқы қабырғасы толықтай бұзылған және шап аралығы үлкен көлемді жарықтармен толтырылған;

6) жалған рецидившапты немесе сан жарығының даму себебі, ол бірінші операция кезінде анықталмаған.

### Нәтижелер

Біз қараған науқастардың объективті зерттеулерін, рецидивтің себептерін және операциялық мәліметтерді сараптау барысында біз шап жарығы рецидивінің 5 түрін бөлдік. Бұл кезде олардың орналасуына, шап каналының құрылысының ерекшеліктеріне, рецидивті жарықтың қақпасын түзетін құрылымдарды, біріншілік операция кезіндегі техникалық қателіктерді ескере отырып, сонымен қатар шап каналының жолын қайталайтын операциядан кейінгі тыртықтар ескеріледі.

Рецидивтердің бұндай түрлері:

1. Құрсақ қуысынан шығатын ұрық шылбырының сыртқы шап шұңқыры проекциясындағы терең шап сақинасы орналасқан жерден жарық қабы шығады. Мұндай рецидив Постемпски бойынша пластика кезінде болады. Жарықтық құрылым 4-5 см диаметрге дейін, дөңгелек пішінді, операциядан кейінгі тыртықтың жоғарғы үштен бір бөлігінде орналасқан және алдыңғы операция кезіндегі ұрық шылбыры қапшықтарының бұзылуы, көбінесе ұмаға түспейді, сондықтан осындай рецидивтің түрі латералды болып саналады. Мұндай рецидивтің себебі көлденен фасцияны және ішкі шап сақинасы проекциясындағы ұрық шылбыры маңындағы тіндерін толық тікпеу болып саналады, бұған И.Л. Иоффе [8] және Т.Ф. Лаврова назар аударған [15]. Мұндай рецидивке ұрық шылбыры шығатын жерді, іштің сыртқы қиғаш бұлшық етінің апоневрозын дұрыс тікпеу және Постемпски бойынша пластикасы кезіндегі жағдайлар

жатады, ол 4(6,2%) науқаста байқалды. Латералды рецидивтің алдын алу үшін құрсақ қуысынан ұрық шылбыры шығатын жердегі тіндерді тігу, сонымен қатар ұрық шылбыры маңындағы апоневрозды толықтай тігу немесе тіндердің тартылуынсыз пластика аллотрансплантантты қолдану қажет.

2. Жарық қабы шап каналының ортаңғы үштен бір бөлігінде шығады және операциядан кейінгі тыртықтың ортаңғы бөлігіне орналасады. Пупарт байламы және іштің сыртқы қиғаш апоневрозының ішкі жапырақшасы арасындағы тігістердің ажырауы кезінде түзіледі. Рецидивке көлденен фасцияны толық тікпеу, іштің сыртқы қиғаш бұлшық еті апоневрозының талшықсыздануы, кең шап аралығы әсер етеді. Дөңгелек формалы жарық қабы, ұмаға түспейді. Рецидивтің бұл түрі ортаңғы деп сипатталады және ол 2(3,1%) науқаста кездесті. Рецидивтің алдын алу – көлденен фасцияны мықты тігу, ал апоневроздың талшықсыздануында - аллопластикалық материалдарды қолдану.

3. Жарық қабының шап каналының сыртқы саңылауының терісі арқылы шығуы (шап каналының алдыңғы қабырғасының пластикасынан кейін). Шап каналының артқы қабырғасының әлсіздігін және кең шап аралықты ескермей алдыңғы қабырғасының пластикасын орындау. Осындай рецидив түрі 38(59,4%) науқаста байқалды. Бұл тағы да шап каналының алдыңғы қабырғасының пластикасы рецидивтің негізгі себебі екендігін көрсетеді. Бұл жерде жарық қабы овалды формалы, ұмаға түсе алады. Көрсетілген рецидив түрі медиалды болып саналады. Рецидивтің профилактикасы – қиғаш шап жарығы кезінде шап каналының артқы қабырғасының пластикасын қолдану, сонымен қатар іштің сыртқы қиғаш бұлшық еті апоневрозының медиалды жапырақшасын міндетті түрде қасаға төмпешігіне тігу немесе альтернативті әдіс тіндердің тартылуынсыз пластика аллотрансплантантты қолдану.

4. Пупарт байламы жиектерінің толық ажырауы және шап каналының артқы қабырғасының толық зақымдалуымен іштің сыртқы қиғаш бұлшық етінің апоневрозының ажырауы. Шап каналының барлық артқы қабырғасы жарық қабымен көрсетілген.

Жарық түзілісі овалды формалы, үлкен мөлшерлі, операциядан кейінгі тыртық жолымен орналасқан, ұмаға түспейді. Бұл рецидив түрі 10(15,6%) науқаста байқалды және тоталды ретінде сипатталды. Рецидивтің алдын алу шап каналының артқы қабырғасының пластикасы, ал іштің сыртқы қиғаш бұлшық етінің апоневрозының талшықсыздануында - аллопластикалық материалдарды қолдану.

5. Тура шап жарығына байланысты операциядан кейінгі бірнеше жылдардан кейін – жас кездегі қиғаш жап жарығына байланысты шап каналының алдыңғы қабырғасының пластикасы жасалған. Бұл жағдайда рецидив емес, («жалған рецидив»), бұрында қиғаш шап жарығына байланысты жүргізілген операцияға байланыссыз тура шап жарығының түзілуі болады. Бұл жарықтың түрі 10(15,6%) науқаста кездесті.

#### Нәтижелерді талқылау

Сонымен, шап жарығы рецидивінің негізгі себептері адекватты емес пластика (шап каналының алдыңғы қабырғасының пластикасы), тігілетін тіндердің созылуы, біртегіс емес тіндердің созылуымен тіндерді тігу, шап каналының дефектілері, шап каналын түзетін тіндердегі дегенеративтік өзгерістер. Шап жарығы рецидивінің негізгі түрлері латералды, ортаңғы, медиалды, тоталды және жалған жарықтар. Шап жарығы рецидивін алдын алу: шап каналының артқы қабырғасының пластикасын жүргізу, ішкі шап саңылауының тартылуы, көлденен фасцияны жақсылап тігу, Постемпски бойынша пластика кезінде іштің сыртқы қиғаш бұлшық етінің апоневрозын қасаға төмпешігіне тігу, ал шап каналын түзуге қатысатын құрылымдарда өзгерістер болса – аллотрансплантаттарды тіндердің тартылуынсыз қолдану. Қиғаш шап жарықтары кезінде шап каналының артқы қабырғасының пластикасы болашақта дамиды тура шап жарықтарының алдын алу болып табылады. Сонымен қатар алып қосатын жағдай клиникаға шап жарығының заманауи лапароскопиялық емдеу әдістерін енгізу. Nyhus 1993 жылы қабылданған шап жарығын төрт типке бөліп қарастыру классификациясын қолдана отырып шап аралыққа альтернативті пластика әдісін таңдау.

#### Әдебиеттер:

1. Айгораев Р. Д. Паховая грыжа – этиология, патогенез, лечение и вторичная профилактика // Наука и здравоохранение. 2011. №3. С. 40-42.
2. Баулин А. В. Сравнительная оценка способов герниопластики у больных паховыми грыжами: автореф. дис. канд. мед. наук. Пенза, 2009. 23 с.
3. Бижев А. А. Место герниопластики по I. L. Lichtenstein в лечении паховых грыж: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2002. 23 с.
4. Воскресенский Н. В., Горелик С. А. Хирургия грыж брюшной стенки. М.: Медицина, 1965. 326 с.
5. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 4. С. 5-17.
6. Егизов В. Н., Сакеев В. П., Качанов В. А., Сергеев А. К. Результаты использования герниопластики без натяжения при лечении ущемленной паховой грыжи // Герниология. 2004. №4. С. 16-18.
7. Жебровский В. В. Хирургия грыж живота. М: ООО МИА, 2005. 384 с.
8. Иоффе И. Л. Оперативное лечение паховых грыж. М.: Медицина, 1968. 171 с.
9. Коган А. С., Веронский Г. И., Таевский А. В. Патогенетические основы хирургического лечения паховых и бедренных грыж. Иркутск: изд-во Иркутского ун-та, 1991. 176 с.
10. Лаврова Т. Ф. Клиническая анатомия и грыжи передней брюшной стенки. М.: Медицина, 1979. 104 с.
11. Нестеренко Ю. А., Газиев Р. М. Паховые грыжи, реконструкция задней стенки пахового канала. М: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. 144 с.
12. Нестеренко Ю. А., Салов Ю. Б. Хирургическое лечение паховых грыж (обзор лечения ущемленной паховой грыжи // Хирургия. 1982. С. 55 - 67.
13. Релин В. Н. Оперативное лечение прямых паховых грыж. Пермь. Перм. гос. мед. академия, 2000. 119 с.
14. Тимошин А. Д. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки. М.: Триада-Х, 2003. 144 с.
15. Тычинкина А. К. Пластика апоневроза передней брюшной стенки расщепленным

кожным ауто трансплантатом без удаления эпидермиса // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1969. № 4. С. 60-63.

16. Belokonev V. I., Breeders D. A., Kovalev Z. V. et al. Rationale for use in plastics combined method hernia // Modern technologies and capabilities Reconstructive and Aesthetic Surgery: Materials of the 1st International Conference / ed. prof. V.D. Adamian. M., 2008. P. 90-91.

17. Konmger J. S., Oster M., Butters M. Management of inguinal hernia - a comparison of current methods // Chirurg. 1998. V. 69, № 12. P. 1340-1344.

18. Meakins J. L., Barkun J. S. Old and new ways to repair inguinal hernias // New Engl. J. Med. 1997. V. 336, № 22. P. 1596-1597.

#### References:

1. Aigoraev R. D. Pakhovyе gryzhi – etiologiya, patogenez, lechenie i vtorichnaya profilaktika [Inguinal hernias – an etiology, pathogenesis, treatment and secondary prevention]. *Nauka i zdavookhranenie*. 2011. 3. pp. 40-42. [in Kazakhstan.]

2. Baulin A. V. *Sravnitel'naya otsenka sposobov gernioplastiki u bol'nykh pakhovymi gryzhami: (avtoref. dis. kand. med. nauk)*. [Comparative assessment of ways of a gernioplastika at patients inguinal hernias: abstract. thesis. candidate. medical sciences. Author's Abstract of Cand. Diss.]. Penza, 2009. 23 p.

3. Bizhev A. A. *Mesto gernioplastiki po I. L. Lichtenstein v lechenii pakhovykh gryzh : avtoref. dis. ... kand. med.nauk* [Gernioplastika place on I. L. Lichtenstein in treatment of inguinal hernias: abstract. thesis.... edging. medical sciences.]. Moscow, 2002. 23 p.

4. Voskresenskii N. V., Gorelik S. A. *Khirurgiya gryzh bryushnoi stenki* [Hernia surgery of the abdominal wall]. Moscow.: Meditsina, 1965. 326 p.

5. Grzhibovskiy A. M., Ivanov S. V., Gorbatova M. A. Issledovanie tipa «sluchay-kontrol'» v zdavookhranении. [The study of the "case-control" in health care]. *Nauka i zdavookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015. 4. P. 5-17.

6. Egiev V. N., Sakeev V. P., Kachanov V. A., Sergeev A. K. Rezul'taty ispol'zovaniya gernioplastiki bez natyazheniya pri lechenii ushchemlennoi pakhovoi gryzhi [The results of

using tension-free hernia repair in the treatment of strangulated inguinal hernia]. *Gerniologiya* [Herniology]. 2004. 4. P. 16-18.

7. Zhebrovskii V. V. *Khirurgiya gryzh zhivota* [Surgery abdominal hernias]. Moscow. OOO MIA, 2005. 384 p.

8. Ioffe I. L. *Operativnoe lechenie pakhovykh gryzh* [Surgical treatment of inguinal hernias] Moscow. Meditsina, 1968. 171 p.

9. Kogan A. S., Veronskii G. I., Taevskii A. V. *Patogeneticheskie osnovy khirurgicheskogo lecheniya pakhovykh i bedrennykh gryzh* [Pathogenetic bases of surgical treatment of inguinal and femoral hernias]. Irkutsk: izd-vo Irkutskogo un-ta, 1991. 176 p.

10. Lavrova T. F. *Klinicheskaya anatomiya i gryzhi perednei bryushnoi stenki* [Clinical anatomy and hernia of anterior abdominal wall]. Moscow. Meditsina, 1979. 104 p.

11. Nesterenko Yu. A., Gaziev R. M. *Pakhovyе gryzhi, rekonstruktsiya zadnei stenki pakhovogo kanala* [Inguinal hernia, reconstruction of the posterior wall of the inguinal canal]. Moscow. BINOM. Laboratoriya znaniy, 2005. 144 p.

12. Nesterenko Yu. A., Salov Yu. B. *Khirurgicheskoe lechenie pakhovykh gryzh (obzor lechenii ushchemlennoi pakhovoi gryzhi)*. [Surgical treatment of inguinal hernias (overview treatment of strangulated inguinal hernia)]. *Khirurgiya*. [Surgery]. 1982. C. 55 – 67.

13. Repin V. N. *Operativnoe lechenie pryamykh pakhovykh gryzh* [Surgical treatment of direct inguinal hernias]. Perm': Perm. gos. med.akademiya, 2000. 119 p.

14. Timoshin A. D. *Khirurgicheskoe lechenie pakhovykh i posleoperatsionnykh gryzh bryushnoi stenki* [Surgical treatment of inguinal and postoperative abdominal wall hernias]. Moscow. Triada-Kh, 2003. 144 p.

15. Tychinkina A. K. *Plastika aponevroza perednei bryushnoi stenki rasshcheplyennym kozhnym autotransplantatom bez udaleniya epidermisa* [Plastic fascia anterior abdominal wall band split skin autograft without removing the epidermis]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova* [Journal of Surgery named after I.I. Grekov], 1969. 4. P. 60-63. [In Russia]

16. Belokonev V. I., Breeders D. A., Kovalev Z. V. et al. Rationale for use in plastics combined method hernia. Modern technologies and

capabilities Reconstructive and Aesthetic Surgery: Materials of the 1st International Conference / ed. prof. V.D. Adamian. Moscow. 2008. pp. 90-91.

17. Konmger J. S., Oster M., Butters M. Management of inguinal hernia - a comparison of

current methods // Chirurg. 1998. V. 69, 12. P. 1340-1344. [In Germany]

18. Meakins J. L., Barkun J. S. Old and new ways to repair inguinal hernias // New Engl. J. Med. 1997. V. 336, 22. P. 1596-1597.

**Контактная информация:**

**Раимханов Айдар Дуйсенович** - PhD-докторант 3-го года обучения, кафедра интернатуры по хирургии, Государственного медицинского университета города Семей.

**Почтовый адрес:** Восточно-Казахстанская область, 071400, г. Семей, ул. Шмидта 9/2, кв. 57.

**E-mail:** aidar\_rd@mail.ru

**Телефон:** р.т. 8(7222) 53-29-42, сот. тел. 87073320084

УДК 517.112+612.8+615.462.03

## ЛЕЧЕБНОЕ ДЕЙСТВИЕ ОРАЛЬНЫХ ГЕЛЕЙ С ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ И КВЕРЦЕТИНОМ НА СОСТОЯНИЕ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ ГИНГИВИТОМ

**И. И. Соколова, Н. Л. Хлистун**

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

**Введение.** Проблема лечения воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) в настоящее время актуальна во всем мире. Среди заболеваний пародонта, гингивит является наиболее частой формой поражения околозубных тканей.

Воспалительные процессы в десне часто отражают снижение барьерной и защитной функций ее эпителиального пласта за счет нарушения плотных межклеточных контактов, что способствует проникновению болезнетворных агентов, токсинов, распространению бактерий. Учитывая то, что основу межклеточного матрикса составляет гиалуроновая кислота, обуславливая проявление многочисленных функций соединительной ткани, представляется возможным использование ее пародонтопротекторных свойств и снижение бактериальной инвазии путем стабилизации межклеточного вещества. Патогенетическая связь свободно-радикального окисления с развитием гингивита определяет применение антиоксидантов и ангиопротекторов. Использование кверцетина, способного подавлять активность гиалуронидазы и снижать тканевую проницаемость, в сочетании с гиалуроновой кислотой перспективно как альтернативный способ лечения гингивита.

**Цель исследования** – повышение эффективности лечения хронического катарального гингивита путем сочетанного применения препаратов гиалуроновой кислоты и кверцетина на основании полученных экспериментально-клинических данных.

**Методы.** Объектом исследования была слюна (ротовая жидкость) 40 пациентов с хроническим катаральным гингивитом (ХКГ) и 12 здоровых лиц. Обследование пациентов осуществляли на базе кафедры стоматологии Харьковского национального медицинского университета и на базе Харьковской городской стоматологической поликлиники № 7. Отбирались пациенты в возрасте 18-35 лет без патологии прикуса, без фоновой патологии внутренних органов и систем. Степень тяжести ХКГ определяли по показателям кровоточивости десен, гиперемии и цианоза, отека и сглаженности десневых сосочков, объективных пародонтальных индексов. Лечение гелем гиалуроновой кислоты и препарата Квертулин (кверцетин + инулин + цитрат кальция) оценивали по биохимическим показателям воспаления (эластаза, МДА), дисбиоза (уреаза, лизоцим) и антиоксидантной системы (каталаза), которые определяли в слюне.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ SPSS SigmaStart 3.0, вероятность расхождений между выборками определяли по t-критерию Стьюдента. Данные считали достоверными при уровне значимости 0,95, т.е.  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Впервые установлена возможность и эффективность использования сочетанного лечебного действия ГК и кверцетина в клинических условиях, что подтверждается снижением активности эластазы на 34,5%, МДА – на 30%, уреазы – на 62%, степени дисбиоза – на 81,5%, увеличением активности лизоцима – на 100%, каталазы – на 46,1%, АПИ – на 108,6% в ротовой жидкости пациентов.

**Выводы.** В работе впервые в условиях моделирования экспериментальной патологии пародонта у крыс изучено действие гиалуроновой кислоты, кверцетина и их сочетания на уровень биохимических маркеров воспаления и количество гиалуроновой кислоты в тканях пародонта.

Расширены и дополнены научные данные о изменениях биохимических маркеров воспаления и содержания ГК в тканях пародонта в зависимости от внешних патогенов и времени их экспозиции.

Впервые на различных экспериментальных моделях гингивита показана возможность и эффективность параллельного использования ГК и кверцетина в комплексном лечении ХКГ.

**Ключевые слова:** гингивит, воспаление, дисбиоз, гиалуроновая кислота, Квертулин, слюна.

## **THERAPEUTIC ACTION ORAL GEL WITH HYALURONIC ACID AND QUERCETIN ON THE ORAL CAVITY FOR PATIENTS WITH GINGIVITIS**

**I. I. Sokolova, N. L. Khlystun**

**Kharkiv National Medical University, Kharkov, Ukraine**

**Introduction.** The problem of the treatment of inflammatory periodontal diseases (IPD) is urgent worldwide now. Among periodontal diseases, gingivitis is the most common form of periodontal tissue destruction.

Inflammation processes in gums often reflect the decrease of the barrier and protective functions of their epithelial layer by disrupting tight intercellular contacts, which promotes the penetration of pathogenic agents, toxins and the spread of bacteria. Considering the fact that the basis of intercellular matrix consists of hyaluronic acid, which causes manifestation of many functions of connective tissues, it gives possibility to use its parodontally protective properties and reduce bacterial invasion by stabilizing intercellular substance. The pathogenetic link of free radical oxidation with the development of gingivitis defines the usage of antioxidants and angioprotectors. The usage of quercetin, which is capable of suppressing the activity of hyaluronidase and reducing fabric penetration in combination with hyaluronic acid is perspective alternative method of treating gingivitis.

The purpose of the given paper – to improve the efficiency of treatment of chronic catarrhal gingivitis by combining the usage of hyaluronic acid and quercetin on the basis of the experimentally and clinically received data.

**Methods.** The object of the study was the saliva (oral fluid) in 40 patients with chronic catarrhal gingivitis (HCG) and 12 healthy volunteers. Examination of patients was carried out at the Department of dentistry Kharkiv national medical University and Kharkov city dental clinic № 7. The subjects were selected aged 18-35 without malocclusions, without background pathology of internal organs and systems. The severity HCG was determined by the level of bleeding gums, redness and cyanosis, edema and flattening of the gingival papillae objective of periodontal indices. The therapeutic effect of hyaluronic acid gel and of the drug Circulin (quercetin + inulin + calcium citrate) was assessed by biochemical markers of inflammation (elastase, MDA), dysbiosis (urease, lysozyme) and the antioxidant system (catalase) was determined in saliva.

Statistical processing of results was performed using software package SPSS SigmaStart 3.0, the probability of differences between samples was determined by t-student's criterion. Data was considered significant at the significance level of 0.95, i.e.,  $p < 0.05$ .

**Results.** For the first time, the possibility and effectiveness of usage of combined therapeutic action of HA and quercetin in clinical conditions are established that is proved by a decrease in elastase activity by 34.5%, MDA - 30%, urease - 62%, the degree of dysbiosis - by 81.5%, an increase in activity lysozyme - 100%, catalase - by 46.1%, IPA – by 108,6% in the oral fluid of patients.

**Conclusions.** In the given paper for the first time in the conditions of experimental simulation of periodontal pathologies in rats the effect of hyaluronic acid, quercetin, and their combinations are studied at the levels of biochemical markers of inflammation and amount of hyaluronic acid in the periodontal tissues.

Scientific data on changes in biochemical markers of inflammation and count of HA in periodontal tissues are expanded and complemented depending on the external pathogens and the time of their exposure.

For the first time in various experimental models of gingivitis the possibility and efficacy of parallel use of HA and quercetin in complex treatment of CCG are demonstrated.

**Keywords:** gingivitis, inflammation, dysbiosis, hyaluronic acid, Kvertulin, saliva.

## **ГИНГИВИТПЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАР АУЫЗ ҚУЫСЫ ЖАҒДАЙЫНДА ГИАЛУРОН ҚЫШҚЫЛЫМЕН ЖӘНЕ КВЕРЦЕТИНМЕН ОРАЛДЫ ГЕЛЬДЕРДІҢ ЕМДІК ӘСЕРІ**

**И. И. Соколова, Н. Л. Хлистун**

**Харьков ұлттық медициналық университеті, Харьков қ., Украина**

**Кіріспе.** Осы кезде пародонта ісік ауруларын емдеу мәселесі бүкіл дүниежүзінде өзекті. Пародонта, гингивит аурулары арасында тісасты тіндерінің зақымдануы түрлері ең таралғаны болып табылады.

Тіс етіндегі ісу процестері тығыз жасушааралық байланыстардың бұзылуы есебінен оның эпителиалды қабатының кедергілері мен қорғау қызметінің төмендеуін жиі көрсетеді, ол аурушаң агенттердің, токсиндердің кіріп кетуіне, бактериялардың таралуына себепші болады. Жасушааралық матрикс негізіне гиалуронд қышқыл құрайтынын ескере отырып, дәнекер тіндердің көптеген қызметтерінің айқындалуына себепші бола отырып, жасушааралық заттарды тұрақтандыру жолымен оның пародонтопротекторлық қасиеттерін пайдалану мүмкіндігі және бактериалды инвазиясын төмендету көрсетіледі. Еркін –радикалды тотығудың патогенетикалық байланысы гингивиттің дамуымен антиоксиданттардың және ангиопротекторларды қолдануды айқындайды. Гиалуронидазаның белсенділігін басатын және тіндік өтімділікті төмендету қабылеттілігі кверцетинді пайдалану гиалурон қышқылмен қосарласып гингивитті емдеудің альтернативті әдісі ретінде перспективті.

**Зерттеу мақсаты** - эксперименталды – клиникалық мәліметтер негізінде алынған гиалурон қышқыл және кверцетин препараттарды байланыса қолдану жолымен созылмалы катаралды гингивитті емдеудің тиімділігін арттыру.

**Әдістері.** Зерттеу нысаны созылмалы катаралды гингивитпен ауыратын 40 науқастың және 12 дені сай тұлғаның сілекейі (ауызішілік сұйықтығы) болды. Пациенттерді тексеру Харьков ұлттық медициналық университетінің стоматология кафедрасында және №7 Харьков қалалық стоматологиялық емхана негізінде жүргізілді. 18-35 жас аралығындағы тістеу патологиясы жоқ, ішкі ағзалардың және жүйелердің фондық патологиясыз пациенттер таңдалды. СКГ салмақ дәрежесі тіс етінің қаңсырауы, гиперемия және цианоз, тіс еті ұшыныңісігі және тегістілігі, пародонталды индекстердің көрсеткіштері бойынша айқындалды. Гиалурон қышқыл гелінің және Квертулин препаратының емдік әсері (кверцетин + инулин + кальций цитраты) ісінудің биохимиялық көрсеткіштері бойынша бағаланды (эластаза, МДА), дисбиоза (уреаза, лизоцим) және антиоксидантты жүйемен (каталаза), оларды сілекейде анықтады.

Нәтижелердің статистикалық өңдеуін SPSSSigmaStart 3.0 бағдарламалар пакеті көмегімен жүргізді, Стьюдент t-критері бойынша таңдау арасындағы айырмашылықтардың ықтималдылығы анықтады. Мәліметтерді 0,95, т.е.  $p < 0,05$  маңыздылық деңгейі кезінде шынайы деп санады

**Нәтижелер.** Клиникалық жағдайларда ГҚ және кверцетиннің қосарланған емдік әсерін пайдалану мүмкіндігі мен тиімділігі алғашқы рет тұрақталды, ол пациенттің ауыз сұйықтығындағы эластазаның белсенділігінің 34,5%, уреазаның – 62%, степенидисбиозаның –

на 81,5%, төмендеуімен, лізоцим белсенділігінің 100%, каталазаның – 46,1%, АПИ – 108,6% ұлғаюымен расталады. Егеуқұйрықтарда гиалурон қышқылының әсері зерттелген.

**Қорытындылар.** Алғашқы рет егеуқұйрықтарда пародонттың эксперименталды патологиясын модельдеу жағдайында гиалуронды қышқылдың, кверцетиннің әсері және олардың пародонты тіндердегі гиалуронд қышқылының мөлшері және ісіктің биохимиялық маркерлері деңгейі зерттелді.

Ішкі патогендердің және олардың экспозиция уақыттарынан пародонттың тіндеріндегі ГҚ биохимиялық маркерлері және құрамының өзгерістері туралы ғылыми мәліметтер кеңейтілді және толықтырылды.

Алғашқы рет СКГ кешенді емдеуде гингивиттің әртүрлі эксперименталды модельдердегі ГҚ және кверцетиннің мүмкіндігі мен қатарласа пайдалану тиімділігі көрсетілген.

**Кілт сөздер:**гингивит, ісік, дисбиоз, гиалурон қышқылы, Квертулин, сілекей.

#### **Библиографическая ссылка:**

Соколова И. И., Хлостун Н. Л. Лечебное действие оральных гелей с гиалуроновой кислотой и кверцетином на состояние полости рта у больных гингивитом // Наука и Здоровоохранение. 2015. № 6. С. 110-123.

Sokolova I. I., Khlystun N. L. Therapeutic action oral gel with hyaluronic acid and quercetin on the oral cavity for patients with gingivitis. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 6, pp. 110-123.

Соколова И. И., Хлостун Н. Л. Гингивитпен ауыратын науқастар ауыз қуысы жағдайында гиалурон қышқылымен және кверцетинмен оралды гельдердің емдік әсері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 6. Б. 110-123.

#### **Введение.**

Проблема лечения воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) в настоящее время актуальна во всем мире. В настоящее время 74-80% взрослого населения Украины имеет патологические процессы в тканях пародонта (Н.Ф. Данилевский, Л.Ф. Сидельникова, Ф.Г. Ткаченко, 2003), а распространенность гингивита у детей, как наиболее частой формы поражения пародонта, составляет от 53 до 98% [23]. За последние годы накоплено много подтверждений тому, что из-за пародонтопатий может возрастать риск системных заболеваний – коронарной патологии сердца, инфаркта миокарда, инсульта, атеросклероза, опасности преждевременных родов. Болезни пародонта могут повлечь развитие в организме очагов хронической инфекции, снижение психо-эмоционального статуса, работоспособности [5, 24, 25, 26]. Данная патология существенно осложняет проведение различных видов стоматологического лечения, оказание качественной помощи.

Среди заболеваний пародонта, гингивит является наиболее частой формой поражения околозубных тканей и встречается

преимущественно у детей, подростков и лиц до 35 лет, поскольку в дальнейшем, при отсутствии лечения, прогрессирует и переходит в пародонтит (Николаев А.И., Цепов Л.М., 2001; Орехова Л.Ю., Улитовский С.Б., 2007). Исходя из общих представлений о развитии ВЗП, гингивит следует рассматривать как многофакторную патологию, обусловленную неблагоприятным влиянием общих и местных факторов, а также агрессивных факторов внешней среды (Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В., 2000; Хоменко Л.А., 2007).

Несмотря на значительный прогресс в разработке новых методов лечения гингивита и их широкое применение, следует отметить, что частота и тяжесть этого заболевания не снижаются. Эти обстоятельства и определяют необходимость дальнейшего поиска новых, более эффективных способов лечения.

Воспалительные процессы в десне часто отражают снижение барьерной и защитной функций ее эпителиального пласта за счет нарушения плотных межклеточных контактов, что способствует проникновению болезнетворных агентов, токсинов, распространению бактерий [22]. Учитывая то, что основу

межклеточного матрикса составляет гиалуроновая кислота, обуславливая проявление многочисленных функций соединительной ткани, представляется возможным использование ее пародонто-протекторных свойств и снижение бактериальной инвазии путем стабилизации межклеточного вещества. Гиалуроновая кислота (гиалуронат, гиалуронан) – основной компонент соединительной, эпителиальной и нервной ткани, относящийся к группе гликозамингликанов, который, благодаря своим физико-химическим свойствам, обеспечивает проявление большинства ее функций, в частности структурообразовательной, регуляции клеточной дифференцировки, трофической, транспортной [6]. В больших количествах обнаружена в пупочном канатике, коже, оболочках яйцеклеток, а также в роговице, костях, клапанах сердца [1].

В тканях и жидкостях ГК существует в свободном состоянии или ассоциирована с белками, образуя вязкие растворы. Биополимер входит в состав основного вещества многих видов соединительной ткани до 5% к массе (петушиные гребни, стекловидное тело глаза, синовиальная жидкость, кожа). Участвует в поддержании водного и плазменного белкового гомеостаза. Нарушение какого-либо звена приводит к ослаблению сопротивляемости тканей пародонта и восприимчивости к воздействию негативных факторов.

Биологическое значение ГК состоит, прежде всего, в том, что она является цементирующим, склеивающим веществом соединительно-тканых систем организма. Она является основой функционирования муколитической системы, определяющей, в частности, проницаемость тканей и сосудов. Вследствие высокого значения молекулярной массы кислота выполняет роль структурообразователя, "связывателя" воды в промежуточных полостях, гелеобразных матрицах, что определяет тургор тканей и повышает их сопротивление действию сжимающих нагрузок, участвуют в транспорте и распределении воды в тканях и в ионном обмене. Одна молекула ГК удерживает до 500 молекул воды.

ГА гель с высоким молекулярным весом снижает пролиферацию клеток в десне - эпителиальных клеток, фибробластов и лимфоцитов, уменьшение воспаления, улучшает состояние пародонта у пациентов с хроническим процессом [18].

Некоторые авторы [7] рассматривают пародонтоз как один из видов коллагеноза с нарушением обмена коллагеновых белков, говоря о роли системы ГК - гиалуронидаза в этиологии и патогенезе.

Показана эффективность применения гиалуронана в терапии гингивита [9,18]. Предложена композиция на основе гиалуроновой кислоты, используемая в стоматологии для остановки кровотечений из десен, вызванных экстракцией зуба или патологическим процессом (пародонтозом), представляющая собой водный, предпочтительно 1-2%-ный раствор гиалуроновой кислоты, дополнительно содержащий ионы хрома (3+).

Патогенетическая связь свободно-радикального окисления с развитием гингивита определяет применение антиоксидантов и ангиопротекторов в лечении ВЗП. Использование кверцетина, способного подавлять активность гиалуронидазы и снижать тканевую проницаемость, в сочетании с гиалуроновой кислотой перспективно как альтернативный способ лечения гингивита.

**Целью** настоящей работы стало повышение эффективности лечения хронического катарального гингивита путем сочетанного применения препаратов гиалуроновой кислоты и кверцетина на основании полученных экспериментально-клинических данных.

#### **Материалы и методы исследования**

Нами в экспериментальных условиях на различных моделях гингивита (токсический, протаминовый, эндотоксиновый) было показано лечебно-профилактическое действие оральных мукозо-адгезивных гелей, содержащих гиалуроновую кислоту, кверцетин и пребиотик инулин [17,20,21].

Объектом исследования была слюна (ротовая жидкость) 40 пациентов с хроническим катаральным гингивитом (ХКГ) и 12 здоровых лиц. Обследование пациентов осуществляли на базе кафедры стоматологии

Харьковского национального медицинского университета и на базе Харьковской городской стоматологической поликлиники №7. Отбирались пациенты в возрасте 18-35 лет без патологии прикуса, без фоновой патологии внутренних органов и систем. Степень тяжести ХКГ определяли по показателям кровоточивости десен, гиперемии и цианоза, отека и сглаженности десневых сосочков, объективных пародонтальных индексов.

Все больные ХКГ были распределены в 3 группы: 1 – группа сравнения (11 пациентов), которые получали общепринятую базовую терапию, включающую санацию полости рта, профессиональную гигиену полости рта, антибактериальную терапию препаратом «Метродент» путем аппликации на десневой край 2 раза в день в течение 2-х недель; 2 – основная группа (12 пациентов), получавшая в дополнение к базисной терапии аппликации на десну препарата «Генгигель» производства фирмы «Racerfarma» s.r.l. (Италия, гигиеническое заключение № 05.03.02-03/72694 от 13.11.2009 г.) 2-3 раза в день в течение 2-х недель и 3 – основная группа (17 пациентов), получавшая в дополнение к базисной терапии аппликации «Генгигеля» и прием внутрь препарата «Квертулин» производства НПА «Одесская биотехнология» (Украина, гигиеническое заключение № 05.03.02-06/44464 от 17.05.2012 г.) [2].

В группе сравнения и в двух основных группах сбор слюны и ее исследование осуществляли в первый день и спустя 2 недели.

В слюне (ротовой жидкости) больных и здоровых определяли уровень биохимических маркеров воспаления [13]: активность эластазы и содержание малонового диальдегида (МДА), показатель микробной обсемененности – активность уреазы [12], показатель неспецифического иммунитета – активность лизоцима [12] и по соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень орального дисбиоза по Левицкому [12]. Кроме того, в ротовой жидкости определяли активность антиоксидантного фермента каталазы [13] и по соотношению активности каталазы и

содержания МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [13].

Для оценки гигиенического состояния полости рта использовали упрощенный индекс гигиены ОНІ (Green, Vermillon, 1969) [19], позволяющий получить количественную оценку налета и зубного камня. Для этого исследовали вестибулярные поверхности 11, 16, 26, 31 и оральные поверхности 36, 46.

Налет определяли визуально, зондом или окрашиванием.

3 начения индекса:

0 - нет налета;

1 - налет покрывает до 1/3 поверхности зуба;

2 - налет покрывает до 2/3 поверхности зуба;

3 - налет покрывает более 2/3 поверхности зуба.

Индекс зубного налета (ИЗН) = сумма показателей/6.

Значения индекса зубного камня:

0 - нет налета;

1 - наддесневой зубной камень покрывает до 1/3 поверхности зуба;

2 - наддесневой зубной камень покрывает до 2/3 поверхности зуба;

3 - наддесневой зубной камень покрывает более 2/3 поверхности зуба.

Индекс зубного камня (ИЗК) = сумма показателей/6.

Частное отделение и есть упрощенный индекс. В норме он равен единице.

Для оценки выраженности воспалительных изменений в десне использовали индекс РМА (папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс) [8,10] в модификации Парма (1960), позволяющий судить о протяженности и тяжести симптоматического гингивита. Оценку воспалительного процесса производили следующим образом:

- воспаление сосочка - 1 балл;

- воспаление края десны - 2 балла;

- воспаление альвеолярной десны - 3 балла. Оценивали состояние десны у каждого зуба.

Индекс вычисляли по следующей формуле:

$$\text{Индекс гингивита (РМА)} = \frac{\text{сумма показателей в баллах} \times 100}{3 \times \text{число зубов у обследуемого}}$$

где 3 - коэффициент усреднения.

При потере зубов исходили из фактического их наличия [10].

В норме индекс РМА равен 0. Чем больше цифровое значение индекса, тем выше интенсивность гингивита.

Оценочные критерии индекса РМА:

30 % и менее — легкая степень тяжести гингивита;

31-60 % — средняя степень тяжести;

61% и выше — тяжелая степень.

С целью объективной оценки состояния пародонта до и после проведенного лечения в ротовой жидкости пациентов, которую собирали натошак в течении 1 минуты в утреннее время после предварительного ополаскивания водопроводной водой [15], определяли следующие биохимические показатели: активность эластазы по методу Visser (по степени гидролиза синтетического субстрата N-t-BOC-L-alanine-p-nitrophenyl ester (BOC) (Sigma, USA)) [13], уреазы по реакции с мочевиной с образованием аммиака [2,12], лизоцима - бактериолитическим методом [12, 14], каталазы - по интенсивности окраски комплекса солей молибдена и перекиси водорода, не прореагировавшей с каталазой [3,13], концентрацию малонового диальдегида (МДА) - по реакции с тиобарбитуровой кислотой [13]. О степени обсемененности микрофлорой полости рта судили косвенно по степени дисбиоза полости рта, который определяли ферментативным методом по А.П.Левицкому [12], а по соотношению активности каталазы и концентрации МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс (АПИ) [13].

Аналогичные клинико-лабораторные исследования выполнены и у 12 здоровых лиц.

При выполнении исследования применены известные и широко применяемые клинико-статистические и клинико-информационные методы: анамнестический количественный анализ, экспертная оценка с последующим количественным анализом результатов;

клинико-статистические, в частности: вариационная статистика, вероятностное распределение клинических признаков с оценкой достоверности полученных результатов. Применен метод информационного анализа факторных комплексов и элементы дисперсионного анализа для качественных признаков неравномерных комплексов и корреляционный (метод рангов и метод линейной корреляции) анализ.

Средние значения показателей (форм.1) и их средние ошибки (форм.2) определяли по формулам:

$$\bar{P} = \frac{\sum x \times f_1}{n} \quad (1),$$

$$m_p = \sqrt{\frac{P \times q}{n}} \quad (2),$$

где  $P$  - среднее значение относительной величины (частоты),  $n$  - количество наблюдений,  $x$  - значение отдельных объектов исследования,  $f_1$  - частота отдельных вариантов,  $m_p$  - средняя ошибка средней относительной величины,  $q = 100 - P$ .

Среднее значение абсолютных величин (форм. 3) и их среднюю погрешность (форм. 4) получали следующим образом:

$$\bar{X} = \frac{\sum x \times f_2}{n} \quad (3),$$

$$m_x = \frac{\delta}{n} \quad (4),$$

где  $X$  - среднее значение абсолютной величины (показателя),  $n$  - количество наблюдений,  $x$  - значение отдельных объектов исследования,  $f_2$  - частота отдельных вариантов,  $m_x$  - средняя погрешность,  $\sigma$  - среднее квадратичное отклонение.

Степень достоверности разности двух средних определяли с использованием одностороннего критерия Стьюдента.

С целью комплексного изучения факторов, причин и условий формирования взаимосвязей определены и обоснованно применены основные показатели корреляционного анализа (ранговой и линейной корреляции), корреляционные взаимосвязи определены, применяя формулы:

$$r_{xy} = \frac{\sum d_x \times d_y}{\sqrt{\sum d_x^2 \times d_y^2}} \quad m_p = \frac{1 - \rho}{\sqrt{n}}$$

где  $r_{xy}$  - коэффициент линейной корреляции,  $d_x$  - отклонение значения по координате X,  $d_y$  - отклонения значения по координате Y,  $m_p$  - средняя ошибка показателя корреляции,  $\rho$  - коэффициент корреляции,  $n$  - количество наблюдений (измерений).

При анализе результатов исследования использовались лицензированные программные продукты ("STATISTICA", "EXCEL" с дополнительным набором программ) на ПЭВМ, что позволило обеспечить необходимую стандартизацию процесса и процедуры клиничко-статистического анализа полученных данных.

Этические принципы. Комиссия по этическим вопросам и биоэтике Харьковского национального медицинского университета на своем заседании (протокол №3 от 04.03.2015 года) рассмотрела материалы по выполнению кандидатской диссертации по теме «Патогенетическое обоснование сочетанного применения гиалуроновой кислоты и кверцетина в комплексном лечении хронического катарального гингивита (экспериментально-клиническое исследование)», частью которой является данная статья, и считает, что работа была проведена в соответствии с законом Украины «О лекарственных средствах», 1996, ст.7, 8, 12, принципам ICH GCP (2008 г.), CLP (2002 г.), «Порядка проведения клинических испытаний лекарственных средств и экспертизы материалов клинических испытаний» и «Типовому положению о комиссии по вопросам этики», утвержденных

приказами МЗ Украины №523 от 12.07.2012 г. и №616 от 03.08.2012 г. Работа соответствует общепринятым нормам морали, требованиям соблюдения прав, интересов и личной доступности участников исследования. Риск для субъектов исследования во время выполнения работы отсутствует. Участники исследований информировались о все аспектах, связанных с целью, задачами, методиками и пользой исследования. Лабораторные и инструментальные методы исследований являются общепринятыми, разрешенными к применению.

### Результаты

В таблице 1 представлены результаты определения в ротовой жидкости пациентов уровня биохимических маркеров воспаления. Из этих данных видно, что у больных ХКГ достоверно возрастает лишь активность эластазы, а содержание МДА проявляет четкую тенденцию к увеличению. Базисное лечение (группа сравнения) несколько снижает активность эластазы (на 21,4 %), однако достоверное снижение наблюдается лишь в основных группах: при включении «Генгигеля» – на 26,4 %, а при сочетании «Генгигеля» и Квертулина - на 34,5 %.

Уровень другого маркера воспаления, МДА, также снижается после лечения: на 22,8 % (группа сравнения), на 27,5 % (группа с «Генгигелем») и на 30,0 % (группа «Генгигель» + Квертулин), однако во всех случаях  $p > 0,05$ .

В таблице 2 представлены результаты определения в ротовой жидкости активности уреазы, лизоцима и степени дисбиоза. Эти данные свидетельствуют о значительном (в 3-4 раза) повышении активности уреазы у больных ХКГ, что свидетельствует о росте микробной обсемененности полости рта. Применение исследуемых препаратов снижает активность уреазы на 59 % (гр. «Генгигель») и на 62 % («Генгигель» + Квертулин), в группе сравнения – на 36 %.

Активность лизоцима, напротив, существенно снижается у больных ХКГ. После базисного лечения активность лизоцима увеличивается на 27,8 %, после лечения «Генгигелем» – на 60 %, а после лечением «Генгигелем» + Квертулином – на 100 %.

Рассчитанная степень орального дисбиоза (табл. 2) свидетельствует об ее 5-7-кратном

увеличении у больных ХКГ. Базисное лечение снижает степень дисбиоза на 50,7 %, лечение с использованием «Генгигеля» – на 74,5 %, а сочетанное лечение «Генгигелем» и Квертулином – на 81,5 %.

В таблице 3 представлены результаты определения в слюне активности каталазы, которая достоверно снижается у больных ХКГ. Проведенное лечение повышает активность каталазы на 9 % (группа сравнения), на 33,3 % (группа «Генгигель») и на 46,1 % (группа «Генгигель» + Квертулин).

Еще более разительные изменения индекса АПИ. Так, повышение индекса в группе сравнения составляет 41,9 %, в группе «Генгигель» – на 86,5 % и в группе «Генгигель» и Квертулин – на 108,6 %.

В таблице 4 представлены результаты определения двух дентальных индексов у больных ХКГ. Из этих данных видно, что у больных существенно возрастает уровень обоих показателей. Проведенное лечение снижает индекс ОН1 на 26 % (группа сравнения), на 42 % (группа «Генгигель») и на 58 % (группа «Генгигель» + Квертулин).

Также существенно снижается и индекс РМА: на 29,6 % (группа сравнения), на 71,9 % (группа «Генгигель») и на 90,5 % (группа «Генгигель» + Квертулин).

Таким образом, при ХКГ существенно возрастает в ротовой полости степень воспаления десны, степень орального дисбиоза, достоверно ухудшаются дентальные индексы и уровень антиоксидантной защиты.

Применение орального геля, содержащего гиалуроновую кислоту, в значительной степени снижает степень дисбиоза и воспаления, причем более эффективно сочетание препарата гиалуроновой кислоты с препаратом Квертулин. Последний является не только ангио- и гепатопротектором, но и как ингибитор гиалуронидазы [4] повышает лечебную эффективность гиалуроновой кислоты [11].

Т.е., при моделировании экспериментального гингивита все исследуемые патогены (пчелиный яд, протамин, линкомицин, липополисахарид) вызывали глубокие

нарушения в тканях десны в виде повышения активности эластазы, МДА, уреазы, снижения количества лизоцима, каталазы, индекса АПИ, а также нарастания степени дисбиоза и протеолитической активности. Наиболее адекватной моделью гингивита, отражающей патогенетический механизм развития воспаления, оказалась модель с использованием геля ЛПС.

### **Обсуждение результатов**

Таким образом, очевидно, что проблема лечения воспалительных заболеваний пародонта в настоящее время актуальна во всем мире. Среди всех ВЗП, гингивит является наиболее частой формой поражения околозубных тканей и встречается преимущественно у детей, подростков и лиц до 35 лет, поскольку в дальнейшем, при отсутствии лечения, прогрессирует и переходит в пародонтит. Исходя из общих представлений о развитии ВЗП, гингивит следует рассматривать как многофакторную патологию, обусловленную неблагоприятным влиянием общих и местных факторов, а также агрессивных факторов внешней среды. Поэтому необходимость поиска нового метода повышения эффективности лечения хронического катарального гингивита была очевидна. Путем сочетанного применения препаратов гиалуроновой кислоты и кверцетина нами была доказана эффективность данного метода и на основании полученных экспериментально-клинических результатов мы можем смело утверждать, что использование орального геля, содержащего гиалуроновую кислоту, значительно снижает степень дисбиоза и воспаления, причем более эффективно в сочетании с препаратом Квертулин.

Таким образом, недостаточность освещенности этого вопроса в литературе с одной стороны, а также перспективность применения ГК и ее препаратов как биологического протектора при коррекции многих патологических процессов, в частности, в тканях пародонта, с другой стороны, говорят о необходимости дальнейшего изучения эффективности ее использования в пародонтологии.

Таблица 1.

**Влияние лечения больных гингивитом препаратами гиалуроновой кислоты и кверцетина на уровень маркеров воспаления в ротовой жидкости.**

№№ п/п	Группы	n	Эластаза, мк-кат/л	МДА, мкмоль/л
1	Норма	12	0,49±0,08	0,25±0,05
2	Группа сравнения	11		
2.1	до лечения		0,86±0,09 p<0,05	0,35±0,06 p>0,05
2.2	после лечения		0,66±0,08 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	0,27±0,06 p>0,5; p <sub>1</sub> >0,3
3	Генгигель	12		
3.1	до лечения		1,29±0,09 p<0,01	0,40±0,05 p<0,05
3.2	после лечения		0,95±0,07 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,05	0,29±0,04 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,05; p <sub>2</sub> >0,5
4	Генгигель + Квертулин	17		
4.1	до лечения		1,10±0,05 p<0,01	0,37±0,06 p>0,05
4.2	после лечения		0,72±0,08 p>0,01 p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,05	0,26±0,04 p>0,8 p <sub>1</sub> >0,05; p <sub>2</sub> >0,8

Примечания. p – в сравнении с гр. № 1; p<sub>1</sub> – в сравнении с гр. №№ 2.1, 3.1 и 4.1;  
p<sub>2</sub> – в сравнении с гр. № 2.2.

Таблица 2.

**Влияние лечения больных гингивитом препаратами гиалуроновой кислоты и кверцетина на активность уреазы, лизоцима и степень орального дисбиоза.**

№№ п/п	Группы	n	Уреаза, мк-кат/л	Лизоцим, ед/л	Степень дисбиоза
1	Норма	12	0,11±0,01	96±10	1,0±0,2
2	Группа сравнения	11			
2.1	до лечения		0,44±0,02 p<0,001	54±9 p<0,01	7,1±1,2 p<0,01
2.2	после лечения		0,28±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01	69±8 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	3,5±0,6 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05
3	Генгигель	12			
3.1	до лечения		0,32±0,02 p<0,001	60±9 p<0,05	4,7±0,7 p<0,05
3.2	после лечения		0,13±0,01 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01	96±8 p=1,0 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	1,2±0,2 p>0,3 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
4	Генгигель + Квертулин	17			
4.1	до лечения		0,29±0,03 p<0,01	47±6 p<0,05	5,4±0,7 p<0,05
4.2	после лечения		0,11±0,02 p=1,0 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	94±9 p>0,8 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05	1,0±0,2 p=1,0 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05

Примечания. p – в сравнении с гр. № 1; p<sub>1</sub> – в сравнении с гр. №№ 2.1, 3.1 и 4.1;  
p<sub>2</sub> – в сравнении с гр. № 2.2.

Таблица 3.

**Влияние лечения больных гингивитом препаратами гиалуроновой кислоты и кверцетина на активность каталазы и индекс АПИ в ротовой жидкости.**

№№ п/п	Группы	n	Каталаза, мкат/л	АПИ
1	Норма	12	0,22±0,01	8,8±0,8
2	Группа сравнения	11		
2.1	до лечения		0,11±0,02 p<0,05	3,1±0,2 p<0,01
2.2	после лечения		0,12±0,02 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,7	4,4±0,3 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,05
3	Генгигель	12		
3.1	до лечения		0,15±0,02 p<0,05	3,7±0,4 p<0,01
3.2	после лечения		0,20±0,02 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,05; p <sub>2</sub> <0,05	6,9±0,7 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,05
4	Генгигель + Квертулин	17		
4.1	до лечения		0,13±0,02 p<0,05	3,5±0,4 p<0,01
4.2	после лечения		0,19±0,02 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,05	7,3±0,7 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,05

Примечания. p – в сравнении с гр. № 1; p<sub>1</sub> – в сравнении с гр. №№ 2.1, 3.1 и 4.1;  
p<sub>2</sub> – в сравнении с гр. № 2.2.

Таблица 4.

**Влияние лечения больных гингивитом препаратами гиалуроновой кислоты и кверцетина на индексы ИГ и РМА в слюне больных.**

Группы	ИГ, балл		p	РМА, %		p
	до лечения	после		до лечения	после	
1. Норма	0,74±0,07			0		
2. Группа сравнения	2,3±0,24	1,7±0,18	>0,05	41,75±3,8	29,6±3,1	<0,05
3. Группа «Генгигель»	2,32±0,23	1,34±0,15	<0,05	36,7±3,5	10,3±1,3	<0,01
4. Группа «Генгигель» + Квертулин	2,45±0,25	1,03±0,11	<0,01	44,1±4,7	4,2±0,6	<0,001

Примечание: p – в сравнении с показателем «до лечения».

**Литература:**

1. Волинская Т. Б. Дифференциальный поход к выбору порошка для использования в хендибластерах при лечении больных с заболеваниями тканей пародонта // Современная стоматология. №3, 2011. С. 72-76.

2. Гаврикова Л. М., Сегень И. Т. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией

челюстно - лицевой области // Стоматология, 2006. Спец.выпуск. С.49-50.

3. Гуриш С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах // Лаб.диагностика, 1999. №4. С.45-46.

4. Гуриш К. С., Кемпараджу К. Ингибирование гиалуронидазы яда индийской кобры биоактивными компонентами и

полисахаридами растений // Биохимия, 2005. т. 70. № 8. С. 1145-1150.

5. *Горошко О. М., Заморський І. І.* Лікувальна ефективність одноразового введення ліпосомального препарату кверцетину «Ліпофлавіон» при експериментальній гострій нирковій недостатності // Вісник фармації, 2008. №1(53). С.67-71.

6. *Данилевський М. Ф., Борисенко А. В.* До питання щодо етіології, класифікації та термінології захворювань тканин пародонта // Новини стоматології, 2001. №1. С.8-10.

7. *Запорожец Н. Н.* Использование иммуномодуляторов местного действия при лечении хронического катарального гингивита у лиц молодого возраста: автореф. дис. ... канд мед.наук. Одесса, 2005. 20с.

8. *Катурова Г. Ф., Воропаева Л. В., Гордиенко Л. С.* Методы обследования при заболеваниях пародонта // Харьков: ХГМУ, 2001. 20с.

9. *Кислова О. В., Санатий А. Л., Купновицька І. Г.* Корекція ендотеліальної дисфункції, викликані впливом  $\gamma$ -опромінення, за допомогою розчинного та ліпосомального кверцетину // Фізіологічний журнал, 2007. Т.53. №3. С.78-81.

10. *Куцевляк В. И.* Профилактика стоматологических заболеваний // Х. : ХГМУ. 2001. 216 с.

11. *Левецкий А. П., Макаренко О. А., Селиванская И. А.* Квертулин: витамин Р, пребиотик, гепатопротектор // Одесса: КП ОГТ, 2012. 20 с.

12. *Левецкий А. П., Макаренко О. А., Селиванская И. А.* Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации // К.: ГФЦ МЗУ, 2007. 26 с.

13. *Левецкий А. П., Деньга О. В., Макаренко О. А.* Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации // Одесса: КП ОГТ, 2010. 16 с.

14. *Левецкий А. П.* Лизоцим вместо антибиотиков // Одесса: КП ОГТ, 2005. 74с.

15. *Левецкий А. П., Макаренко О. А., Россоханова Л. Н.* Саливация у здоровых лиц разного возраста и у стоматологических больных // Вісник стоматології, 2005. Спецвипуск. №2. С.7-8.

16. *Левецкий А. П., Макаренко О. А., Селиванская И. А.* Влияние квертулина на биохимические показатели воспаления и дисбиоза в десне крыс после воздействия липополисахарида // Вісник морської медицини, 2012. № 4 (58). С. 99-103.

17. *Макаренко О. А., Соколова И. И., Хлыстун Н. Л.* Влияние орального фитогеля с гиалуроновой кислотой на развитие экспериментального стоматита // Вісник стоматології, 2013. № 1. С. 24-26.

18. *Маланчук В. А., Бричкин В. И.* Применение биофлавоноидов в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // Современная стоматология, 2004. №4. С. 90-91.

19. *Мащенко И. С.* Болезни пародонта // Днепропетровск: КОЛО, 2003. 272 с.

20. *Хлыстун Н. Л.* Лечебное действие кверцетина и гиалуроновой кислоты при воздействии на десну липополисахарида // Вісник стоматології, 2014. № 1 (86). С. 8-13.

21. *Хлыстун Н. Л., Соколова И. И., Хромагина Л. Н.* Лечебно-профилактическое действие аппликаций геля с гиалуроновой кислотой на состояние десны крыс с экспериментальным гингивитом // Вісник стоматології, 2012. № 3 (80). С. 8-11.

22. *Ярова С. П., Бутук Д. В., Вахид Хаджи Сафар.* Результаты применения Энтеросгеля при лечении воспалительных заболеваний пародонта // Современная стоматология, 2004. №3. С.54-55.

23. *Grande L. La, Ding Z., Houston M.* Normalizing effects of bioflavonoids on EtOH-induced indices of lipid peroxidation in rat neonates and dams // Pharm. Biol. V.41, №3. P.188-193.

24. *Pavia M., Nobile C. J., Bianco A.* Meta-analysis of local metronidazole in the treatment of chronic periodontitis // J. Clin. Periodontol, 2004. Vol.75(6). P.830-836.

25. *Sediacek M. J.* Antibiotic resistance in a vitro subgingival biofilm model // Oral Microbiol. Immunol, 2007. Vol.22, №5. P.333-339.

26. *Singla A.K., Chawla M., Singh A.* Nimesulid: some pharmaceutical and pharmacological aspects -an update // J. Pharmac. Pharmacol, 2000. 52. P. 467-486.

**References:**

1. Volinskaya T. B. *Differentsial'nyi pokhod k vyboru poroshka dlya ispol'zovaniya v khendiblasterakh pri lechenii bol'nykh s zabolevaniyami tkanei parodontu* [Differential approach to the choice of powder for use in handyblocker in the treatment of patients with diseases of periodontal tissues]. *Sovremennaya stomatologiya* [Modern dentistry]. 2011, №3, pp. 72-76.
2. Gavrikova L. M., Segen' I. T. *Ureaznaya aktivnost' rotovoi zhidkosti u bol'nykh s ostroi odontogennoi infektsiei chelyustno - litsevoi oblasti* [Urease activity of the oral fluid of patients with acute odontogenic infection in maxillofacial region]. *Stomatologiya* [Dentistry]. 2006, Spets.vypusk, pp. 49-50.
3. Girin S. V. *Modifikatsiya metoda opredeleniya aktivnosti katalazy v biologicheskikh substratakh* [Modification of method for determination of catalase activity in biological substrates]. *Lab.dagnostika* [Lab.diagnostics]. 1999, №4, pp. 45-46.
4. Girish K. S., Kemparadhu K. *Ingibirovanie gialuronidazy yada indiiskoi kobry bioaktivnymi komponentami i polisakharidami rastenii* [The inhibition of hyaluronidase venom of the Indian Cobra bioactive components and polysaccharides of plants]. *Biokhimiya* [Biochemistry]. 2005, т. 70, № 8, pp. 1145-1150.
5. Goroshko O. M., Zamors'kii I. I. *Likuval'na effektivnist' odnorazovogo vvedennya liposomal'nogo preparatu kvvertsetinu «Lipoflavon» pri eksperimental'nii gostrii nirkovii nedostatnosti* [Therapeutic efficacy of a single administration of the drug lososinnoe quercetin "Lipoflavon" in experimental acute renal failure]. *Visnik farmatsii* [Bulletin of pharmacy]. 2008, №1(53), pp. 67-71.
6. Danilevs'kii M. F., Borisenko A. V. *Do pitannya shchodo etiologii, klasifikatsii ta terminologii zakhvoryuvan' tkanin parodonta* [To the question about etiology, classifications and terminology of diseases of fabrics of parodont]. *Novini stomatologii* [Dentistry news]. 2001, №1, pp. 8-10.
7. Zaporozhets N.N. *Ispol'zovanie immunomodulyatorov mestnogo deistviya pri lechenii khronicheskogo kataral'nogo gingivita u lits molodogo vozrasta: avtoref. dis. kand.med.nauk.* [The use of immunomodulators of local action in the treatment of chronic catarrhal gingivitis in young adults: author. dis. on competition of a scientific degree Cand.honey.Sciences: spec. 14.01.22 "Dentistry"]. Odessa, 2005, 20 p.
8. Katurova G. F., Voropaeva L. V., Gordienko L. S. *Metody obsledovaniya pri zabolevaniyakh parodonta* [Examination methods for periodontal disease]. Khar'kov, KhGMU, 2001, 20 p.
9. Kislova O. V., Sapatii A. L., Kupnovits'ka I. G. *Korektsiya endotelial'noi disfunktsii, viklikanoi vplivom γ-oprominennya, za dopomogoyu rozchinnogo ta liposomal'nogo kvvertsetinu* [Correction of endothelial dysfunction caused by exposure to γ-irradiation, by using soluble and lososinnoe quercetin]. *Fiziologichnii zhurnal* [Physiological journal]. 2007, T.53, №3, pp. 78-81.
10. Kutsevlyak V. I. *Profilaktika stomatologicheskikh zabolevanii* [Prevention of dental diseases]. Kh., KhGMU, 2001, 216 p.
11. Levitskii A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. *Kvertulin: vitamin R, prebiotik, gepatoprotektor* [Kvertulin. Vitamin P, prebiotik, gepatoprotektor]. Odessa, KP OGT, 2012, 20 p.
12. Levitskii A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. *Fermentativnyi metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skringinga pro- i prebiotikov: metod. rekomendatsii* [Enzymatic method for the determination of dysbiosis of the oral cavity for screening Pro - and prebiotics: method. recommendations]. K., GFTs MZU, 2007, 26 p.
13. Levitskii A. P., Den'ga O. V., Makarenko O. A. *Biokhimicheskie markery vospaleniya tkanei rotovoi polosti: metod. Rekomendatsii* [Biochemical markers of inflammation of tissues of the oral cavity: method. recommendations]. Odessa, KP OGT, 2010, 16 p.
14. Levitskii A. P. *Lizotsim vmesto antibiotikov* [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005, 74 p.
15. Levitskii A. P., Makarenko O. A., Rossokhanova L. N. *Salivatsiya u zdorovykh lits raznogo vozrasta i u stomatologicheskikh bol'nykh* [Salivation in healthy individuals of different ages and in dental patients]. *Visnik stomatologii*, [Journal of dentistry]. 2005, Spetsvipusk, №2, pp. 7-8.

16. Levitskii A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. Vliyanie kvertulina na biokhimicheskie pokazateli vospaleniya i disbioza v desne kryс после vozdeistviya lipopolisakharida [The influence of "Quertulin" upon the biochemical indices of inflammation and dysbiosis in gum of rats after the affection with lipopolysaccharide]. *Visnik mors'koї meditsini* [Herald Marine Medicine]. 2012, № 4 (58), pp. 99-103.
17. Makarenko O. A., Sokolova I. I., Khlystun N. L. Vliyanie oral'nogo fitogelya s gialuronovoi kislotoi na razvitie eksperimental'nogo stomatita [The influence of the oral fitogeli with hyaluronic acid on the development of experimental stomatitis]. *Visnik stomatologii* [Journal of dentistry]. 2013, № 1, pp. 24-26.
18. Malanchuk V. A., Brichkin V. I. Primenenie bioflavonoidov v kompleksnom lechenii gnoino-vospalitel'nykh zabolevanii chelyustno-litsevoi oblasti [The use of bioflavonoids in the complex treatment of purulent-inflammatory diseases of maxillofacial area]. *Sovremennaya stomatologiya* [Modern dentistry]. 2004, №4, pp. 90-91.
19. Mashchenko I. S. *Bolezni parodonta* [Paradontal diseases]. Dnepropetrovsk, KOLO, 2003, 272 p.
20. Khlystun N. L. Lechebnoe deistvie kvartetina i gialuronovoi kisloty pri vozdeistvii na desnu lipopolisakharida [The therapeutic effect of quercetin and hyaluronic acid when exposed to the gum of lipopolysaccharide]. *Visnyk stomatologii* [Journal of dentistry]. 2014, № 1 (86), pp. 8-13.
21. Khlystun N. L., Sokolova I. I., Khromagina L. N. Lechebno-profilakticheskoe deistvie aplikatsii gelya s gialuronovoi kislotoi na sostoyanie desny kryс s eksperimental'nyim gingivitom [The therapeutic and preventive effect of applications of gel with hyaluronic acid upon the state of gums of rats with the experimental gingivitis]. *Visnik stomatologii* [Journal of dentistry]. 2012, № 3 (80), pp. 8-11.
22. Yarova S. P., Butuk D. V., Vakhid Khadzhi Safar. Rezul'taty primeneniya Enterosgelya pri lechenii vospalitel'nykh zabolevanii parodonta [The results of the application of Enterogel in the treatment of inflammatory periodontal diseases]. *Sovremennaya stomatologiya* [Modern dentistry]. 2004, №3, pp. 54-55.
23. Grande L. La, Ding Z., Houston M. Normalizing effects of bioflavonoids on EtOH-induced indices of lipid peroxidation in rat neonates and dams. *Pharm. Biol.*, V.41, №3, pp. 188-193.
24. Pavia M., Nobile C. J., Bianco A. Meta-analysis of local metronidazole in the treatment of chronic periodontitis. *J. Clin. Periodontol*, 2004, Vol.75(6), pp. 830-836.
25. Sediacek M. J. Antibiotic resistance in a vitro subgingival biofilm model. *Oral Microbiol. Immunol*, 2007, Vol.22, №5, pp. 333-339.
26. Singla A. K., Chawla M., Singh A. Nimesulid: some pharmaceutical and pharmacological aspects - an update. *J. Pharmac. Pharmacol*, 2000, 52, pp. 467-486.

**Контактная информация:**

**Хлистун Наталья Леонидовна** – кафедра стоматологии факультета последипломного образования Харьковского национального медицинского университета.

**Почтовый адрес:** 62433, Украина, Харьковская область, Харьковский район, г. Люботин, ул. Руднева.

**E-mail:** natalja\_khlistun@i.ua

**Телефон:** +380501683129

УДК 618.36/.39-005.6-008.64-085

## **СПОСОБ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ И ЕГО КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**

**Г. А. Танышева, М. С. Желпакова, Н. Б. Маусымбаева,  
Д. А. Курмангалиева, О. Г. Сидорова**

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

Системная энзимотерапия и плазмаферез позиционируются в качестве методов патогенетической терапии антифосфолипидного синдрома. Одним из проявлений последнего является привычное невынашивание беременности. Поэтому данные подходы могут быть использованы в процессе предгравидарной подготовки.

**Цель исследования** – оценка влияния препаратов СЭТ на функциональное состояние системы гемостаза у женщин с АФС в процессе предгравидарной подготовки.

**Материалы и методы:** В исследования включили 70 женщин репродуктивного возраста с наличием АФС, верифицированного клинико-лабораторными методами исследования. Обследованные женщины находились в возрасте от 23 до 35 лет (средний возраст  $27,6 \pm 1,3$  года). Препарат системной энзимной терапии (СЭТ) вобэнзим в дозе 5 таблеток 3 раза в день на срок 1 месяц и прерывистый плазмаферез курсом 5 эксфузий по 0,5-1,0 литра плазмы через 1 день с замещением альбумином были назначены у 33 женщин основной группы. Повторные курсы СЭТ и плазмафереза назначаются через каждый месяц до начала развития беременности. Осуществлено исследование динамики показателей системы гемостаза, содержания интерлейкинов в периферической крови, а также исходы беременности и родов.

**Результаты исследования:** На фоне использования в комплексе методов ведения препарата СЭТ и проведения плазмафереза была выявлена тенденция к нормализации показателей системы гемостаза, главным образом за счет сосудисто-тромбоцитарного звена. Кроме того, использование разработанного способа лечения позволило добиться улучшения исследованных показателей иммунного статуса у беременных женщин группы ранней диагностики АФС, что свидетельствует о существенном снижении степени провоспалительной готовности и иммунокомплексной патологии.

Из 37 женщин группы сравнения беременность возникла и завершилась рождением живого ребенка только в 9 случаях – ( $24,3 \pm 7,1$ )%. Из 33 обследованных группы применения разработанного способа имелось 17 случаев родов живым новорожденным – ( $51,5 \pm 8,2$ )% ( $p < 0,05$ ).

В целом применение разработанного способа показало высокую эффективность воздействия на патогенетические механизмы и еще большую клиническую значимость.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, прегравидарная подготовка, беременность, системная энзимотерапия, плазмаферез.

## **PREGRAVIDAL PREPARATION OF WOMEN WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND ITS RESULTS**

**G. A. Tanysheva, M. S. Zhelpakova, N. B. Mausymbaeva,  
D. A. Kurmangalieva, O. G. Sidorova**

**Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan**

Systemic enzyme therapy and plasmapheresis is positioned as methods of pathogenetic treatment of antiphospholipid syndrome. One manifestation of this syndrome is the habitual miscarriage. Therefore, these approaches can be used in the preparation for pregnancy.

**The purpose of research** - assessment of the impact of systemic enzyme therapy on the functional state of hemostasis in women with antiphospholipid syndrome in pregravidal preparation.

**Materials and Methods:** The study included 70 women of reproductive age with APS, verified by clinical and laboratory methods studies. The age of women was between 23-35 years old (mean age  $27,6 \pm 1,3$ ). The drug of systemic enzyme therapy (SET) Wobenzym in the dose of 5 tablets 3 times a day for 1 month and 5-course intermittent plasmapheresis exfusions of 0.5-1.0 liters of plasma in 1 day with the substitution of albumin have been appointed for 33 women of the main group. Repeated courses SET and plasmapheresis are appointed by each month before the onset of pregnancy. The dynamics of hemostasis and contents of interleukins in the peripheral blood were studied, as well as the outcomes of pregnancy and childbirth.

**Results:** On the background in the use of complex methods of preparation by SET and plasmapheresis was revealed a trend toward normalization of hemostasis, mainly due to vascular platelet link. In addition, the use of the complex methods of treatment led to improve of parameters of the immune status in pregnant women with APS, which indicates a significant decrease in the degree of proinflammatory preparedness and immunocomplex pathology.

Among of 37 women of the comparison group, pregnancy was ended in birth by alive newborn only in 9 cases - ( $24,3 \pm 7,1$ )%. But, among of the 33 women from basic group there were 17 births by live newborns - ( $51,5 \pm 8,2$ )% ( $p < 0,05$ ).

In general, the use of this complex methods showed high efficiency on pathogenic mechanisms and big clinical significance.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome, pregravidal preparation, pregnancy, systemic enzyme therapy, plasmapheresis.

## **АНТИФОСФОЛИПИДТІ СИНДРОМІ БАР ӘЙЕЛДЕРДІҢ ЖҮКТІЛІККЕ ДЕЙІНГІ ДАЙЫНДЫҒЫ ЖӘНЕ ОНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ НӘТИЖЕЛЕРІ**

**Г. А. Танышева, М. С. Желпакова, Н. Б. Маусымбаева,  
Д. А. Курмангалиева, О. Г. Сидорова**

**Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті, Семей қ., Қазақстан**

Жүйелі энзимотерапия (ЖЭТ) және плазмаферез антифосфолипидті синдромның патогенетикалық терапияның әдістері болып саналады. Бұл синдромның бір көрінісі – жүктіліктің үйреншікті үзілуі. Сондықтан осы әдістер жүктілікке дайындық процессінде қолдануына болады.

**Зерттеудің мақсаты** – АФС бар әйелдерде жүктілікке дайындық процессінде ЖЭТ препаратының гемостаз жүйесінің функциональды жағдайына әсерін бағалау.

**Материалдар және әдістер:** Зерттеуге репродуктивті жастағы, клиничко-лабораторлы дәлелденген АФС бар 70 әйел еңгізілді. Зерттелген әйелдердің жасы 23 – 35 жас аралығында (орташа жас -  $27,6 \pm 1,3$ ). Негізгі топтағы 33 әйелге келесі ем жүргізілді: жүйелі энзимотерапии (ЖЭТ) препараты вобэнзим 5 таблеткадан 3 рет тәулігіне 1 ай бойы және плазмаферез 5 рет, сары су эксфузиясы 0,5-1,0 литр күн аралата альбуминмен орынтолтыру. ЖЭТ және плазмаферез бір ай аралата қайталанып жүргізілді жүктілік пайда болғанша. Гемостаз жүйесінің көрсеткіштері, перифериялық қанда интерлейкиндердің деңгейі, және де жүктілік пен босану нәтижелері зерттелді.

**Зерттеудің нәтижелері:** Плазмаферезбен ЖЭТ препаратын қолдану барысында гемостаз жүйесінің көрсеткіштерінің калпына келуі байқалды, әсіресе тамыр-тромбоцитарлық бөлігі арқылы. Сонымен қатар, осы әдістер АФС бар әйелдерде иммуннды статустің көрсеткіштерін жақсартты, ол проқабынуға дайындықты және иммунокомплекті патологияны төмендеуінің дәлелі.

Салыстырмалы топтағы 37 әйел арасында жүктілік пайда болып және тірі нәресте тууымен аяқталды тек 9 жағдайда – (24,3±7,1)%. Ал негізгі топтағы жайындық әдістерін қолданған 33 әйел арасында 17 жағдайда тірі нәрестемен босану болды – (51,5±8,2)% ( $p < 0,05$ ).

Сонымен, осы дайындық әдістер патогенетикалық механизмдерге жоғары әсерлігін және үлкен клиникалық мағанасы бар екендігін көрсетті.

**Негізгі сөздер:** антифосфолипидті синдром, жүктілікке дайындық, жүктілік, жүйелі энзимотерапия, плазмаферез

#### **Библиографическая ссылка:**

Танышева Г. А., Желпакова М. С., Маусымбаева Н. Б., Курманғалиева Д. А., Сидорова О. Г. Способ предгравидарной подготовки женщин с антифосфолипидным синдромом и его клинические результаты // Наука и Здравоохранение. 2015. № 6. С. 124-132.

Tanysheva G. A., Zhelpakova M. S., Mausymbaeva N. B., Kurmangalieva D. A., Sidorova O. G. Pregravidal preparation of women with antiphospholipid syndrome and its results. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 6, pp. 124-132.

Танышева Г. А., Желпакова М. С., Маусымбаева Н. Б., Курманғалиева Д. А., Сидорова О. Г. Антифосфолипидті синдромі бар әйелдердің жүктілікке дейінгі дайындығы және оның клиникалық нәтижелері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 6. Б. 124-132.

**Введение.** Адекватная подготовка женщин к беременности в большом числе случаев позволяет снизить возможность неблагоприятных ее исходов для матери и плода, связанных с наличием соматической патологии. По оценкам зарубежных авторов, исход беременности у женщин с высокой степенью риска более чем на 40% зависит от объема и качества мероприятий, проводимых до наступления беременности [10,12,14,16].

Надлежащая коррекция должна осуществляться как в плане соматических заболеваний, так и в отношении патологических состояний, не определяемых как нозологии. К числу последних относится антифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунное состояние, характеризующееся повышенным образованием антифосфолипидных антител [2,3,8,13].

К сожалению способов, позволяющих эффективно снизить выработку антифосфолипидных антител без негативных последствий для организма в целом и состояния функциональных систем, обеспечивающих фертильность женщины, в частности до настоящего времени не разработано. Поэтому при АФС высока частота негативных исходов беременности, а вероятность ее развития, напротив, снижена. В виду отсутствия прямых подходов, позволяющих добиться полного прекращения патологической продукции антифосфолипид-

ных антител, используются методы, обеспечивающие уменьшение степени негативного воздействия их наличия на организм [9,11,13,15].

В качестве одного из вариантов позиционируется применение препаратов системной энзимотерапии.

**Цель исследования** – оценка влияния препаратов СЭТ на функциональное состояние системы гемостаза у женщин с АФС в процессе предгравидарной подготовки.

#### **Материалы и методы:**

В исследования включили 70 женщин репродуктивного возраста с наличием АФС, верифицированного клинико-лабораторными методами исследования. Обследованные женщины находились в возрасте от 23 до 35 лет (средний возраст 27,6±1,3 года). Исследование отвечает требованиям Хельсинской декларации, Всемирной Медицинской Ассоциации и одобрено этическим комитетом Государственного Медицинского Университета г. Семей. Все участники исследования были информированы о целях исследования и предстоящих процедурах, у всех было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование:

- оптимальный репродуктивный возраст (20-35 лет);
- наличие АФС, верифицированное комплексом клинико-лабораторных

показателей, включая типичную клиническую картину и одновременные наличия антител к фосфолипидам и гемостазиологических признаков (повышение концентрации фактора Виллебранда) [1];

- наличие информированного согласия пациентки на участие в исследовании и использование дополнительных методов лечения, не являющихся традиционными в отечественной клинической практике (системная энзимотерапия).

Критерии исключения:

- наличие тяжелых соматических заболеваний, являющихся противопоказанием к беременности, а также могущих оказывать существенное негативное влияние на ее течение, альтернативное воздействию АФС;

- отказ от участия в исследовании на любом этапе и неполнота клинического обследования в рамках Протокола исследования.

В зависимости от проводимой терапии обследованные были распределены на 2 группы: сравнения, в которую были включены 37 женщин, которым проводилась традиционная предгравидарная подготовка, включающая антиагрегантную, антикоагулянтную и метаболическую терапию, и основную – 33 женщины, у которых использовался разработанный способ подготовки. По возрастному составу и течению АФС существенных различий между группами не было.

В процессе предгравидарной подготовки проводилось комплексное обследование женщин репродуктивного возраста, включающие выявление таких клинических симптомов как наличие акушерских осложнений в анамнезе, артериальной гипертензии вне беременности, наличие артериальных и венозных тромбозов в анамнезе и в течение настоящей беременности, наличие сетчатого ливедо. Осуществлено лабораторное обследование, включающее определение содержания волчаночного антикоагулянта (ВА) и антифосфолипидных антител (аФЛ) в крови. При выявлении сочетания двух клинических и одного лабораторного или обоих лабораторных симптомов диагностировано наличие АФС.

В основной группе назначали: препарат системной энзимной терапии (СЭТ) вобэнзим в дозе 5 таблеток 3 раза в день на срок 1 месяц; прерывистый плазмаферез курсом 5 эксфузий по 0,5-1,0 литра плазмы через 1 день с замещением альбумином. Повторные курсы СЭТ и плазмафереза назначаются через каждый месяц до начала развития беременности.

Осуществлено исследование динамики показателей системы гемостаза, содержания интерлейкинов в периферической крови, а также исходы беременности и родов.

При анализе клинических данных использовали параметрические и непараметрические методы. Сравнение количественных признаков проводили при помощи критерия Стьюдента. Ограничения использования данного метода включали анализ распределения по критерию Колмогорова–Смирнова, а также несоблюдение равенства дисперсий числовых рядов.

При несоблюдении критериев применимости параметрических методов применяли непараметрический метод анализа в независимых выборках по U-критерию Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

Были получены данные, свидетельствующие о наличии достоверного позитивного влияния разработанного способа на показатели патогенеза и клиническое течение беременности.

Результаты анализа эффективности применения препарата СЭТ в сочетании с прерывистым плазмаферезом в отношении динамики показателей системы гемостаза представлены в таблице 1.

В группе традиционной терапии наблюдалось повышение содержания в крови беременных с АФС фактора Виллебранда, достигающее статистически значимых различий с контролем через 10 и 30 суток после первичного обследования. На фоне использования в комплексе методов ведения препарата СЭТ и проведения плазмафереза была выявлена тенденция к снижению показателя, при этом значимые различия с показателем группы сравнения определены через 30 суток (на 13,6%,  $p < 0,05$ ).

Таблица 1.

Результаты воздействия препарата СЭТ в сочетании с прерывистым плазмаферезом на показатели системы гемостаза у обследованных женщин с АФС.

Показатели	Женщины без АФС, n=30	Группа традиционного ведения предгравидарного периода, n=37			Группа применения препарата СЭТ в сочетании с прерывистым плазмаферезом, n=33		
		до начала лечения	10 суток	30 суток	до начала лечения	10 суток	30 суток
ФВ, %	83,5±5,3	97,5±6,6	101,3±4,6*	102,6±4,6*	97,0±6,0	94,1±3,9	88,6±3,6#
АДФ-зависимая агрегация:							
ИАТ, %	34,9±1,9	41,8±2,9	42,2±2,7*	45,0±2,9*	42,1±2,7*	40,0±2,3	37,9±2,2
СА, ед.экст./мин	0,023±0,002	0,026±0,001	0,026±0,002	0,028±0,002*	0,027±0,001	0,027±0,001	0,025±0,001
СИАТ, %	45,1±2,5	53,1±3,7	54,5±3,6*	56,8±3,7*	54,2±3,4*	48,7±2,9	46,9±2,8#
ИДТ, %	19,6±1,1	17,5±1,0	14,9±0,9*	14,3±0,8*	16,8±0,8	17,2±1,0	17,7±0,9#
Плазменно-коагуляционное звено:							
Фибриноген, г/л	3,55±0,22	4,12±0,17*	3,89±0,13	4,06±0,19	4,04±0,15	3,75±0,11	3,64±0,15
РФМК, мг/мл	5,72±0,35	8,45±0,56*	9,12±0,58*	9,61±0,51**	9,03±0,54*	7,54±0,43*#	7,28±0,35*#
РГДФ, мг/мл	9,60±0,66	10,22±0,66	12,05±0,64*	13,20±0,76*	10,17±0,60	9,41±0,46#	8,76±0,46#
ПВ, с	25,8±1,1	21,1±1,3*	22,5±1,3	22,8±1,2	20,7±1,1*	23,2±1,2	23,6±1,1
МНО	1,02±0,06	0,81±0,05*	0,80±0,05*	0,73±0,04*	0,79±0,03*	0,82±0,04*	0,85±0,04*#
АТ III, %	90,4±5,1	75,2±3,5*	73,7±3,4*	70,8±3,6*	72,6±3,1*	75,1±3,2*	78,0±3,6
12-АКЗФ, мин	5,1±0,3	6,3±0,4*	6,0±0,3	6,0±0,4	6,5±0,3*	5,7±0,3	5,4±0,3
Примечания:							
* - различия с показателем группы без АФС статистически значимы, p<0,05, ** - p<0,01							
# - различия с группой традиционного ведения статистически значимы, p<0,05							

Аналогичные тенденции были зарегистрированы по показателям сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза. Так, уровень ИАТ в тесте с АДФ-зависимой агрегацией имел динамику к повышению в группе сравнения и к снижению – при применении разработанной методики терапии. Несмотря на то, что значимых различий между группами беременных с АФС в зависимости от терапии не было выявлено, динамика определила развитие статистически значимых различий в группе традиционного ведения и их нивелирование – в группе разработанной терапии.

Статистически значимых различий между группами по показателям скорости агрегации не было выявлено, хотя тенденции в динамике таковых соответствовали общей направленности предыдущего показателя.

Аналогичные результаты были получены и при анализе показателей суммарной агрегации, которые также превысили среднее значение контроля у женщин в группе

сравнения через 10 и 30 суток, и имели динамику к снижению при применении СЭТ и плазмафереза. Значимые различия между группами были определены в срок 30 суток – 17,4%, p<0,05).

Тенденция к снижению индекса агрегации тромбоцитов в группе сравнения и повышению – при применении разработанной терапии – привела к наличию значимых различий по данному показателю между группами в срок 30 суток – на 23,8%, p<0,05.

Содержание фибриногена не имело значимых различий между исследованными группами.

В группе традиционного ведения отмечалось не только значимое превышение содержания РФМК в начале исследования, но и динамика к увеличению показателя в ходе наблюдения, достигающая 68,0% (p<0,01) через 30 суток. В динамике применения разработанной терапии с включением СЭТ и плазмафереза различия с контролем также оставались значимыми, но их уровень через

30 суток составил только 27,3% ( $p < 0,05$ ). Различия между группами достигли степени статистической значимости через 10 суток (на 17,3%,  $p < 0,05$ ) и увеличились – к 30 суткам (до 24,2%,  $p < 0,05$ ).

Уровень РПДФ на момент первичного обследования не имел значимых различий с контролем, при применении препаратов СЭТ отсутствие таковых различий наблюдалось в течение всего периода исследования, в то время как при традиционном ведении отмечалось увеличение показателя. Через 30 суток степень различий между группами составила 33,6% ( $p < 0,05$ ).

Величина показателя ПВ имела динамику к снижению в обеих группах беременных, при этом между ними значимых различий зарегистрировано не было. Уровень МНО в группе сравнения имел тенденцию к снижению, в группе применения СЭТ и плазмафереза – к росту, через 30 суток различия были статистически значимыми (на 16,4%,  $p < 0,05$ ).

Отмечалась тенденция к снижению активности АТ III в группе сравнения по отношению к показателям контроля, причем

через 30 суток различия достигали 21,7% ( $p < 0,05$ ). Напротив, значимые различия по данному показателю в группе разработанной терапии, имевшиеся при первичном обследовании, через 30 суток нивелировались. В обеих группах обследованных превышение показателя контрольной группы по уровню 12-АКЗ фибринолиза отсутствовали, однако и через 10, и через 30 суток в группе сравнения отмечалось превышение уровня контрольной группы по этому показателю на 17,6%, а в группе СЭТ + плазмаферез таковых различий не было.

Таким образом, применение разработанного способа коррекции состояния системы гемостаза позволило добиться предотвращения усугублений нарушений со стороны свертывания крови в предгравидарном периоде и в ряде случаев – их коррекции.

В таблице 2 представлены данные, характеризующие влияние разработанного способа на показатели гуморального звена иммунной системы и содержание медиаторов межклеточного взаимодействия.

Таблица 2.

**Результаты воздействия препарата СЭТ в сочетании с прерывистым плазмаферезом на показатели иммунной системы у женщин с АФС.**

Показатели	Женщины без АФС, n=30	Группа традиционного ведения предгравидарного периода, n=37			Группа применения препарата СЭТ в сочетании с прерывистым плазмаферезом, n=33		
		исход	30 суток	90 суток	исход	30 суток	90 суток
IgG, г/л	12,05±0,39	11,57±0,41	11,36±0,37	10,58±0,34	11,49±0,34	10,99±0,30*	11,76±0,32#
IgM, г/л	1,36±0,11	1,69±0,15	1,52±0,14	1,47±0,12	1,65±0,12	1,45±0,11	1,40±0,09
ЦИК, ЕОП	7,37±0,35	14,28±0,75**	15,17±0,79**	15,94±0,76**	13,92±0,73**	10,82±0,57***#	9,55±0,45***#
IL-2, пг/мл	7,62±0,43	9,63±0,60*	10,64±0,66*	11,06±0,62*	9,58±0,59*	7,96±0,49#	8,04±0,45#
IL-4, пг/мл	6,81±0,45	8,47±0,62*	9,35±0,68*	10,00±0,51**	9,11±0,66*	7,58±0,55#	7,81±0,40#
IL-6, пг/мл	5,61±0,30	10,08±0,59**	9,62±0,57**	9,78±0,52**	11,26±0,66**	8,20±0,48*	7,43±0,40*#
IL-10, пг/мл	9,27±0,48	5,31±0,30**	5,88±0,33**	5,49±0,28**	4,98±0,28**	6,25±0,36**	7,03±0,36*#

Примечания:  
 \* - различия с показателем неосложненного течения беременности статистически значимы,  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$   
 # - различия с группой традиционной терапии статистически значимы,  $p < 0,05$

По содержанию иммуноглобулинов исследованных классов статистически значимых различий практически не было зарегистрировано. Отмечалось лишь

умеренное снижение (после завершения курса применения препарата СЭТ в сочетании с плазмаферезом) содержания IgG через 30 суток, с нормализацией и даже умеренным, но

значимым превышением показателя над трупой традиционного ведения через 90 суток (на 11,2%,  $p < 0,05$ ).

Уровень циркулирующих иммунных комплексов в крови в группе традиционного ведения беременных с АФС имел тенденцию к росту и на протяжении всего периода наблюдения – значимое превышение над контрольной группой (на 93,8% - в исходе, 105,8% - через 30 суток и 116,3% - через 90 суток,  $p < 0,01$  во всех случаях).

При применении препарата СЭТ в сочетании с плазмаферезом исходный уровень показателя не имел существенных различий с традиционной терапией и превышение на 88,9% ( $p < 0,01$ ) над контрольной группой. Статистически значимое превышение сохранялось и при повторных обследованиях в ходе лечения, однако степень различий снижалась и через 30 суток достигла 46,8% ( $p < 0,01$ ), а через 90 суток – 29,6% ( $p < 0,05$ ). В то же время, сформировались и нарастали различия между группами традиционной терапии и разработанного метода лечения, которые составили 28,7% ( $p < 0,05$ ) через 30 суток и 40,1% ( $p < 0,01$ ) – через 90 суток.

В ходе клинического наблюдения в группе традиционного ведения отмечалась тенденция к росту содержания в крови IL-2, при этом средние значения показателя при всех обследованиях значимо превышали значения в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). При применении препарата СЭТ в сочетании с плазмаферезом была достигнута быстрая (уже через 30 суток) нормализация показателя, причем различия с группой традиционного ведения составили 25,2% и 27,3% через 30 и 90 суток соответственно ( $p < 0,05$ ).

Уровень IL-4 в исходе был значимо повышен в обеих группах, при этом различия с контролем составили 24,4% и 33,8% соответственно ( $p < 0,05$  в обоих случаях). При традиционном ведении также наблюдалось его увеличение, причем через 90 суток различия с контролем составили 46,8% ( $p < 0,01$ ). При проведении СЭТ в сочетании с плазмаферезом была зарегистрирована обратная динамика к снижению среднего значения показателя, через 30 и 90 суток он не

имел существенных различий с контролем и имел – с традиционным ведением (на 18,9% и 21,9% соответственно,  $p < 0,05$ ).

По уровню IL-6 на фоне традиционной терапии на всем протяжении исследования сохранялось примерно равенство превышения над контролем (на 79,7%, 71,5% и 74,3% соответственно,  $p < 0,01$  во всех случаях). При применении препарата СЭТ в сочетании с плазмаферезом наблюдалась значимая динамика к нормализации показателя, причем в исходном периоде различия с контрольной группой составили 100,7% ( $p < 0,01$ ), через 30 суток – 46,5% ( $p < 0,05$ ), а через 90 суток – 32,4% ( $p < 0,05$ ), причем в последний срок обследования значимые различия определялись также между группами женщин с АФС (на 24,0%,  $p < 0,05$ ).

Уровень содержания IL-10 был существенно снижен (от 36,6% до 42,7%,  $p < 0,01$ ) при всех обследованиях беременных группы традиционного ведения. При применении препарата СЭТ степень различий показателя с контролем уменьшалась с 46,3% ( $p < 0,01$ ) до 24,2% ( $p < 0,05$ ) через 90 суток, причем в последний период обследования имелись значимые различия с группой традиционного ведения (на 28,1%,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, использование разработанного способа лечения позволило добиться существенного улучшения исследованных показателей иммунного статуса у беременных женщин группы ранней диагностики АФС – вплоть до полной нормализации по ряду показателей, что свидетельствует о существенном снижении степени провоспалительной готовности и иммунокомплексной патологии.

Всего в группе традиционного ведения развились 17 беременностей (45,9%), из них в 8 случаях (47,1%) были потери беременности, чаще в первом триместре (4 случая), в сроке с 22 по 36 неделю (2 случая).

В основной группе всего 21 случаев развития беременности (63,6%), в том числе были 4 случая невынашивания беременности, из них 3 – в срок до 12 недель.

Таким образом, из 37 женщин группы традиционной терапии беременности завершились рождением живого ребенка только в 9 случаях – (24,3±7,1)%. Из 33

обследованных основной группы беременности завершились в 17 случаях рождением жизнеспособных новорожденных – (51,5±8,2)%. Различия по данному показателю между группами были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

Комбинированное применение подхода к коррекции гемостазиологических нарушений у женщин с АФС в процессе подготовки к беременности позволило, как мы полагаем, добиться улучшения как функционального состояния сосудисто-тромбоцитарного звена и уменьшения прокоагулянтной активности, так и более частого развития беременности и снижение числа случаев потери плода. Этот результат подтверждает эффективность разработанной системы лечения.

#### Литература:

1. Баркаган З. С., Момот А. П., Сердюк Г. В., Цывкина Л. П. Основы диагностики и терапии антифосфолипидного синдрома. М.: Ньюдиамед. 2003. 45 с.

2. Макария А. Д., Бицадзе О. В., Ганиевская Н. Г. и др. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. М.: Руссо, 2000. 344 с.

3. Нарытник Т. Т., Куц В. Н. Гемостазиологические нарушения у беременных с патологическим уровнем антифосфолипидных антител при угрозе ранних преждевременных родов // Здоровье женщины. 2007. №4. С. 56-59

4. Репина М. А., Крылова Н. Ю., Митченко Г. В., Корнилова Я. А. Значение системной энзимотерапии в комплексном лечении гнойно-воспалительных образований придатков матки // Журнал акушерства и женских болезней. 2002. Т.1, вып.1. С. 46-52.

5. Репина М. А., Стернин Ю. И. Секреты системной энзимотерапии. Пособие для врачей. Санкт-Петербург, 2009. 64 с.

6. Сармулдаева Ш. К., Шаповалова Г. В. Опыт применения системной энзимотерапии при лечении воспалительных заболеваний органов малого таза // Медицина. 2015. №4 (154). С. 55-57.

7. Ходжаева З. С., Сидельникова В. М., Кирющенков П. А., Ходжаева А. С. Применение системной энзимотерапии в

акушерстве и гинекологии // Гинекология. 2003. №6. С.5-12.

8. Alijotas-Reig J., Ferrer-Oliveras R., Ruffatti A., Tincani A., Lefkou E., Bertero M. T., Coloma-Bazan E., de Carolis S. et al. (EUROAPS Study Group Collaborators). The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases // *Autoimmun Rev.* 2015 May;14(5):387-95.

9. Chighizola C. B., Gerosa M., Trespidi L., Di Giacomo A., Rossi F., Acaia B., Meroni P. L. Update on the current recommendations and outcomes in pregnant women with antiphospholipid syndrome // *Expert Rev Clin Immunol.* 2014 Nov;10(11):1505-1517.

10. Comfort A. B., Peterson L. A., Hatt L. E. Effect of health insurance on the use and provision of maternal health services and maternal and neonatal health outcomes: a systematic review // *J Health Popul Nutr.* 2013 Dec;31(4 Suppl 2):81-105.

11. Galli M. Treatment of the antiphospholipid syndrome // *Auto Immun Highlights.* 2013 Dec 22;5(1):1-7.

12. Kably Ambe A., López Ortiz C. S., Serviere Zaragoza C., Velázquez Cornejo G., Pérez Peña E., Santos Haliscack R., Luna Rojas M., Valerio E., et al. Mexican National Consensus on Assisted Reproduction Treatment // *Ginecol Obstet Mex.* 2012 Sep;80(9):581-624.

13. Middeldorp S. Anticoagulation in pregnancy complications // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014 Dec 5;2014(1):393-9.

14. Newnham J. P., Dickinson J. E., Hart R. J., Pennell C. E., Arrese C. A., Keelan J. A. Strategies to prevent preterm birth // *Front Immunol.* 2014 Nov 19;5:584.

15. Ohmura K., Oku K., Atsumi T. The pathogenesis, diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome // *Nihon Rinsho.* 2014 Jul;72(7):1309-1313.

16. Rac M.W., Sheffield J.S. Prevention and management of viral hepatitis in pregnancy // *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014 Dec;41(4):573-92.

#### References:

1. Barkagan Z. S., Momot A. P., Serdyuk G. V., Tsyvkina L. P. *Osnovy diagnostiki i terapii antifosfolipidnogo sindroma* [Basics of diagnosis

and treatment of antiphospholipid syndrome]. M: N'yudiamed, 2003. 45 p.

2. Makatsariya A. D., Bitsadze O. V., Ganievskaya N.G. i dr. *Antifosfolipidnyi sindrom v akusherskoi praktike* [Antiphospholipid syndrome in obstetric practice]. M.: Russo, 2000. 344 p.

3. Narytnik T. T., Kushch V.N. Gemostaziologicheskie narusheniya u beremennykh s patologicheskim urovnem antifosfolipidnykh antitel pri ugroze rannikh prezhdvremennykh rodov [Hemostatic disorders in pregnant women with pathological level of antiphospholipid antibodies with the threat of early preterm birth]. *Zdorov'e zhenshchiny* [Women's Health]. 2007. 4. pp. 56-59.

4. Repina M. A., Krylova N. Yu., Mitchenko G. V., Kornilova Ya. A. Znachenie sistemnoi enzimoterapii v kompleksnom lechenii gnoinovospalitel'nykh obrazovaniy pridatkov matki [The value of systemic enzyme therapy in the complex treatment of pyoinflammatory formations of uterine appendages]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei* [Journal of Obstetrics and of Female Diseases]. 2002. T1, vol.1. pp. 46-52.

5. Repina M. A., Sternin Yu. I. *Sekrety sistemnoi enzimoterapii* [Secrets of systemic enzyme]. Posobie dlya vrachei [Manual for physicians]. Sankt-Peterburg, 2009. 64 p.

6. Sarmuldaeva Sh. K., Shapovalova G. V. *Opyt primeneniya sistemnoi enzimoterapii pri lechenii vospalitel'nykh zabolevaniy organov malogo taza* [Experience of the use of systemic enzyme therapy in treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs]. *Medsina* [Medicine]. 2015. 4 (154). pp. 55-57.

7. Khodzhaeva Z. S., Sidel'nikova V. M., Kiryushchenkov P. A., Khodzhaeva A. S. *Primenenie sistemnoi enzimoterapii v akusherstve i ginekologii* [The use of systemic enzyme therapy in obstetrics and gynecology]. *Ginekologiya* [Gynecology]. 2003. 6. pp.5-12.

8. Alijotas-Reig J., Ferrer-Oliveras R., Ruffatti A., Tincani A., Lefkou E., Bertero M.T., Coloma-Bazan E., de Carolis S. *et al.* (EUROAPS Study Group Collaborators). *The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases* // *Autoimmun Rev.* 2015 May;14(5):387-95.

9. Chighizola C. B., Gerosa M., Trespidi L., Di Giacomo A., Rossi F., Acaia B., Meroni P. L. Update on the current recommendations and outcomes in pregnant women with antiphospholipid syndrome // *Expert Rev Clin Immunol.* 2014 Nov;10(11):1505-1517.

10. Comfort A. B., Peterson L. A., Hatt L. E. Effect of health insurance on the use and provision of maternal health services and maternal and neonatal health outcomes: a systematic review // *J Health Popul Nutr.* 2013 Dec;31(4 Suppl 2):81-105.

11. Galli M. Treatment of the antiphospholipid syndrome // *Auto Immun Highlights.* 2013 Dec 22;5(1):1-7.

12. Kably Ambe A., López Ortiz C. S., Serviere Zaragoza C., Velázquez Cornejo G., Pérez Peña E., Santos Haliscack R., Luna Rojas M., Valerio E., *et al.* Mexican National Consensus on Assisted Reproduction Treatment // *Ginecol Obstet Mex.* 2012 Sep;80(9):581-624.

13. Middeldorp S. Anticoagulation in pregnancy complications // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014 Dec 5;2014(1):393-9.

14. Newnham J. P., Dickinson J. E., Hart R. J., Pennell C. E., Arrese C. A., Keelan J. A. Strategies to prevent preterm birth // *Front Immunol.* 2014 Nov 19;5:584.

15. Ohmura K., Oku K., Atsumi T. The pathogenesis, diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome // *Nihon Rinsho.* 2014 Jul;72(7):1309-1313.

16. Rac M.W., Sheffield J.S. Prevention and management of viral hepatitis in pregnancy // *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014 Dec;41(4):573-92.

#### Контактная информация:

**Танышева Гульяш Алтынгазыевна** – к.м.н., заведующая кафедрой интернатуры по акушерству и гинекологии Государственного медицинского университета города Семей, г. Семей, Казахстан

**Почтовый адрес:** 071400, Казахстан, г. Семей, ул. Шакарима Д. 84 «А», кв.1.

**E-mail:** gulyash1965@mail.ru

**Телефон:** 87771535357

УДК 617.735-616-092.4

## ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ВНУТРИГЛАЗНЫХ СТРУКТУР ПОСЛЕ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ХИТОЗАНОВОЙ ПЛЁНКИ, НАСЫЩЕННОЙ 5-ФУ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Т. К. Ботабекова<sup>1</sup>, А. О. Байырханова<sup>1,2</sup>, Е. А. Енин<sup>3</sup>,  
Ю. М. Семёнова<sup>2</sup>, А. Кампик<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Казахский научно-исследовательский институт глазных болезней, г. Алматы, Казахстан;

<sup>2</sup> Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Казахстан;

<sup>3</sup> Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова, г. Алматы, Казахстан;

<sup>4</sup> Клиника офтальмологии Университета Людвиг-Максиммилиана, г. Мюнхен, Германия.

**Введение.** Лечение пролиферативной витреоретинопатии (ПВР) - весьма сложная и актуальная проблема в мире офтальмохирургии. На современном этапе определились новые тенденции применения антипролиферативных агентов на различных носителях-имплантатах, используемых во время интравитреальных вмешательств. Широкое применение получили цитостатики, в частности 5-фторурацил (5-ФУ).

Также возрастает интерес специалистов к препаратам на основе хитина и хитозана, который полностью разрушается и усваивается организмом, обладает противовоспалительным действием, высокой биосовместимостью, улучшает процессы регенерации клеток и тканей.

**Целью** исследования было изучить в эксперименте состояние внутриглазных структур после интравитреального введения (ИВВ) хитозановой пленки, насыщенной 5-фторурацилом (5-ФУ) в дозировках 0,05 и 0,1 мл.

**Материалы и методы.** Экспериментальное исследование проведено на 12 взрослых кроликах (24 глаза), породы шиншилла, весом от 2,5 до 3,5 кг. Глаза экспериментальных животных были разделены на 3 группы. Сравнивались терапевтическая доза 5-ФУ (0,1мл) и доза в 2 раза меньше терапевтической (0,05 мл). Контрольную группу составили 6 глаз, травмированных интравитреально ножом 19 G. Сравнительное описание гистологической картины глазных структур основных и контрольной групп осуществлялось после энуклеации глазных яблок на 7-е, 14-е и 28-е сутки.

**Результаты.** При изучении влияния хитозановой пленки, насыщенной 5-ФУ, на структуры глаза, в сроки от 7 до 28 суток макроскопических изменений в обеих основных группах выявлено не было. Различия были выявлены при гистологическом исследовании энуклеированных глаз. В обеих основных группах отмечалось отсутствие воспалительной реакции без образования соединительнотканной капсулы и макрофагов. Токсичность ни в первой, ни во второй основных группах морфологически не подтверждалась (лизис внутренней пограничной мембраны отсутствовал). Во второй основной группе быстрее происходил лизис эритроцитов, вышедших из сосудистого русла во время операции, без развития соединительной ткани и воспаления. В первой основной группе отмечалась небольшая пролиферативная активность, отсутствующая во второй.

**Выводы.** Таким образом, согласно результатам морфологического исследования, токсического действия от интравитреальной имплантации хитозановой пленки, насыщенной 5-ФУ в дозировках 0,05 и 0,1 мл в эксперименте не наблюдалось. Выявлена некоторая пролиферативная активность при имплантации хитозановой пленки, насыщенной 0,05 мл 5-ФУ.

**Ключевые слова:** пролиферативная витреоретинопатия, 5-ФУ, хитозан, имплантат.

## **STUDYING IN EXPERIMENT OF INTRAOCULAR STRUCTURES AFTER INTRAVITREAL INTRODUCTION OF CHITOSAN FILM, SATURATED WITH 5-FU**

**T. K. Botabekova<sup>1</sup>, A. O. Baiyrkhanova<sup>1,2</sup>, Ye. A. Yenin<sup>3</sup>,  
Yu. M. Semenova<sup>2</sup>, A. Kampik<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Kazakh Science Research Institute of Eyes Disease, Almaty, Kazakhstan;

<sup>2</sup> Semey State Medicine University, Semey, Kazakhstan;

<sup>3</sup> National scientific surgery center of A. N. Syzganov, Almaty, Kazakhstan;

<sup>4</sup> Department of Ophthalmology, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany.

**Abstract.** The treatment of proliferative vitreoretinopathy (PVR) is a severe and actual problem in ophthalmosurgery. At the present stage of PVR treatment new tendencies of application of anti-proliferative agents on various carriers implants used during the intravitreal interventions were outlined. Preparations, which action is directed on an inhibition of fabric formation, are widely used. In particular: cytostatics. The famous representative of this group of preparations is 5-FU.

In recent years is growing the interest of experts in preparations on the basis of chitin and chitozan that collapses completely and acquired by an organism, possesses anti-inflammatory action, high biocompatibility, improves processes of cell and fabrics regeneration

**The aim** of our research was to study in experiment a condition of intraocular structures after intravitreal introduction of chitosan film, saturated with 5-FU in dosages of 0,05 and 0,1 ml.

**Methods:** Data from 12 healthy rabbits (N=24). Weight: (from 5.0 lb to 7.0 lb) adult rabbits. The experimental animals eyes were divided into 3 groups. The 1st main group of research included 9 right eyes, into which the chitosan film saturated with 0,05 ml 5-FU was entered. In the 2nd main group respectively - the left eyes – the chitosan film saturated with 0,1 ml 5-FU. The control group was made by 6 eyes injured intravitreally by a knife 19G. The chitosan films saturated with 5-FU were created in advance: the size - width of 1 mm, length of 8 mm, thickness of 0,5 mm is set; sterilization of the films in the autoclave at a temperature of 180°C. The comparative description of a histological picture of eye structures of the 1 and 2 main and control groups was carried out after an enucleation of eyeballs on 7th, 14th and 28th days.

**Results:** When studying influence of chitosan film, saturated with 5-FU, on eye structures, in terms from 7 to 28 days the macroscopic changes in both main groups wasn't revealed. Distinctions were revealed at histologic research of enucleated eyes. In both groups the lack of inflammatory reaction is noted, there was no formation of a connective tissue and macrophages. Toxicity neither in the first, nor in the second main groups morphologically wasn't confirmed (there is no lysis of an internal boundary membrane). In the second main group the lysis of erythrocytes, which left the vascular course during operation, was quicker and without development of connective tissue and inflammation. In the first main group a small proliferative activity was noted, in the second was absent.

**Conclusion:** Thus, according to results of morphological research, toxic action from intravitreal injection of chitosan film, saturated with 5-FU (0,05 and 0,1 ml) in experiment wasn't observed. Some proliferative activity was revealed after implantation of the chitosan film saturated with 0,05 ml 5-FU.

**Keywords:** proliferative vitreoretinopathy, 5-FU, chitosan, implantant.

## **5 - ФУ-МЕН БАЙЫТЫЛҒАН ХИТОЗАН ҚАБЫҚШАЛАРЫН ИНТРОВИТРЕАЛЬДЫ ЕНГІЗГЕННЕН КЕЙІНГІ КӨЗІШІЛІК ҚҰРЫЛЫМДАРДЫҢ ЖАҒДАЙЫН ТӘЖІРИБЕ БАРЫСЫНДА ТАЛДАУ**

**Т. К. Ботабекова<sup>1</sup>, А. О. Байырханова<sup>1,2</sup>, Е. А. Енин<sup>3</sup>,  
Ю. М. Семёнова<sup>2</sup>, А. Кампик<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Қазақ көз аурулары ғылыми зерттеу институты. Алматы қ., Қазақстан;

<sup>2</sup> Семей қаласының Мемлекеттік Медициналық университет. Семей қ., Қазақстан;

<sup>3</sup> А.Н. Сызганов атындағы хирургия ұлттық ғылыми орталығы. Алматы қ., Қазақстан;

<sup>4</sup> Людвиг-Максиммилиан университетінің офтальмология клиникасы, Мюнхен қ., Германия.

**Кіріспе.** Проллиферативті витреоретинопатияны (ПВР) емдеу - офтальмохирургия әлеміндегі аса қиын және маңызды мәселе. Заманауи сатыда интравитреальды араласулар кезінде қолданылатын әр-түрлі тасымалдаушы-импланттардағы антипролиферативті агенттерді қолдану бойынша жаңа мүмкіндіктер анықталды. Цитостатиктер кең қолданысқа енді, соның ішінде 5-фторурацил (5-ФУ).

Сонымен қатар, қабынуға қарсы қабілеті бар, жоғары биосәйкестілікке ие, жасушалар мен тіндердің қайта қалпына келу үрдісін жақсартатын және ағзада толық ыдырап, сіңетін хитин мен хитозан негізінде жасалған препараттарға мамандардың қызығушылығы артуда. Зерттеудің мақсаты 0,05 және 0,1 мл 5-ФУ-мен байытылған, хитозан қабықшаларын интровитреальды енгізгеннен кейінгі көзішілік құрылымдардың жағдайын тәжірибе барысында талдау болатын.

**Материалдар мен әдістер.** Тәжірибелік зерттеу салмағы 2,5 нан 3,5 кг дейінгі 12 қоянға жүргізілді. Тәжірибелік жануарлардың көздері 3 топқа бөлінді. 5-ФУ (0,1мл) емдік мөлшері мен емдік мөлшерден 2 есе аз (0,05 мл) мөлшер салыстырылды. Бақылау тобын 19 G пышағымен интровитреальды жараланған 6 көз құрады. Негізгі және бақылау топтарындағы көз құрылымдарының гистологиялық көрінісінің салыстырмалы сипаттамасы 7-і, 14-і және 28-і тәуліктерде жүргізілген көз алмасының энуклеациясынан кейін жүзеге асырылды.

**Нәтижелері.** 5-ФУ мен байытылған хитозан қабықшаларының көз құрылымдарына әсерін зерттеу кезінде, екі негізгі топта да макрокопиялық өзгерістер 7 тәуліктен 28 тәулікке дейін тіркелген жоқ. Әр түрлілік энуклеацияланған көздерді гистологиялық зерттеу кезінде тіркелді. Екі негізгі топта да қабыну үрдісінің жоқтығы, дәнекер тіндік қабықша мен макрофагтардың түзілмеуі тіркелді. Улылығы бірінші және екінші негізгі топта да морфологиялық тұрғыдан анықталған жоқ (ішкі шекаралық мембрана лизиске ұшырамаған). Екінші негізгі топта қабыну мен дәнекер тінінің дамуынсыз, операция кезінде қан тамырдан шыққан эритроциттердің лизиске ұшырауы жылдамырақ жүреді. Бірінші негізгі топта әлсіз пролиферативті активтілік тіркелді, ал екінші топта байқалмайды.

**Қорытынды.** Сонымен, морфологиялық зерттеу нәтижелеріне сәйкес, 5-ФУ мен байытылған 0,05 және 0,1 мл мөлшердегі хитозан қабықшасын интровитреальды енгізуден кейінгі токсикалық әсері тіркелген жоқ. 5-ФУ мен байытылған 0,05 мл хитозан қабықшаларын енгізу кезінде бірқатар пролиферативті активтілік анықталды.

**Негізгі сөздер:** пролиферативті витреоретинопатия, 5-ФУ, хитозан, имплантат.

**Библиографическая ссылка:**

Ботабекова Т. К., Байырханова А. О., Енин Е. А., Семёнова Ю. М., Кампик А. Изучение состояния внутриглазных структур после интравитреального введения хитозановой плёнки, насыщенной 5-ФУ в эксперименте // Наука и Здравоохранение. 2015. № 6. С. 133-146.

Botabekova T. K., Baiyrkhanova A. O., Yenin Ye. A., Semenova Yu. M., Kampik A. Studying in experiment of intraocular structures after intravitreal introduction of chitosan film, saturated with 5-FU. *Nauka i Zdravooxranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 6, pp. 133-146.

Ботабекова Т. К., Байырханова А. О., Енин Е. А., Семёнова Ю. М., Кампик А. 5 - ФУ-мен байытылған хитозан қабықшаларын интравитреальды енгізгеннен кейінгі көзішілік құрылымдардың жағдайын тәжірибе барысында талдау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 6. Б. 133-146.

**Введение.** Проллиферативная витреоретинопатия (ПВР) представляет собой одну из тяжелейших форм заболеваний органа зрения и является серьёзной медико-социальной проблемой. ПВР рассматривается как типовой патологический процесс внутри глаза, характеризующийся местным рубцеванием, как средством ликвидации альтерации тканей, протекающий при таких офтальмологических заболеваниях как отслойка сетчатки, гемофтальм, травма, диабет [10].

В структуре инвалидности по зрению ПВР составляет 2-9%, причем 84-89% страдающих этим заболеванием – лица трудоспособного возраста, что обуславливает её социальную значимость [3, 6, 7].

ПВР требует комплексного хирургического лечения, осуществляемого зачастую в несколько этапов [4]. При отсутствии лечения слепота наступает в 100% случаев [1, 2, 5].

За последние годы достигнут прогресс в области хирургии отслойки сетчатки, что позволило снизить число интра- и послеоперационных осложнений, значительно повысить анатомические и функциональные результаты операций при данной патологии. Однако, несмотря на качественно новый уровень современных возможностей диагностики, значительный шаг вперед в сфере витреоретинальной хирургии (ВРХ), количество успешных операций при ПВР, согласно данным многих авторов, достигает 61,5-97,5% [12, 13, 15, 16, 19].

Прогрессирование ПВР в послеоперационном периоде является одной из главных причин неудачного хирургического лечения отслоек сетчатки и наблюдается в 2,2 - 29,4% случаев [12, 15, 17, 19]. Рецидивы отслойки сетчатки по причине прогрессирования ПВР составляют от 2,2 до 20,0% [14, 15, 18, 19, 20].

На современном этапе лечения ПВР, наметились новые тенденции применения антипролиферативных агентов на различных носителях-имплантатах, используемых во время интравитреальных вмешательств. Широкое применение получили препараты, действие которых направлено на ингибирование формирования рубцовой ткани. В частности: цитостатики. Известным представителем данной группы препаратов является 5-ФУ [11].

В последние годы возрастает интерес специалистов к препаратам на основе хитина и хитозана, который полностью разрушается и усваивается организмом, обладает противовоспалительным действием, высокой биосовместимостью, улучшает процессы регенерации клеток и тканей [8, 9, 21]. Жургумбаевой Г.К. совместно с лабораторией синтеза полимеров института химических наук им. А.Б. Бектурова был разработан витреосинеретик «Vitrenal», являющийся водным раствором полимера хитозан [2]. Проведенные клинические исследования подтвердили эффективность интравитреального введения водного раствора хитозана «Vitrenal» в хирургическом лечении пролиферативной витреоретинопатии при отслойке сетчатке и травматических повреждениях глаза.

**Целью** данного исследования явилось изучение воздействия хитозановой плёнки, насыщенной 5-ФУ, на ткани глаза в эксперименте, о чём и будет изложено ниже.

**Материалы и методы.** Нами проведены экспериментальные исследования на 12 взрослых кроликах породы «шиншилла» весом от 2,5 до 3,5 кг. Данная серия опытов включала в себя проведение исследований на обоих глазах 12 кроликов (24 глазных яблок), с выведением их из опыта с последующей энуклеацией в различные сроки (7-е, 14-е и 28-е сутки).

Таблица 1.

**Распределение глаз экспериментальных животных по группам и срокам энуклеации.**

Вид операции	Группа	Сроки энуклеации		
		7-е сутки	14-е сутки	28-е сутки
OD – Частичная витрэктомия. ИВВ хитозановой плёнки + 0,05 мл 5-ФУ	1 основная	3 глаза	3 глаза	3 глаза
OS – Частичная витрэктомия. ИВВ хитозановой плёнки + 0,1 мл 5-ФУ	2 основная	3 глаза	3 глаза	3 глаза
ОИ – и/в травматизация ножом 19G	контрольная	2 глаза	2 глаза	2 глаза

В данной серии опытов изучалось влияние двух концентраций 5-фторурацила на хитозановом носителе на сетчатку, цилиарное тело, роговицу, хрусталик, сосудистую оболочку и другие структуры глаза. По многочисленным данным отечественной и зарубежной литературы оптимальной терапевтической дозой 5-ФУ для интравитреального введения является доза от 0,1 до 0,15 мл. В нашем исследовании мы использовали терапевтическую дозу (0,1) и дозу в 2 раза меньше минимальной терапевтической (0,05).

Глаза экспериментальных животных были разделены на 3 группы. В 1-ю основную группу исследования входили 9 правых глаз кроликов, во 2-ю основную группу соответственно - левые глаза, контрольную группу составили 6 глаз, травмированных интравитреально ножом 19G. Это было необходимо, по нашему мнению, для сравнения нормальных структур глаза кролика, а также реакции глаза на аналогичную травму с вышеперечисленными группами.

Хитозановые пленки, насыщенные 5-ФУ были сформированы заранее: задан размер - ширина 1 мм, длина 8 мм, толщина 0,35 мм; стерилизация пленок произведена в автоклаве при температуре 180 °С.

Операция «Частичная витрэктомия. Интравитреальное введение хитозановой пленки, насыщенной 5-ФУ» производилась на базе отдела моделирования и экспериментальной терапии и вивария ЦНИЛ Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова. Анальгетический и спазмолитический эффекты достигались путем внутримышечной инъекции 0,1-0,4 мл ветеринарного препарата Ксилавет, 3-кратной инстилляцией инокаина.

Методика интравитреального введения полимерного имплантата в эксперименте: после наложения векорасширителя производилась отсепаровка конъюнктивы в 5 мм от лимба. Склеротомия длиной 1,0 мм в проекции плоской части цилиарного тела на 1 ч. копьём 19G. После частичной передней витрэктомии выполнялась имплантация хитозановой пленки, насыщенной 5-ФУ в заданной дозировке в стекловидное тело при помощи пинцета. На склере и конъюнктиву накладывался узловый шов (10/0). В конъюнктивальную полость инстиллировали антибиотик Флоксал.

На 7-е, 14-е, 28-е сутки произведена энуклеация обоих глаз кроликов с предварительным гуманным умерщвлением животных путем внутривенного введения кетамина 5% 10,0 мл и ардуана 1,0 мг. Препараты доставлены на гистологическое исследование в лабораторию патоморфологии на базе АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова». Энуклеированные глазные яблоки фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, промывали проточной водой, вырезали, производя маркировку анатомических структур, заливали в парафин. Выполняли серии гистологических срезов с последующей их окраской гематоксилин - эозином, пикрофуксином по Ван – Гизону, трихромом по Массону. Параллельно брались кусочки для полутонких срезов с последующей фиксацией в 2,5% растворе глутаральдегида с постфиксацией в 1,0% растворе четырехоксида осмия, с заключением в эпоксидную смолу эпон. Окраска Азур II, основной фуксин, метиленовый синий. Препараты изучали под микроскопом фирмы Leica DM4000, с применением фазовоконтрастных фильтров, с последующим фотографированием камерой Leica DFC320.

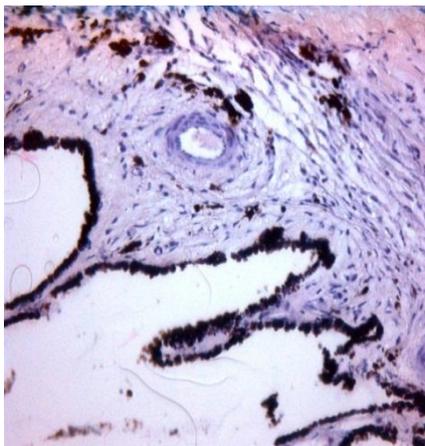
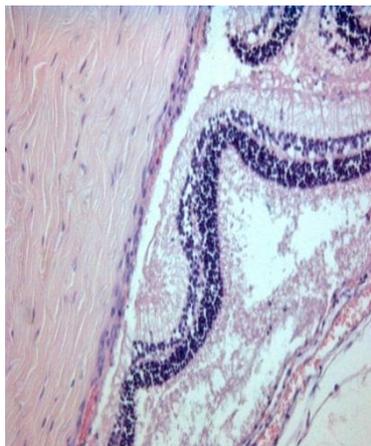
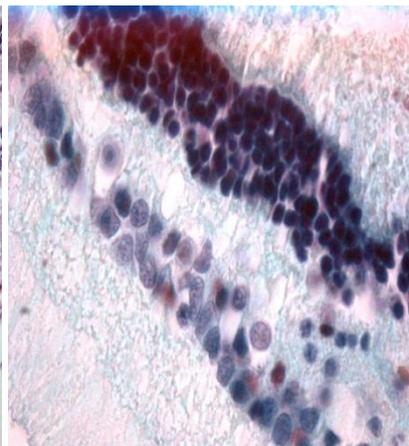
**Результаты.**

Энуклеированные глаза контрольных и опытных кроликов были обычного макроскопического строения.

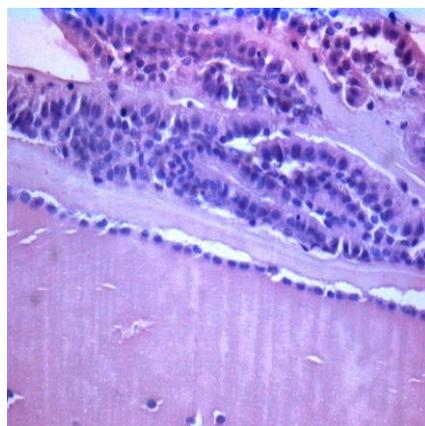
**7 сутки.****1 основная группа.**

Все структуры сетчатки сохранены, без каких-либо патологических изменений. Остатков коллагеновых волокон не было видно. Участок полимера обнаруживался в ретрогидалоидном пространстве, между сетчаткой и задней гиалоидной мембраной, отмечался умеренный отек, скудная лимфоидно-клеточная инфильтрация, в подлежащей ткани вокруг единичных кровеносных сосудов видна скудная лимфоидная инфильтрация. Цилиарное тело состоит из гладких мышечных клеток, отростки реснитчатого тела, покрыты двухслойным пигментированным и непигментированным

эпителием, расположенных на немного утолщенной мембране. Строма ресничных отростков состоит из оформленной соединительной ткани с большим количеством сосудов капиллярного типа. Стекловидное тело гомогенного однородного вида, розового цвета, в которое вдаются реснитчатые отростки цилиарного тела, выстланные двухслойным эпителием, базальная мембрана четкая. В области внедрения хитозановой пленки изменений со стороны структур глаза не выявлено, отмечался локальный отек соединительно-тканых элементов, расширенные полнокровные сосуды капиллярного типа. В двух случаях были выявлены мелко очаговые кровоизлияния между хориоидеей и сетчаткой представленные склеенными эритроцитами, единичными лимфоидными клетками с небольшим количеством фибрина (фото 1–8).

**Фото 1.****Фото 2.****Фото 3.**

**Фото 1-3.** Цилиарное тело представлено гладкомышечными элементами, отростки покрыты двухслойным пигментированным и непигментированным эпителием, который располагается на немного утолщенной мембране. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение: фото1 x 100, фото 2 x 100, фото 3 x 200.

**Фото 4.****Фото 5.**

**Фото 4-5.** Стекловидное тело гомогенного однородного вида, розового цвета, в которое вдаются реснитчатые отростки цилиарного тела, выстланные двухслойным эпителием, базальная мембрана четкая. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение x 200.

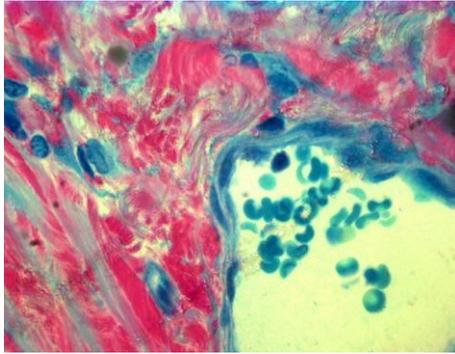


Фото 6

**Фото 6.** В области внедрения пленки: отмечается локальный отек соединительно-тканых элементов, расширенные полнокровные сосуды капиллярного типа с четкой базальной мембраной. Окраска Азур II, основной фуксин, метиленовый синий. Увеличение x 1000.

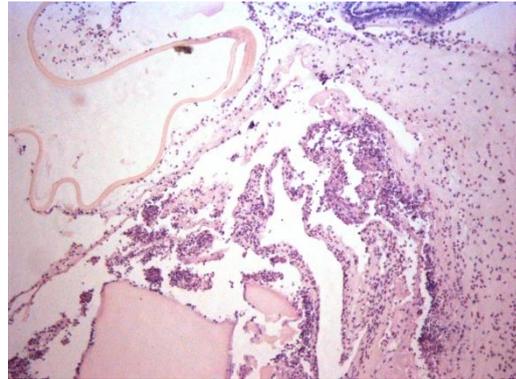


Фото 7

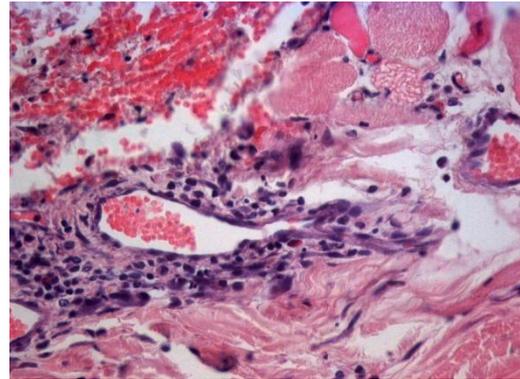


Фото 8

**Фото 7-8.** Участок полимера обнаруживался в ретрогиалоидном пространстве, в подлежащей ткани отмечался умеренный отек, скудная лимфоидно-клеточная инфильтрация, вокруг единичных кровеносных сосудов скудная лимфоидная инфильтрация. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение: фото 7 x 100, фото 8 x 200.

**2 основная группа.**

На 7 сутки во 2 основной группе сетчатка обычного строения, состоит из 10 отчетливо видимых слоев. Пигментный эпителий плотно прилегает к пигментной сосудистой оболочке. Внутренний зернистый слой представлен различными глиальными клетками. Цилиарное тело представлено цилиарными отростками с большим количеством пигментных клеток. Стекловидное тело розового цвета, однородного вида. Конъюнктивная склера представлена

рыхлой соединительной тканью с большим количеством сосудов капиллярного типа. Эпителий конъюнктивы многослойный плоский без ороговения с четкой базальной мембраной. В операционной зоне отмечаются участки хитозановой пленки, вокруг которых в подлежащей ткани отмечается слабо-выраженный отек, единичные кругло-клеточные элементы, полнокровные сосуды и единичные фибробласты с признаками слабой пролиферативной активности (фото 9 – 14).

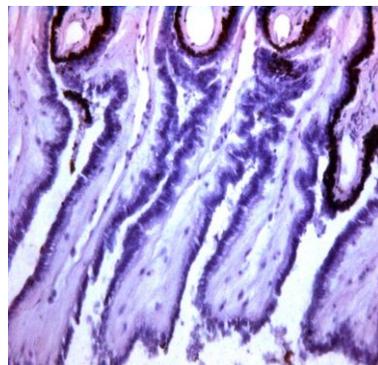


Фото 9

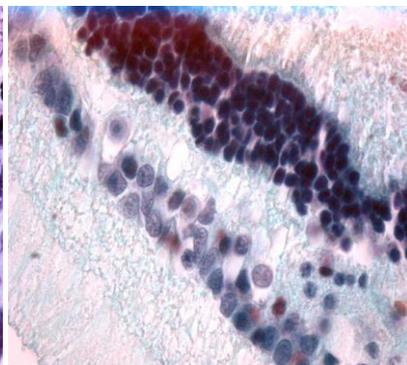


Фото 10

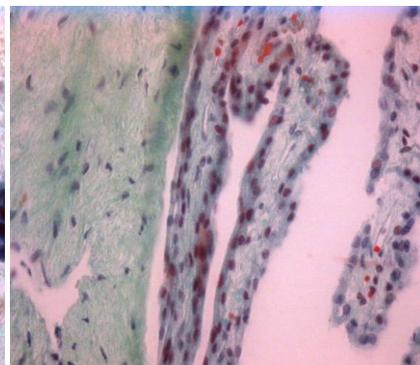


Фото 11

**Фото 9, 10, 11.** Цилиарное тело представлено отростками с большим количеством пигментных клеток. Пигментный эпителий плотно прилегает к пигментной сосудистой оболочке. Внутренний зернистый слой представлен глиальными элементами. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение: фото 9 x 100, фото 10 x 200, фото 11 x 100.

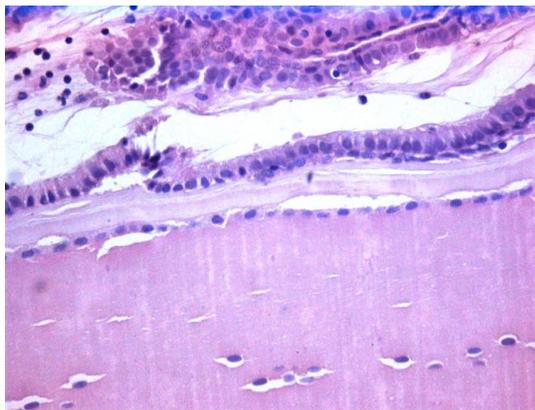


Фото 12

**Фото 12.** Стекловидное тело розового цвета, однородного вида. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение x 200.

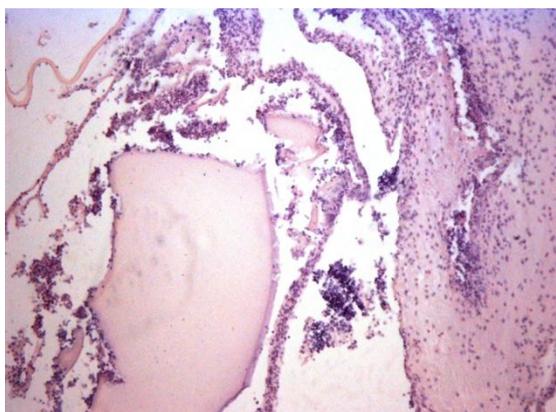


Фото 13

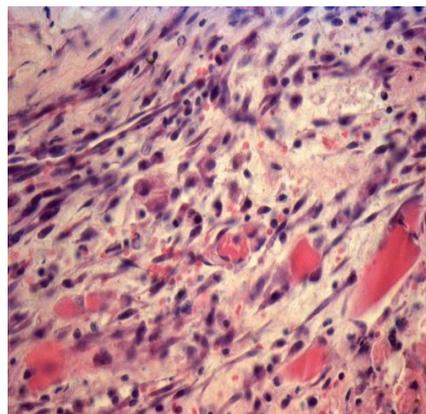


Фото 14

**Фото 13, 14.** В операционной зоне видны участки хитозановой пленки, в подлежащей ткани отмечается слабовыраженный отек, единичные круглоклеточные элементы, полнокровные сосуды и единичные фибробласты с признаками слабой пролиферативной активности. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение: фото13 x 100, фото 14 x 200.

#### Контрольная группа

В контрольной группе морфологические изменения в сетчатке представлены микрофокусами разрушения внутренней пограничной мембраны, умеренными дистрофическими изменениями ганглиозных клеток, фокусов

кровоизлияний, отеком и набуханием нервных волокон с участками фанероза. В некоторых полях зрения во внутренних слоях сетчатки определялись участки некроза, окруженные умеренной лимфо-гистоцитарной инфильтрацией (15, 16, 17).

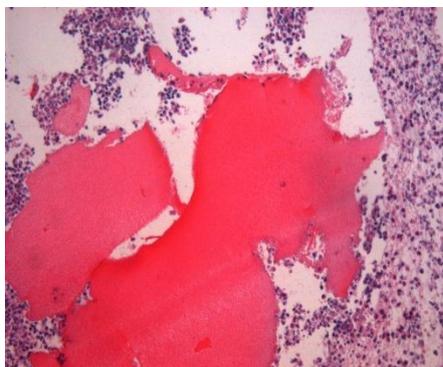


Фото 15

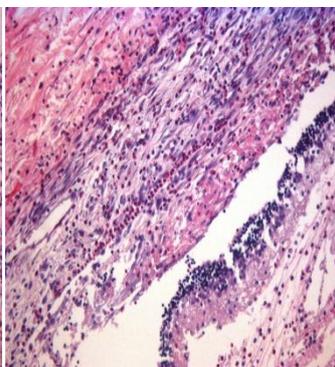


Фото 16

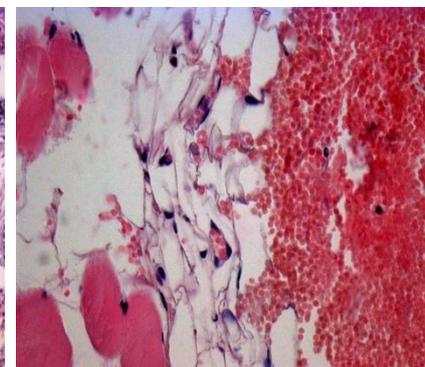


Фото 17

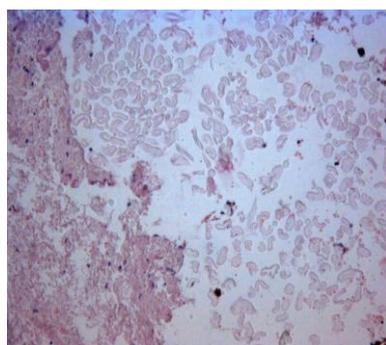
**Фото 15, 16, 17.** В сетчатке видны микрофокусы разрушения внутренней пограничной мембраны, умеренные дистрофические изменения ганглиозных клеток, фокусы кровоизлияний, отек и набухание нервных волокон. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение: фото 15 x 100, фото 16 x 200, фото 17 x 200.

**14 сутки.**

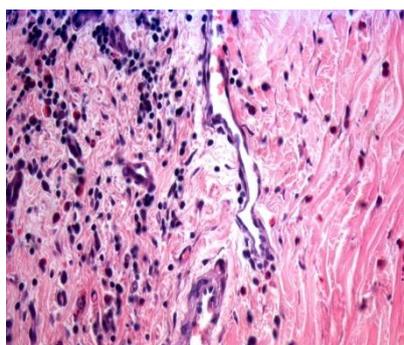
**1 основная группа.**

В основной группе изменений в сетчатке не отмечается. Имплантат представлен мелкими слегка опалисцирующими структурами, вокруг в подлежащей ткани видны мелкие фокусы отека, единичные круглоклеточные элементы, расположенные вокруг полнокровных сосудов,

базальная мембрана сосудов четкая. Стекловидное тело обычного гистологического строения. Цилиарное тело представлено отростками, выстланных пигментными клетками. Пигментный эпителий плотно прилегает к пигментной сосудистой оболочке. Внутренний зернистый слой представлен глиальными элементами (фото 18 – 22).



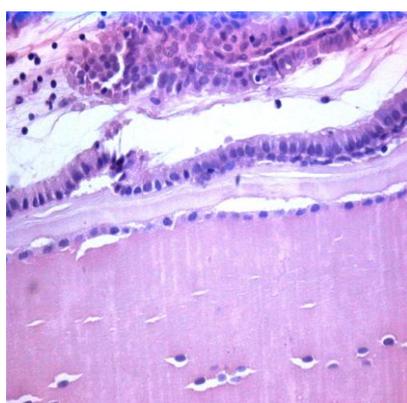
**Фото 18**



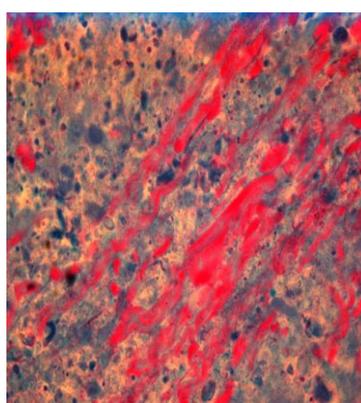
**Фото 19**



**Фото 20**



**Фото 21**



**Фото 22**

**Фото 18 – 22.** Имплантат представлен мелкими слегка опалисцирующими структурами, вокруг которых в подлежащей ткани отмечаются мелкие фокусы отека, единичные лимфоидные клетки. Стекловидное тело обычного гистологического строения. Цилиарное тело представлено отростками, выстланным пигментными клетками. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение фото 18 x 100, фото 19 x 200, фото 20 x 100, фото 21 x 200. Фото 22 - окраска Азур II, основной фуксин, метиленовый синий. Увеличение x1000.

**2 основная группа**

На 14 сутки все структуры глаз без изменений, только в операционном поле определяются явления отека, единичные круглоклеточные элементы, легкая дистрофия

ганглиозных клеток, встречаются мелкие фокусы в ткани, подлежащей к хитозановой пленке единичные сосуды синусоидного типа (фото 23 – 26).

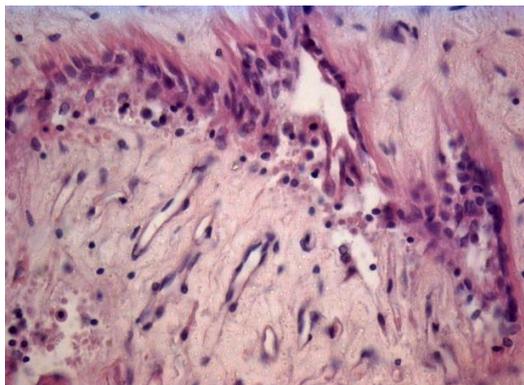


Фото 23

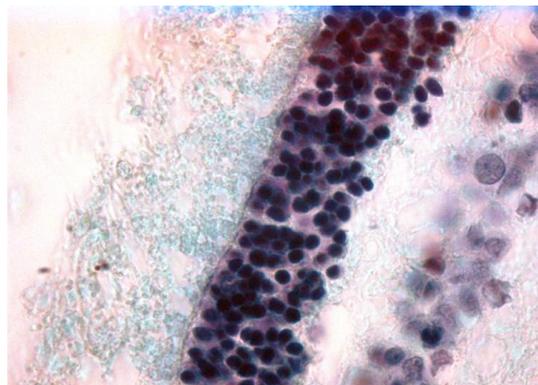


Фото 24

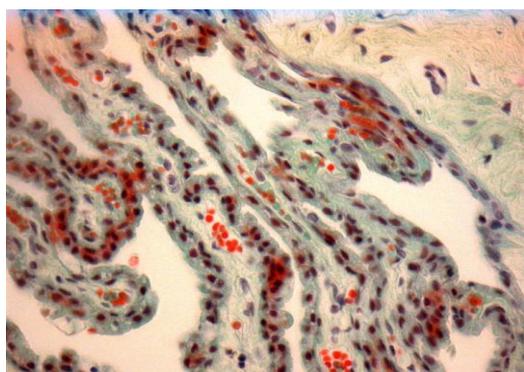


Фото 25

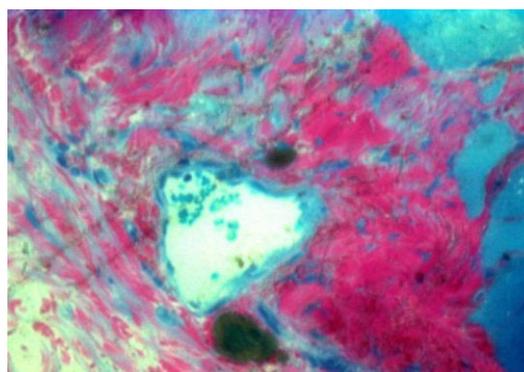


Фото 26

**Фото 23 – 26.** Пигментный эпителий цилиарного тела плотно прилегает к пигментной сосудистой оболочке. Встречаются сосуды капиллярного и синусоидного типа, их базальные мембраны четкие. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение фото 23 x200, фото 24 x 200, фото 25 x 100. Фото 26 - окраска Азур II, основной фуксин, метиленовый синий. Увеличение x1000.

### Контрольная группа.

В контрольной группе отмечается элиминация некроза в поверхностных слоях сетчатки с развитием глиоза. В склере, в области операционного вмешательства определяются участки разрастания нежной неоформленной соединительной ткани с наличием фибробластов и мелкие фокусы скопления круглоклеточных элементов (фото 27).

### 28 сутки.

#### 1 основная группа

В основной группе отмечаются мелкие фокусы разволокнения соединительнотканых структур. Встречаются единичные тонкостенные сосуды синусоидального типа без перипитеральной пролиферации и единичные ганглиозные клетки со слабо выраженными дистрофическими изменениями. Стекловидное тело бледно-розоватого цвета, однородного

вида. Цилиарные отростки высокие, выстланные пигментным эпителием (фото 28 – 30).

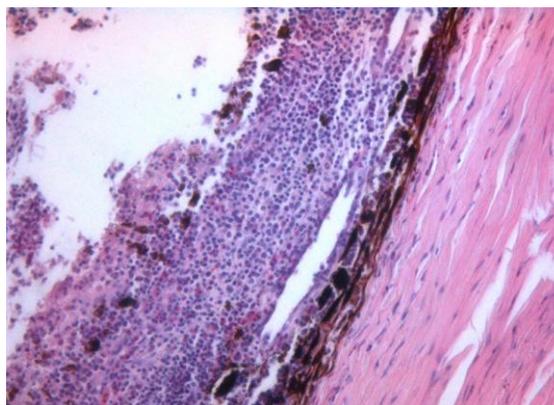
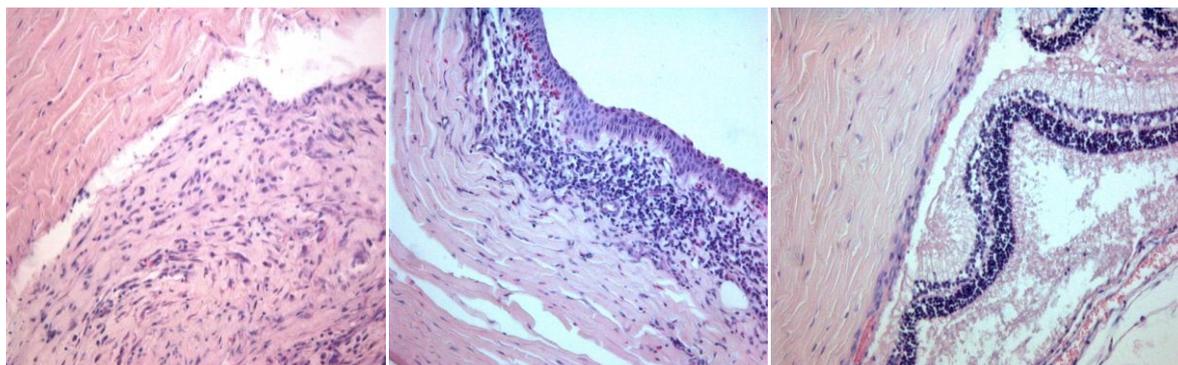


Фото 27

**Фото 27.** Организация некротической ткани в поверхностных слоях сетчатки с развитием глиоза. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение x100.



**Фото 28**

**Фото 29**

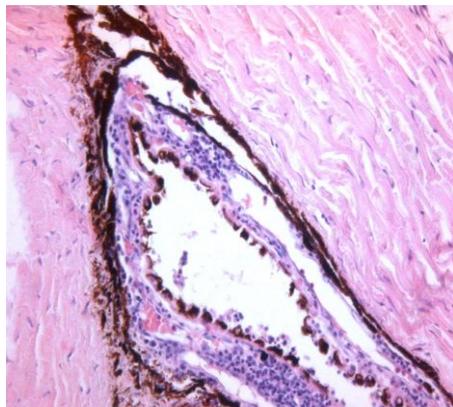
**Фото 30**

**Фото 28 – 30.** Участки разволокнения соединительнотканых структур, встречаются единичные тонкостенные сосуды синусоидального типа и единичные ганглиозные клетки с явлениями легкой дистрофии. Цилиарные отростки выстланы пигментным эпителием. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение x100.

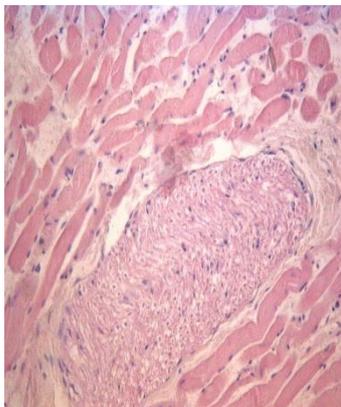
**2 основная группа**

На 28 сутки во 2 основной группе в области послеоперационной раны отмечается полное рассасывание хитазановой пленки, в подлежащей ткани определяются единичные мелкие сосуды капиллярного и синусоидного типа, вокруг видны единичные скопления пигментных клеток хориоидеи, встречаются нервные стволы с четкой миелиновой

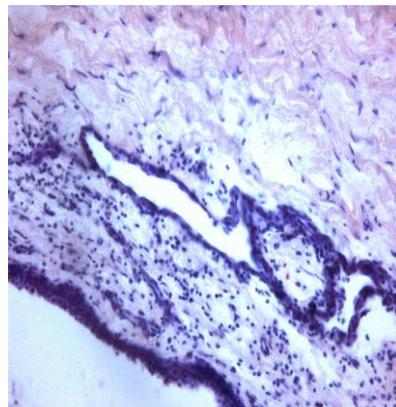
оболочкой. Склера немного отечная, местами разволокнена с участками мелких сосудов синусоидного типа. В некоторых полях зрения встречаются единичные клетки фиброцитарного ряда. Стекловидное тело гомогенного вида, светло розового однородного цвета. Цилиарные отростки высокие, стланы пигментным эпителием, мембраны четкие (Фото 31 – 35).



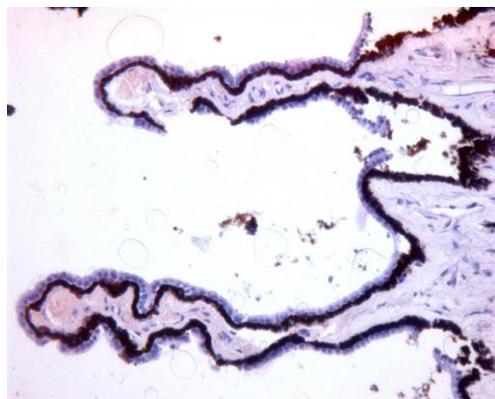
**Фото 31**



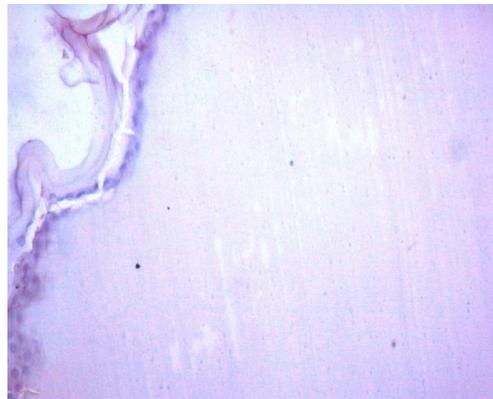
**Фото 32**



**Фото 33**



**Фото 34**



**Фото 35**

**Фото 31 – 35.** Встречаются мелкие сосуды капиллярного и синусоидного типа, единичные скопления пигментных клеток хориоидеи и единичные клетки фиброцитарного ряда. Нервный ствол с четкой миелиновой оболочкой. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение: фото 31 x200, фото 32 x100, фото 33 x100, фото 34 x200, фото 35 x100.

**Выводы.**

Токсического влияния на ткани глаза кролика в 1 и во 2 основных группах не выявлено.

В контрольной группе отмечался выраженный отек, очаговое разрушение внутренней пограничной мембраны, образование мелких очажков некроза с умеренной воспалительной инфильтрацией, фокусы кровоизлияний, выраженные дистрофические изменения ганглиозных клеток, и как следствие развитие глиоза, разрастание грубой волокнистой соединительной ткани с толстостенными сосудами и фокусами умеренной пролиферации глиальных элементов.

В обеих основных группах отмечалось отсутствие воспалительной реакции без образования соединительнотканной капсулы и макрофагов (гигантских клеток инородных тел, которые образуются на инородные тела). Токсичность в первой и во второй основных группах морфологически не подтверждается (лизис внутренней пограничной мембраны отсутствует)

Во второй группе быстрее происходит лизис эритроцитов (вышедших из сосудистого русла во время операции) без развития соединительной ткани и воспаления.

В первой группе отмечается небольшая пролиферативная активность, во второй она отсутствует.

**Сравнительный анализ.**

1. Сравнительное патоморфологическое исследование структур глаза в эксперименте показало значительное удлинение процессов репарации, развитие соединительной ткани и длительное сохранение воспалительной реакции в контрольной группе и отсутствие данных процессов при применении хитозана, насыщенного 5-ФУ.

2. В контрольной группе отмечается затяжное восстановление структурно-функциональных свойств сетчатки с выраженными признаками пролиферации и преобладанием пролиферативного компонента над волокнистым в течении длительного времени, а также развитием толстостенных кровеносных сосудов, что не наблюдается при применении хитозана, насыщенного 5-ФУ.

3. Включение в эксперимент хитозана в дозе 0,1 ускоряет купирование отека, сопровождается меньшей выраженностью воспалительной инфильтрации.

4. Сравнительный анализ показал, что применение хитозана, насыщенного 5-ФУ способствует ускорению регенераторных процессов, что подтверждается снижением процессов деструкции в исследуемых тканях в ранние сроки.

**Литература:**

1. Глинчук Я. И. Роль витрэктомии в лечении заболеваний глаз травматической, дегенеративной и воспалительной этиологии (докт. дис.). Москва, 1987. 378 с.

2. Жургумбаева Г. К. Витреосинеретик «Vitrenal» в хирургии пролиферативной витреоретинопатии при отслойке сетчатки: дис. ... д-ра мед. наук. Алматы, 2009. 112 с.

3. Захаров В. Д., Балинская Н. Р. Комбинированные интравитреальные хирургические вмешательства при отслойке сетчатки, осложненной витреоретинальной тракцией. Офтальмохирургия. 1997. 1. С. 28-34.

4. Захаров В. Д. Витреоретинальная хирургия. М. Медицина. 2003. 180 с.

5. Захаров В. Д., Шарипова Д. Н., Шацких А. В. Возможности лечения пролиферативной витреоретинопатии в свете современных аспектов ее этиологии и патогенеза. Офтальмохирургия. 2006. № 2. С. 59-65.

6. Ильницкий В. В. Временное и постоянное эписклеральное пломбирование в хирургии отслойки сетчатки, ее профилактика: дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 1995. 40 с.

7. Кочмала О. Б., Запускалов И. В., Кривошеина О. И., Дашко И. А. Хирургия отслойки сетчатки: современное состояние проблемы. Вестн. офтальмол. 2010. №6. С. 46-49.

8. Кузовников В. В., Гарькавенко В. В., Чанчиков Д. Г. и др. Использование изделий медицинского назначения на основе хитозана в офтальмологии. Материалы межд. конф. Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана. Ставрополь, 2008. С. 181-183.

9. Лазаренко В. И., Большаков И. Н., Ильенков С. С. и др. Опыт применения изделий медицинского назначения «Бол-хит» и

«Коллахит-бол» в офтальмологии. Российский офтальмологический журнал. 2009. Т.2. №4 С.21-24.

10. Сосновский С. В., Бойко Э. В., Харитоновна Н. Н. Обоснование и разработка системы количественной оценки тяжести пролиферативной витреоретинопатии. Офтальмохирургия. 2009. №4 С. 25.

11. Шарипова Д. Н. Профилактика пролиферативной витреоретинопатии с использованием 5-фторурацила на гидрогелевом имплантате: дис. ... д-ра мед. наук... Москва, 2006. 109 с.

12. Afrashi F., Erakgun T., Akkin C. et al. Conventional buckling surgery or primary vitrectomy with silicone oil tamponade in rhegmatogenous retinal detachment with multiple breaks. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2004. Vol. 242, № 4. - P. 295-300.

13. Christensen U., Villumsen J. Prognosis of pseudophakic retinal detachment. J. Cataract. Refract. Surg. 2005. Vol. 31, № 2. P. 354-358.

14. Foster R. E., Meyers S. M. Recurrent retinal detachment more than 1 year after reattachment. Ophthalmology. 2002. Vol. 109, № 10. P. 1821-1827.

15. Goezinne F., La Heij E. C., Berendschot T.T. et al. Incidence of redetachment 6 months after scleral buckling surgery Acta Ophthalmol. 2010. Vol. 88, № 2. P. 199-206.

16. Heimann H., Zou X., Jandek C. et al. Primary vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment: an analysis of 512 cases. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2006. Vol. 244, № 1. P. 69-78.

17. Kon C. H., Asaria R. H., Occeleston N. L. et al. Risk factors for proliferative vitreoretinopathy after primary vitrectomy: a prospective study. Br. J. Ophthalmol. 2000. Vol. 84, № 5. P. 506-511.

18. Miki D., Hida T., Hotta K. et al. Comparison of scleral buckling and vitrectomy for retinal detachment resulting from flap tears in superior quadrants. Jpn. J. Ophthalmol. 2001. Vol. 45, №2. P. 187-191.

19. Salicone A., Smiddy W. E., Venkatraman A., Feuer W. Management of retinal detachment when no break is found. Ophthalmology. 2006. Vol. 113, № 3. P. 398-403.

20. Sharma Y.R., Karunanithi S., Azad R.V. et al. Functional and anatomic outcome of scleral

buckling versus primary vitrectomy in pseudophakic retinal detachment. Acta Ophthalmol. Scand. 2005. Vol. 83, № 3. P. 293-297.

21. Yang H. et al., Feasibility study of chitosan asintravitreal tamponade material // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2008. Vol. 246. P. 1095-1097.

#### Referensec:

1. Glinchuk Ya. I. Rol' vitrektomii v lechenii zabelevanii glaz travmaticheskoi, degenerativnoi i vospalitel'noi etiologii (dokt. diss.) [Role of vitrektomiy in treatment of eye diseases of a traumatic, degenerate and inflammatory etiology Doct. Diss.]. Moscow, 1987, 378 p.

2. Zhurgumbaeva G. K. Vitreosineretik «Vitrenal» v khirurgii proliferativnoi vitreoretinopatii pri otsloike setchatki (dokt. diss.) [Vitreosineretik "Vitrenal" in surgery of a proliferative vitreoretinopathy at a retinal detachment. Doct. Diss.]. Almaty, 2009. 112 p.

3. Zakharov V. D., Balinskaya N. R. Kombinirovannye intravitreal'nye khirurgicheskie vmeshatel'stva pri otsloike setchatki, oslozhnennoi vitreoretinal'noi traktsiei. [The combined intravitreal surgical interventions by the retinal detachment complicated by vitreoretinal traction]. Oftal'mokhirurgiya [Ophthalmosurgery]. 1997, 1, pp. 28-34.

4. Zakharov V. D. Vitreoretinal'naya khirurgiya. [Vitreoretinal surgery]. Meditsina. [Medicin]. Moscow, 2003, 180 p.

5. Zakharov V. D., Sharipova D. N., Shatskikh A. V. Vozmozhnosti lecheniya proliferativnoi vitreoretinopatii v svete sovremennykh aspektov ee etiologii i patogeneza. [Possibilities of treatment of a proliferative vitreoretinopathy according to its modern aspects of etiology and pathogenesis]. Oftal'mokhirurgiya. [Ophthalmosurgery]. 2006. Iss. 2. pp. 59-65.

6. Il'nitskii V. V. Vremennoe i postoyannoe episkleral'noe plombirovanie v khirurgii otsloiki setchatki, ee profilaktika (dokt.diss.) [Temporary and continuous episkleral sealing in surgery of retinal detachment, its prevention. Doct. Diss.] Moscow, 1995, 40 p.

7. Kochmala O. B., Zapuskalov I. V., Krivosheina O. I., Dashko I. A. Khirurgiya otsloiki setchatki: sovremennoe sostoyanie problemy. [Surgery of retinal detachment: current state of a

problem]. Vestn. oftal'mol. [Messenger of ophthalmology]. 2010, iss. 6, pp. 46-49.

8. Kuzovnikov V. V., Gar'kavenko V. V., Chanchikov D. G. i dr. Ispol'zovanie izdelii meditsinskogo naznacheniya na osnove khitozana v oftal'mologii. [Use of products of medical appointment on the basis of chitosan in ophthalmology] Materialy mezhd. konf. Sovremennye perspektivy v issledovanii khitina i khitozana. [Materials of international conference. Modern prospects in research of chitin and chitosan]. Stavropol', 2008, pp. 181-183.

9. Lazarenko V. I., Bol'shakov I. N., Il'enkov S. S. i dr. Opyt primeneniya izdelii meditsinskogo naznacheniya «Bol-khit» i «Kollakhit-bol» v oftal'mologii. [Experience of application of products of medical purpose "Bol hit" and "Kollakhit-bol" in ophthalmology] Rossiiskii oftal'mologicheskii zhurnal. [Russian Ophthalmology Journal] 2009. T.2. iss. 4. pp.21-24.

10. Sosnovskii S. V., Boiko E. V., Kharitonova N. N. Obosnovanie i razrabotka sistemy kolichestvennoi otsenki tyazhesti proliferativnoi vitreoretinopatii [Justification and development of quantitative assessment system of proliferative vitreoretinopathy severity]. Oftal'mokhirurgiya [Ophthalmosurgery]. 2009, 4, pp. 25.

11. Sharipova D. N. Profilaktika proliferativnoi vitreoretinopatii s ispol'zovaniem 5-ftoruratsila na gidrogelevom implantate (dokt. diss.) [Prevention of a proliferative vitreoretinopathy using 5-FU on a hydrogel implant. Dokt. Diss.]. Moscow, 2006, 109 p.

12. Afrashi F., Erakgun T., Akkin C. et al. Conventional buckling surgery or primary vitrectomy with silicone oil tamponade in rhegmatogenous retinal detachment with multiple breaks. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2004. Vol. 242, № 4. pp. 295-300.

13. Christensen U., Villumsen J. Prognosis of pseudophakic retinal detachment. J. Cataract. Refract. Surg. 2005. Vol. 31, № 2. pp. 354-358.

14. Foster R. E., Meyers S. M. Recurrent retinal detachment more than 1 year after reattachment. Ophthalmology. 2002. Vol. 109, № 10. pp. 1821-1827.

15. Goezinne F., La Heij E. C., Berendschot T. T. et al. Incidence of redetachment 6 months after scleral buckling surgery. Acta Ophthalmol. 2010. Vol. 88, № 2. pp. 199-206.

16. Heimann H., Zou X., Jandeck C. et al. Primary vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment: an analysis of 512 cases. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2006. Vol. 244, № 1. pp. 69-78.

17. Kon C. H., Asaria R. H., Occeleston N. L. et al. Risk factors for proliferative vitreoretinopathy after primary vitrectomy: a prospective study. Br. J. Ophthalmol. 2000. Vol. 84, № 5. pp. 506-511.

18. Miki D., Hida T., Hotta K. et al. Comparison of scleral buckling and vitrectomy for retinal detachment resulting from flap tears in superior quadrants. Jpn. J. Ophthalmol. 2001. Vol. 45, №2. pp. 187-191.

19. Salicone A., Smiddy W. E., Venkatraman A., Feuer W. Management of retinal detachment when no break is found. Ophthalmology. 2006. Vol. 113, № 3. pp. 398-403.

20. Sharma Y. R., Karunanithi S., Azad R.V. et al. Functional and anatomic outcome of scleral buckling versus primary vitrectomy in pseudophakic retinal detachment. Acta Ophthalmol. Scand. 2005. Vol. 83, № 3. pp. 293-297.

21. Yang H. et al., Feasibility study of chitosan asintravitreal tamponade material. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2008. Vol. 246. pp. 1095-1097.

#### **Контактная информация:**

**Байырханова Алмагуль Ораловна** – докторант PhD Государственного медицинского университета города Семей, врач-стажер Казахского научно-исследовательского института глазных болезней, г. Алматы, Казахстан;

**Почтовый адрес:** 050057, Казахстан, г. Алматы, мкрн Казахфильм, 46 – 78

**E-mail:** bapple1984@bk.ru

**Телефон:** 269-70-05

УДК 614.2-364-781(574)

## **ФОРМИРОВАНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ СОЦИАЛЬНОГО РАБОТНИКА ПРИ ОКАЗАНИИ СОЦИАЛЬНЫХ УСЛУГ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**

**Ж. Д. Турсынбекова**

**Академия государственного управления при Президенте Республики Казахстан;  
Национальная школа государственной политики  
Кафедра "Социально-управленческие технологии", г. Астана, Казахстан**

Статья посвящена исследованию формирования профессиональных компетенций социального работника при оказании социальных услуг в системе здравоохранения Республики Казахстан. Социальная работа - сложный процесс, требующий прочных знаний в области здравоохранения, эффективность которого будет зависеть от самого социального работника, его умений, опыта, личностных особенностей и качеств.

В данной статье обозначена цель и задачи, определены методы социологического исследования. Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по проблеме формирования профессиональных компетенций социального работника в системе здравоохранения. Для проведения социологического исследования, разработана анкета для социальных работников в медицинских учреждениях г.Астаны, с последующей компьютерной обработкой. Получена репрезентативная информация об исследуемой проблеме.

В результате проведенного исследования изучена степень влияния мотивов на результативность и профессиональную компетентность труда социального работника при оказании социальных услуг в системе здравоохранения. В ходе опроса автором обозначены основные мотивы для начала работы в системе здравоохранения. Это стремление реализоваться профессионально и необходимость зарабатывать на жизнь. Изучены такие понятия как материальные и не материальные методы мотивирования социального работника в системе здравоохранения, а так же их влияния на профессиональную компетентность социального работника в сфере здравоохранения. Влияние мотивирующих факторов, автором оценивалось с помощью таблицы для балльной оценки по шкале от 1 до 5. Обозначены результаты влияния денежных и не денежных мотивов на результативность труда социального работника.

Автором предпринята попытка разработать модель базовых и профессиональных компетенций социального работника при оказании социальных услуг в системе здравоохранения Республики Казахстан. Подробно обозначены четыре этапа модели оценки и развития компетенций социального работника. Разработанная модель поможет провести оценку, развитие и мотивирования социальных работников в системе здравоохранения. В конечном итоге это поможет повысить результативность их труда.

В заключении автором даны практические рекомендации для повышения профессиональной компетенции социального работника, эффективности и результативности его труда. Это такие рекомендации как: развитие материальных и не материальных методов мотивирования, участия в конференциях, семинарах, тренингах для предотвращения «синдрома выгорания, создание благоприятного психологического климата в коллективе.

**Ключевые слова:** социальная работа в здравоохранении, мотив, базовые компетенции, профессиональные компетенции

# **FORMATION OF PROFESSIONAL COMPETENCE OF A SOCIAL WORKER IN THE PROVISION OF SOCIAL SERVICES IN THE HEALTH SYSTEM OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

**Zh. D. Tursynbekova**

**Academy of Public Administration under the President of the Republic of Kazakhstan;  
National School of Public Policy  
“Social and Managerial Technologies” Department, Astana, Kazakhstan**

The author's article is devoted to research of formation of professional competences of a social worker in the provision of social services in the health system of the Republic of Kazakhstan. For the beginning of the study the author gave a definition of social work as a complex process that requires a strong knowledge in the field of health, the effectiveness of which will depend on the social worker himself, his abilities, experience, personal characteristics and qualities.

Purpose and objectives are designated, methods of sociological research are defined in this article. The author analyzed the domestic and foreign literature on the problem of formation of professional competences of a social worker in the health system. A questionnaire with subsequent computer processing was worked out for social workers of medical institutions of Astana in order to conduct a sociological study. Representative information about the researched topic was obtained with the help of the chosen method by the author.

As a result of conducted research, the degree of influence of the motivation on productivity and professional competence of a social worker's working in the provision of social services in the health system was explored. In the survey, the author identified the main reasons to start work in the health system. They are desire to fulfil themselves professional and need to earn a living. Such concepts as a tangible and intangible methods of motivation of a social worker in the health system are explored, as well as their impact on the professional competence of a social worker in the health sector. The author assessed influence of motivating factors by using the table of scoping on a scale of 1 to 5. The results of the impact of monetary and non-monetary motives to the effectiveness of work of the social worker are denoted.

The author made an attempt to work out a model of basic and professional competences of a social worker in the provision of social services in the health system of the Republic of Kazakhstan. Four stages of model of evaluation and development of social worker's competences are indicated in detail. The worked out model will help to assess, develop and motivate social workers in the health system. Ultimately, this will help increase the productivity of their labor.

In conclusion, the author gives practical recommendations to improve the professional competence of a social worker, the efficiency and fecundity of its work. It is such recommendations as: the development of tangible and intangible methods of motivation, participation in conferences, seminars, trainings for the prevention of "burnout syndrome", creating a favorable psychological climate in the collective.

**Keywords:** social work in health care, the motive, the basic competences, the professional competences.

# ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ЖҮЙЕСІНДЕ ӘЛЕУМЕТТІК ҚЫЗМЕТКЕРДІҢ ӘЛЕУМЕТТІК ҚЫЗМЕТТЕРДІ КӨРСЕТУІ КЕЗІНДЕ КӘСІБИ ҚҰЗЫРЕТТЕРІНІҢ ҚАЛЫПТАСУЫ

**Ж. Д. Тұрсынбекова**

Қазақстан Республикасы Президентінің жанындағы мемлекеттік басқару академиясы; Мемлекеттік саясаттың ұлттық мектебі, «Әлеуметтік-басқарушылық технологиялар» кафедрасы, Астана қ. Қазақстан

Мақалада Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау жүйесіндегі әлеуметтік қызметкердің әлеуметтік қызметтерді көрсетуі кезіндегі кәсіби құзыреттерінің қалыптасуын зерттеуге арналған. Зерттеуді бастау үшін автор әлеуметтік жұмысқа денсаулық сақтау саласындағы берік білімді талап ететін күрделі үдеріс деп анықтама берген, оның тиімділігі әлеуметтік қызметкердің өзіне, оның іскерліктері, тәжірибесі, жеке ерекшеліктері мен сапаларына тәуелді болады.

Осы мақалада мақсат пен міндеттер белгіленген, социологиялық зерттеу әдістері анықталған. Автор денсаулық сақтау жүйесіндегі әлеуметтік қызметкердің кәсіби құзыреттерінің қалыптасу мәселесі бойынша отандық және шетел әдебиеттеріне талдау жасаған. Социологиялық зерттеуді жүргізу мақсатында Астана қаласының медициналық мекемелеріндегі әлеуметтік қызметкерлер үшін компьютермен өңделетін сауалнама әзірленді. Таңдалған әдіс көмегімен автор зерттелуші мәселе туралы көрнекі ақпарат алды.

Жүргізілген зерттеу нәтижесінде түрткілердің денсаулық сақтау жүйесіндегі әлеуметтік қызметкердің әлеуметтік қызметтерді көрсетуі кезіндегі еңбегінің нәтижелілігі мен кәсіби құзыретіне ықпал ету дәрежесі зерделенді. Пікіртерім барысында денсаулық сақтау жүйесінде жұмысты бастау үшін негізгі түрткілер белгіленді. Ол дегеніміз кәсіби қалыптасу ұмтылысы және күн көруге ақша табу қажеттілігі. Денсаулық сақтау жүйесіндегі әлеуметтік қызметкерді уәждеудің материалдық және материалдық емес әдістері сияқты түсініктер, сондай-ақ олардың денсаулық сақтау жүйесіндегі әлеуметтік қызметкердің кәсіби құзыретіне ықпал етуі зерттелді.

Автор уәждеуші факторлардың ықпалын 1-ден 5-ке дейінгі шәкіл бойынша балдық баға кестесінің көмегімен бағалады. Ақшалай және ақшалай емес түрткілердің әлеуметтік қызметкердің еңбек нәтижелілігіне ықпал ету нәтижелері көрсетілген. Автор Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау жүйесіндегі әлеуметтік қызметкердің әлеуметтік қызметтерді көрсетуі кезіндегі негізгі және кәсіби құзыреттерінің үлгісін әзірлеуге талпынып көрді. Әлеуметтік қызметкердің құзыреттерін бағалау мен дамытудың үлгісінің төрт кезеңі егжей-тегжейлі белгіленген. Әзірленген үлгі денсаулық сақтау жүйесіндегі әлеуметтік қызметкерлерді бағалауға, дамытуға және уәждеуге көметесетін болады. Ақыр аяғында бұл олардың еңбек нәтижелілігін арттыруға көмегін тигізеді.

Автор қорытындыда әлеуметтік қызметкердің кәсіби құзыретін, еңбегінің тиімділігін және нәтижелілігін арттыру үшін тәжірибелік ұсынымдар берді. Бұл ұсынымдар: уәждеудің материалдық және материалдық емес әдістерін дамыту, "күйіп кету синдромының" алдын алу үшін конференциялар, семинарлар, тренингтерге қатысу, ұжымда жайлы психологиялық ахуал туғызу.

**Негізгі сөздер:** денсаулық сақтау саласындағы әлеуметтік жұмыс, уәж, негізгі құзыреттер, кәсіби құзыреттер.

**Библиографическая ссылка:**

Турсынбекова Ж. Д. Формирование профессиональных компетенций социального работника при оказании социальных услуг в системе здравоохранения Республики Казахстан // Наука и Здравоохранение. 2015. № 6. С. 147-158.

Tursynbekova Zh. D. Formation of professional competence of a social worker in the provision of social services in the health system of the Republic of Kazakhstan. *Nauka i Zdravooхранenie* [Science & Healthcare]. 2015, 6, pp. 147-158.

Тұрсынбекова Ж. Д. Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау жүйесінде әлеуметтік қызметкердің әлеуметтік қызметтерді көрсетуі кезінде кәсіби құзыреттерінің қалыптасуы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 6. Б. 147-158.

**Введение**

Социальная работа - это сложный процесс, требующий прочных знаний в области здравоохранения. Во многом ее эффективность зависит от самого социального работника, его умений, опыта, личностных особенностей и качеств.

Профессиональные качества социального работника рассматриваются как проявление психологических особенностей личности, необходимых для усвоения специальных знаний, умений и навыков, а также для достижения существенно приемлемой эффективности в профессиональном труде.

Профессиональная компетентность – это сформированная в процессе обучения и самообразования система научно-практических знаний и умений, влияющих на качество решения профессиональных задач, и развитые личностно-профессиональные качества, проявляющиеся в деловом и партнерском общении с людьми при решении их жизненных проблем [1].

Профессиональная компетентность является стержневым показателем уровня квалификации специалиста. Она дает такое определение профессиональной компетентности: это сложное индивидуально - психическое образование на основе интеграции социального опыта, теоретических знаний, практических умений и личностных качеств, направленные на развертывание внутренних возможностей человека к самореализации, самосовершенствованию, саморазвитию в соответствии с принятыми в социуме, в конкретно-исторический момент нормами, стандартами, требованиями. Также она определяет структуру профессиональной компетентности, в которую входят следующие компоненты: целостное восприятие мира,

ценностно-ориентационная направленность, общая культура, профессиональные знания, личностные качества [2].

Выделяют три основных взаимосвязанных качества личности социального работника, определяющие его профессиональную компетентность: уровень общей культуры, психологическая компетентность, владение практическими технологиями социальной работы [3].

Впервые изучение компетенций для прогнозирования уровня эффективности выполнения работы было предложено американским психологом Дэвидом Мак Клелландом, который в 1973 году опубликовал статью «Измерение компетентности вместо измерения интеллекта» [4]. Исследования, которые им проводились, доказывали, что традиционные академические тесты знаний и способностей, а также наличие различных дипломов у потенциальных специалистов, не обеспечивают результативности выполнения рабочих обязанностей и какого-либо успеха в профессиональной деятельности. Данные выводы подтолкнули Д. Мак Клелланда к поиску и описанию именно «компетенций», как характеристики качеств, отличающих и прогнозирующих уровень результативности выполнения работы конкретными исполнителями. Для анализа компетенций автор изучал характеристики успешных сотрудников, а затем сравнивал их с характеристиками, которые присущи менее успешным исполнителям той же самой работы. Таким образом, результативность выполнения работы Д. Мак Клелланд напрямую связывает с наличием у её исполнителей определенных качеств, то есть компетенций.

Компетентность (от лат.) – обладание определёнными знаниями, позволяющими судить о чём-либо. На сегодняшний день компетентность всё чаще определяют как совокупность психологических качеств, либо, как психическое состояние, позволяющее индивиду действовать самостоятельно и ответственно, как обладание специалистом способностями и умениями выполнять определённые трудовые функции [5].

Определяют компетентность, как состояние, которое позволяет действовать, добавляет, что с позиции реальных жизненных ситуаций это – обладание специалистом определёнными способностями и умением выполнять определённую функцию [6].

Компетентный работник – это работник, который соответствует требованиям рабочего места [7].

Профессиональная компетентность – это не столько наличие и объём определённых знаний и опыта, сколько умение в нужное время их актуализировать и использовать эти знания и умения в процессе реализации своих служебных обязанностей [8].

В литературе описаны различные точки зрения на то, из каких компонентов складывается компетентность. Некоторые авторы утверждают, что понятие компетентности включает в себя поведенческие аспекты отдельных работников в процессе выполнения своих обязанностей, а также их знания и навыки, которые оказывают влияние на это поведение, либо являются основанием для него. По утверждению Л. Спенсера с соавторами [9], компетентность включает в себя:

1. Мотивы - образцы основных потребностей, которые могут управлять и направлять поступки, заставляющие человека делать выбор;

2. Свойства - основные склонности к определённому поведению или модель реагирования; например самоуверенность, устойчивость к стрессам, самоконтроль, выносливость и т.д.;

3. Я - концепции - установки или ценности конкретного человека; объём знаний - знания определённых фактов или процедур (технических или коммуникативных);

4. Когнитивные и поведенческие навыки - скрытые от наблюдения или видимые.

Другие авторы, например С. Флетчер [18], останавливаются на том, что для компетентного осуществления деятельности и выполнения работы более важны не сами знания, а именно их практическое применение. Некоторые думают, что компетентность связана лишь с поведением. Но всё же, личные качества, такие как эрудиция, знания и навыки следует рассматривать по отдельности в качестве вклада в работу, а также того, что своим поведением работник преобразует в продукцию и последствия.

По мнению А. К. Маркова [11], под профессиональной компетентностью, подразумевается совокупность фундаментальных знаний, высокий уровень технологичности, обобщенных умений и способностей человека, его профессионально значимых и личностных качеств, культуры и мастерства, готовность к постоянному саморазвитию, а также творческий подход к организации деятельности. Понятие профессиональной компетентности характеризует работников различных сфер и результативность их деятельности независимо от возраста.

**Цель** данного исследования - анализ факторов, влияющих на формирование профессиональных компетенций и результативность труда социального работника в системе здравоохранения Республики Казахстан. Для достижения поставленной цели были обозначены следующие **задачи**:

1. Оценить основные факторы, влияющие на результативность и компетентность труда социального работника при оказании социальных услуг в системе здравоохранения

2. Определить степень влияния материальных и нематериальных методов мотивирования на профессиональную компетентность социального работника в сфере здравоохранения Республики Казахстан

3. Разработать модель эффективности формирования профессиональных компетенций социального работника при оказании социальных услуг в системе здравоохранения.

**Методы.** Была изучена литература, освещающая вопросы отечественного и зарубежного опыта по формированию профессиональных компетенций социального работника в системе здравоохранения.

Была разработана социологическая анкета для социальных работников в медицинских учреждениях г.Астаны, касающаяся формирования их профессиональной компетентности и результативности труда. Анкета содержала 28 вопросов, предполагающих как свободные, так и готовые варианты ответов. Анкета включала в себя вопросы с предлагаемыми вариантами ответов и таблицы для бальной оценки факторов, определяющие работу социальных работников в организации, и проблемы, препятствующие наиболее результативной работе. Анкеты заполнялись непосредственно обследуемыми и являлись анонимными. Было опрошено 32 социальных работников в системе здравоохранения г. Астаны.

В настоящее время социология медицины ориентирована на разработку и совершенствование методов специальных исследований и изучения конкретных проблем медицины и здравоохранения. При этом активно используются методы анкетирования. Правила пользования данными методами и подходами достаточно подробно описаны в работах Ядова В.А., Паниотто В.И., Левыкина И.Т.

Статистическая обработка полученных данных была осуществлена с помощью компьютерной программы Microsoft Excel.

Заключительный этап социологического исследования включал в себя анализ факторов, влияющих на формирование профессиональных компетенций и результативность труда социальных работников при оказании социальных услуг в системе здравоохранения Республики Казахстан. Изучена степень влияния материальных и нематериальных методов мотивирования социальных работников на

формирование профессиональных компетенций и результативность труда социального работника.

Таким образом, с помощью выбранного метода анкетирования автор получил репрезентативную информацию, анализ которой дал возможность решить поставленные задачи, а так же разработать модель эффективности труда социального работника при оказании социальных услуг в системе здравоохранения Республики Казахстан, и сделать научно-обоснованные выводы.

**Результаты.** В ходе исследования изучена удовлетворенность профессиональной деятельностью социального работника в системе здравоохранения. Так, из 32 опрошенных социальных работников в сфере здравоохранения г. Астаны, удовлетворены своей профессиональной деятельностью - 9 опрошенных, скорее удовлетворены, чем нет - 12 человек, затруднились ответить – 2, скорее неудовлетворены – 6, и совершенно неудовлетворены – 3 респондента.

Большая часть респондентов, всё-таки удовлетворена своей нынешней работой, т.к. в противном случае, специалист стремится изменить место своей работы, либо поменять отношение к ситуации. Удовлетворённость работой зависит от многих факторов. Это - имидж организации, размер заработной платы, психологический климат в организации.

Для характеристики изменения основных мотивов профессиональной деятельности социального работника, были определены следующие критерии: стремление реализоваться профессионально, стабильность, престижность и авторитет организации и необходимость зарабатывать на жизнь. Оценка ответов определялась по шкале от 1 до 5, от «совершенно не влияет» до «влияет очень сильно» для оценки влияния фактора (Таблицу 1).

Таблица 1.

#### Определяющие мотивы в профессиональной деятельности социального работника.

Решение работать в данной организации	Средний балл
Стремление реализоваться профессионально	4,2
Стабильность	3,7
Престижность и авторитет организации	3,4
Необходимость зарабатывать на жизнь	4,0

В таблице 1 показаны определяющие мотивы в профессиональной деятельности социального работника: стремление реализоваться профессионально (4,2), необходимость зарабатывать на жизнь (4,0), стабильность (3,7), престижность и авторитет организации (3,4).

Пункт «Общий стаж работы в сфере здравоохранения» имел следующие варианты ответов:

1. До года;
2. 1-5 лет;
3. 6-10 лет;
4. 11-15 лет;
5. 16-20 лет;
6. Свыше 20 лет.

Сотрудники имели следующий стаж работы: стаж до 1 года имели 8,3% опрошенных, 1-5 лет –28,6% социальных работников, 6-10 лет –20,2%, 11-15 лет – 20,2%, 16-20 лет –19,0%, и стаж работы свыше 20 лет имели 8,3% опрошенных. Респонденты имели различный стаж работы, однако даже совсем небольшого периода трудовой деятельности бывает достаточно, чтобы поменять своё отношение к месту своей работы и не всегда в положительную сторону.

Кроме того, необходимо постоянно помнить о так называемом синдроме выгорания, который довольно широко известен и исследуется в зарубежной литературе медико-социально-психологического профиля, однако нельзя сказать, что он уже достаточно хорошо изучен. В отечественной науке этот феномен личностной деформации начал изучаться как самостоятельный лишь с конца 1990-х гг., а до этого он либо обозначался, либо рассматривался в контексте более широкой проблематики (Hetagurova A.K., Kasimovskaya N.A., Yagudina Z.A.). Ведущую роль в синдроме «выгорания» играют эмоционально затрудненные или напряженные отношения в системе «человек–человек», к которым относятся отношения между социальным работником и клиентом [191, 192].

Для определения степени влияния материальных и нематериальных методов мотивирования социального работника в сфере здравоохранения был задан следующий вопрос: «Считаете ли Вы, что мотивация способствует повышению

эффективности работы?», 75,0% опрошенных респондентов ответили, что влияет, 15,5% – затруднились ответить и 9,5% опрошенных указали, что не влияет.

При оценке влияния мотивирующих факторов на результативность труда все факторы были разделены на две группы: денежные и неденежные.

В раздел денежные факторы, были включены такие факторы, как: доплаты (премии, бонусы), доплаты за стаж работы в организации, доплаты на оздоровление, страхование, обеды, оплата проезда (проездной, развозка, обслуживание автомобиля), корпоративные праздники (билеты в театр, кинотеатр, выезды на природу, экскурсии), полная или частичная оплата путёвок, оплата сотовой связи и оплата занятия спортом (абонемент в спортивный зал, бассейн).

Влияние мотивирующих факторов, как факторов, влияющие на результативность труда также оценивалось с помощью таблицы для балльной оценки по шкале от 1 («совершенно не влияет») до 5 («влияет очень сильно») (см. Таблицу 2).

Таблица 2.

**Степень влияния денежных факторов по мнению социальных работников.**

Фактор	Средний балл
Доплата (премия, бонус)	4,7
Доплаты на оздоровление	4,4
Доплата за стаж работы	4,2
Оплата путёвок	4,2
Страхование	4,1
Обеды	3,7
Оплата проезда	3,7
Оплата сотовой связи	3,6
Оплата занятия спортом	3,6
Корпоративные праздники	3,1

По мнению респондентов, факторами материального стимулирования, максимально влияющими на повышение профессиональной результативности их труда, являются: доплаты (премии, бонусы) (93,8%) и доплаты на оздоровление (87,4%). Минимальное влияние оказывают различные досуговые мероприятия (62,6%) и оплата сотовой связи (71,7%).

Так же определена степень влияния неденежных факторов. По мнению опрошенных социальных работников к неденежным факторам мотивирующие их к профессиональной деятельности являются следующие (см. Таблицу 3).

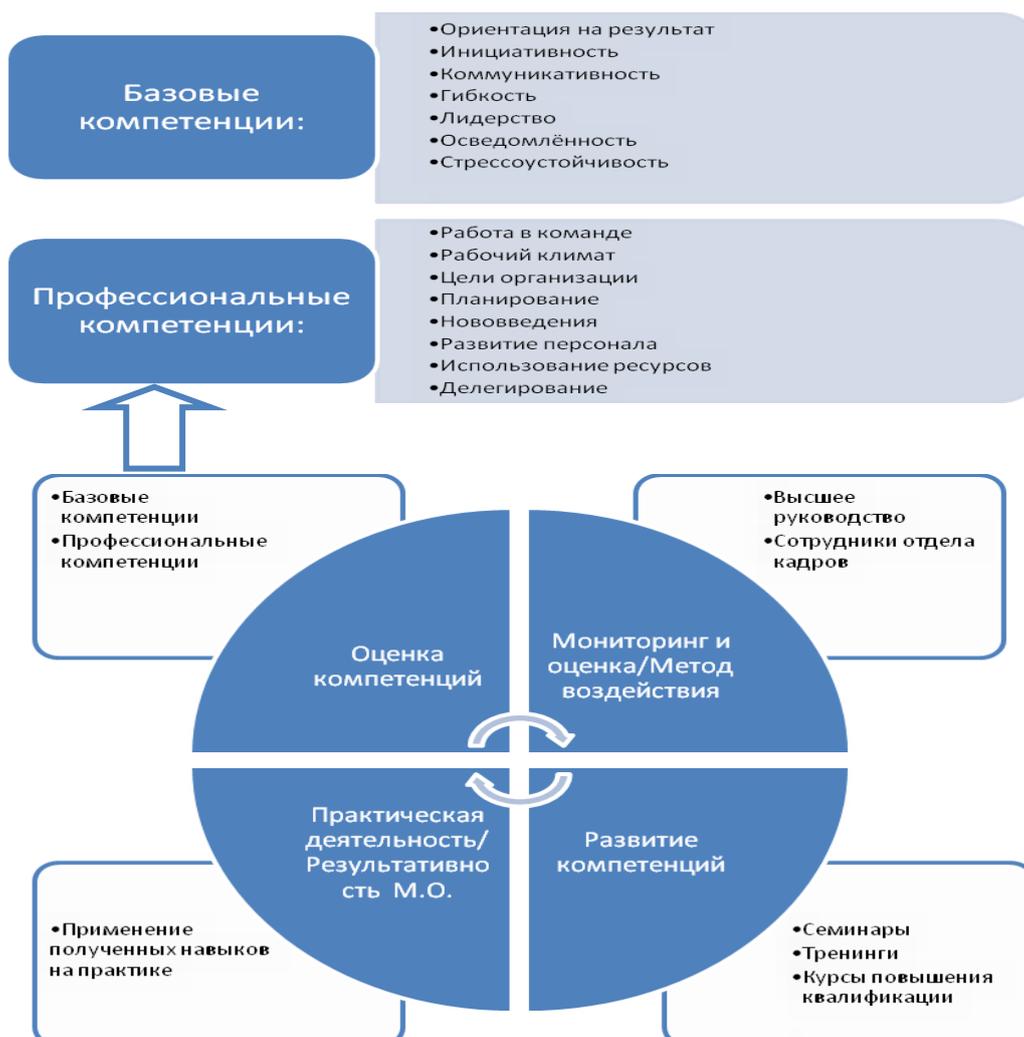
Таблица 3.

**Степень влияния неденежных факторов.**

Фактор	Средний балл
«Лучший работник»	4,1
Благодарность	3,7
Похвала руководителя	3,6
Участие в принятии решений	3,7
Вынесение на доску почёта	3,6
Грамота	3,5
Выходной день	3,5
Гибкий график	3,2
Участие в конференции	3,1
Общественная деятельность	2,5

Таким образом, по мнению социальных работников, максимальное влияние на профессиональную мотивированность трудовой деятельности могут оказать присвоение звания «Лучший работник» (81,5%) а также объявление благодарности (74,1%) и участие сотрудника в принятии управленческих решений (74,1%). К методам неденежного стимулирования, оказывающим наименее выраженное влияние относятся привлечение сотрудника к общественной деятельности (49,6%) и участие в конференции (62,%).

Для формирования и реализации профессиональных компетенций социального работника в системе здравоохранения, была предпринята попытка разработки модели оценки и развития базовых и профессиональных компетенций социального работника в организациях здравоохранения (Рисунок 1).

**Рисунок 1 – Модель оценки и развития компетенций социально работника**

Предлагаемая модель оценки и развития компетенций имеет циклическую схему функционирования и включает в себя 4 этапа.

На первом этапе проводится оценка развития базовых и профессиональных компетенций социального работника. Оценка может проводиться, как в порядке самооценки, так и оцениваться сотрудниками отдела кадров, менеджерами по персоналу, представителями высшего руководства. Предполагается, что сотрудники будут оцениваться по 15 предлагаемым выше в рисунке 1 компетенциям.

На втором этапе проводится оценка точек необходимого воздействия, определяется степень необходимого воздействия с целью повышения развития базовых, либо профессиональных навыков, подбираются методы и способы развития социальных работников. В данном процессе могут принимать участие непосредственные руководители сотрудника, представители отдела кадров. Кроме того, в определении стратегии развития и профессионального роста сотрудника необходимо учитывать мнение и самого сотрудника.

Следующим этапом социальный работник проходит необходимое обучение, согласно стратегии развития данного специалиста. Вид обучения определяется исходя из потребностей обучения. Это может быть как краткосрочное обучение в виде тренингов, семинаров, мастер-классов, так и в виде долгосрочного повышения квалификации.

На четвертом этапе происходит применение полученных знаний и навыков на практике. Одним из важнейших условий данного этапа является оценка эффективности обучения, т.к. она даёт возможность определить сильные и слабые программы, понять степень достижения целей и качество обучения, оценить качество организации обучения, оценить, чему в большей степени научились сотрудники.

#### **Обсуждение результатов**

Проведенное исследование показало, что на формирование профессиональных компетенций и результативность труда социального работника в системе здравоохранения влияют следующие факторы:

1. Для формирования профессиональной компетенции и повышения результативности труда социального работника необходимо развивать систему как материального, так и нематериального стимулирования труда.

Материальное поощрение – это всего лишь внешний стимул по отношению к работе, т. е. внешняя цель. Доказано, что самым мощным мотивирующим средством трудового поведения человека является интерес к работе. Чем больше знаний имеет человек, чем выше его квалификация, тем больше он будет стремиться к интересной работе [19].

Удовлетворение будет приносить содержание работы, ее процесс, а не только плата за труд. В интересной работе человек самоактуализирует способности, реализует свой психологический потенциал.

2. Необходимым элементом формирования профессиональной компетенции социального работника является процесс саморазвития путем непрерывного обучения, как на рабочем месте, так и в рамках прохождения специализаций, участия в конференциях, семинарах и тренингах [20].

Так же, повышению качества трудовой жизни социального работника способствует создания благоприятного психологического климата в коллективе. Благоприятный психологический климат в коллективе характеризуют оптимизм, радость общения, доверие, чувство защищенности, безопасности и комфорта, взаимная поддержка, теплота и внимание в отношениях, межличностные симпатии, открытость коммуникации, уверенность, бодрость, возможность свободно мыслить, творить, интеллектуально и профессионально расти, вносить вклад в развитие организации, совершать ошибки без страха наказания и т.д. Климат в коллективе является неотъемлемой частью процесса повышения результативности труда, достижения целей и задач организации, а также повышения качества оказываемых социальных услуг в системе здравоохранения.

Результаты исследования формирования синдрома эмоционального выгорания в профессиональной деятельности социальных работников проведенное Бусовиковой О.П., Мартыновой Т.Н. [3,] показало, что 20,2% полностью удовлетворены условиями труда,

32,6% - скорее удовлетворены; 24,5% - скорее не удовлетворены условиями труда. Полностью неудовлетворены условиями труда 4% респондентов, 18,7% опрошенных затруднились ответить на вопрос. На вопрос анкеты о степени удовлетворенности размером зарплаты ответы распределились следующим образом. Из опрошенных нет таких, кто полностью удовлетворен размером заработной платы; скорее, удовлетворены - 34,1%; затруднились ответить - 21,2% респондентов; скорее не удовлетворены - 26,4%; полностью не удовлетворены размером зарплаты - 18,3% принявших участие в опросе работников социальных служб. При анализе вопроса анкеты о возможности повышения квалификации было выявлено, что только 34,9% работников служб социальной защиты имеют такую возможность и удовлетворены повышением квалификации. Скорее, не удовлетворены возможностью повышения квалификации 11,8%, полностью неудовлетворены 6,9% опрошенных. Престижной профессию социального работника считают только 20,5% респондентов; скорее, престижной ее считают 30,8%; считают профессию скорее не престижной - 18%. Затруднились ответить на вопрос 30% опрошенных. Менее одного процента респондентов считают, что профессия социального работника не престижна. Большая часть респондентов удовлетворена отношениями в коллективе (31,7%) или, скорее, удовлетворена (22,4%). Полностью не удовлетворены отношениями в коллективе 28,4% специалистов. Сложившийся синдром «эмоционального выгорания» выявлен у 19% респондентов, в фазе формирования синдром «эмоционального выгорания» у 66% опрошенных, у 16% опрошенных отсутствует синдром «эмоционального выгорания». Большинство социальных работников, удовлетворенных возможностью повышения квалификации, составили группу специалистов с отсутствием синдрома «эмоционального выгорания» (54,5%).

Таким образом, в статье обозначены факторы, влияющие на формирование профессиональных компетенций и результативность труда социального

работника в системе здравоохранения Республики Казахстан. Данное исследование позволило изучить факторы и мотивы, способствующие улучшению профессиональных компетенций социального работника в системе здравоохранения, что в дальнейшем позволит повлиять на эффективное и качественное предоставление социальным работником социальных услуг клиенту. Разработанная в данном исследовании модель управления результативностью труда и компетенций социального работника поможет сотрудникам по персоналу провести оценку, развитие и мотивирования социальных работников в системы здравоохранения, что в конечном итоге, повысит результативность их трудовой деятельности.

Результаты проведенного исследования требуют дальнейшей доработки. Полученные данные могут быть интерпретированы с результатами проведенного исследования по данной проблематике среди социальных работников в сфере образования и социальной защиты населения. Изучение данной проблемы в сфере образования и социальной защиты населения позволит способствовать интерпретации основных факторов формирования профессиональных компетенций социального работника в целом. А так же позволит разработать методические рекомендации по формированию профессиональных компетенций социального работника при оказании социальных услуг в Республики Казахстан.

#### **Литература:**

1. *Армстронг М.* Практика управления человеческими ресурсами, Санкт-Петербург: Питер, 2008., 832 с.
2. *Бойко В. В.* Энергия эмоций. Санкт-Петербург: Питер, 2004. 474 с.
3. *Бусовикова О.П., Мартынова Т. Н.* Сибирская психология сегодня: Сборник научных трудов, Кемерово: Кузбассвузиздат, 2003. 410с.
4. *Вербицкий А. А.* Контекстное обучение в системе подготовки социальных работников // Теоретические основы подготовки социальных работников, Москва, 2002. 156 с.

5. Водопьянова Н. Е. Синдром выгорания: Диагностика и профилактика. Санкт-Петербург: Питер, 2005. 336 с.

6. Журавлёв П. В., Карташов С. А., Маусов Н. К., Одегов Ю. Г. Технология управления персоналом. Настольная книга менеджера. Москва: Экзамен, 1999. 576 с.

7. Кайбышев В. Т. Профессионально детерминированный образ жизни и здоровье врачей в условиях современной России // Медицина труда и промышленная экология. 2006. № 12. С. 21–26.

8. Кенжебеков Б. Сущность и структура профессиональной компетентности специалиста // Высшая школа Казахстана. 2004. С. 102.

9. Левыкин И. Т., Таршис У. Я. Субъективные показатели образа жизни. Москва: Институт социологии, 1999. 187 с.

10. Лифшиц А. С. Оценка и развитие управленческого персонала. Иваново: ИГУ, 2000. 186 с.

11. Маркова А. К. Психология профессионализма. Москва: 2006. 308 с.

12. Паниотто В. И. Качество социологической информации. Киев: Институт философии, 2000. С. 184–188.

13. Холостова Е. И., Сорвина А. С. Социальная работа: теория и практика. Москва, 2001. 427 с.

14. Ховард К., Коротков Э. Принципы менеджмента: управление в системе цивилизованного предпринимательства. Москва: ИНФРА, 1996. 224 с.

15. Хетагурова А. К., Касимовская Н. А. Социально-демографические и психологические факторы, влияющие на уход из профессии медицинских сестер на современном этапе // Экономика здравоохранения. 2007. № 2–3. С. 25–29

16. Ягудина З. А. Гуманизация деятельности школьного социального педагога как основа совершенствования его профессиональной компетентности: автореф. дисс... канд. пед. наук. Москва, 2000. 26 с.

17. Ядов В. А. Социологическое исследование: Методология. Программа. Методы. Самара, 1995. 239 с.

18. Fletcher S. NVQs, Standards and Competence // Kogan Page, London, 2001. P.126.

19. Ratanawongsa N, Wright SM, Carrese J. A. Well-being in residency: effects on relationships with patients, interactions with colleagues, performance, and motivation. Baltimore, 2000, 125 p.

20. Spencer L., McClelland D. and Spenser S. Competency Assessment Methods, Hay/McBer Research, Boston, 2000. P. 256.

21. Training Agency (TA) Competence and Assessment // Standards Methodology Unit, Sheffield, 1999. P. 56.

#### References:

1. Armstrong M. *Praktika upravleniya chelovecheskimi resursami* [Practice of Human Resource Management]. St. Petersburg: Peter, 2008. P. 832.

2. Boyko V. V. *Energiya emotsii* [Energy of emotions]. St. Petersburg: Peter, 2004. P. 474.

3. Busovikova O. P., Martynov T. N. *Sibirskaya psikhologiya segodnya: Sbornik nauchnykh trudov* [Siberian Psychology Today: Collection of scientific works], Kemerovo: Kuzbassvuzizdat, 2003. P. 410.

4. Verbitsky A. A. Kontekstnoe obuchenie v sisteme podgotovki sotsial'nykh rabotnikov. [Contextual learning in the training of social workers]. *Teoreticheskie osnovy podgotovki sotsial'nykh rabotnikov* [Theoretical bases of training of social workers], Moscow, 2002. P. 156.

5. Vodopyanova N. E. *Sindrom vygoraniya: Diagnostika i profilaktika* [Burnout Syndrome: Diagnosis and prevention], St. Petersburg: Peter, 2005. P. 336.

6. Zhuravlev P. V., Kartashov S. A., Mausov N. K., Odegov Y. G. *Tekhnologiya upravleniya personalom. Nastol'naya kniga menedzhera*. [Technology of Personnel Management. Manager's handbook], Moscow: Exam, 1999. P. 576.

7. Kaybishev V. T. Professional'no determinirovannyi obraz zhizni i zdorov'e vrachei v usloviyakh sovremennoi Rossii [Professionally deterministic way of life and health of doctors in modern Russia]. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya* [Medicine of work and industrial ecology], 2006. № 12. P. 21–26.

8. Kenzhebekov B. Sushhnost' i struktura professional'noi kompetentnosti spetsialista [The nature and structure of professional competence

of the expert]. *Vyssshaya shkola Kazakhstana* [Higher School of Kazakhstan]. 2004, P. 102.

9. Levykin I. T., Tarschis U. Ya. *Sub"ektivnye pokazateli obraza zhizni*. [Subjective indicators of lifestyle]. Moscow: Institute of Sociology, 1999. P. 187.

10. Lifshitz A. S. *Otsenka i razvitie upravlencheskogo personala* [Assessment and development of managerial staff]. Ivanovo: GDI, 2000. P. 186.

11. Markova A. K. *Psikhologiya professionalizma* [Psychology of professionalism]. Moscow: 2006. P. 308.

12. Paniotto V. I. *Kachestvo sotsiologicheskoi informatsii* [The quality of sociological information]. Kiev: Institute of Philosophy, 2000, P. 184-188.

13. Holostova E. I., Sorvina A. S. *Sotsial'naya rabota: teoriya i praktika* [Social work: theory and practice]. Moscow, 2001. P. 427.

14. Howard K., Korotkov E. *Printsipy menedzhmenta: upravlenie v sisteme tsivilizovannogo predprinimatel'stva* [Management principles: management in the civilized business]. Moscow: INFRA, 1996. P. 224.

15. Hetagurova A. K., Kasimovskaya N. A., *Sotsial'no-demograficheskie i psihologicheskie faktory, vliyayushhie na ukhod iz professii meditsinskikh sester na sovremennom etape*

[Social and demographic and psychological factors that influence the care of the nursing profession at the present stage]. *Ekonomika zdravookhraneniya* [Health Economics]. 2007. № 2-3. P. 25-29

16. Yagudina Z. A. *Gumanizatsiya deyatel'nosti shkol'nogo sotsial'nogo pedagoga kak osnova sovershenstvovaniya ego professional'noy kompetentnosti* (avtoref. kand. diss.) [Humanization of activity of school social teacher as a basis for improvement of professional competence: (Author's Abstract of cand. diss.)]. Moscow, 2000. P. 26.

17. Yadov V. A. *Sotsiologicheskoe issledovanie: Metodologiya. Programma. Metody*. [Sociological study: Methodology. Program. Methods]. Samara, 1995. P. 239.

18. Fletcher S. NVQs, *Standards and Competence*. Kogan Page, London, 2001. P. 126.

22. Ratanawongsa N, Wright S. M., Carrese J. A. Well-being in residency: effects on relationships with patients, interactions with colleagues, performance, and motivation. Baltimore, 2000, 125 p.

19. Spencer L., McClelland D. and Spenser S. *Competency Assessment Methods*, Hay/McBer Research, Boston, 2000. P. 256.

20. Training Agency (TA) *Competence and Assessment. Standards Methodology Unit*, Sheffield, 1999. P. 56.

#### Контактная информация:

**Турсынбекова Жазира Джумабековна** – докторант 2 курса по специальности "Социальная работа", Академия государственного управления при Президенте Республики Казахстан; Национальная школа государственной политики, кафедра "Социально-управленческие технологии".

**Почтовый адрес:** Казахстан, 010000, г. Астана, проспект Абылай хана, 1.

**E-mail:** gazik\_medik@mail.ru

**Тел.:** 8 702 222-29-18

## **ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ»**

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.

Настоящие требования составлены на основе «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE), в который входят редакторы ведущих мировых медицинских журналов, таких как Journal of American Medical Association, The Lancet, New England Journal of Medicine и других. В данном документе учтены наиболее часто встречающиеся в казахстанских и международных журналах ошибки, а особое внимание уделено рекомендациям по описанию методов проведения исследования, статистической обработки данных, представления результатов и их интерпретации. 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.

### **Подготовка материалов**

Рукописи следует присылать в редакцию в электронном виде в формате MS Word как приложение к электронному письму. Сопроводительное письмо оформляется на имя главного редактора журнала и должно содержать следующую информацию:

1. Название рукописи
2. Фамилия, имя, отчество и место работы всех авторов
3. Фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание, должность и место работы автора, ответственного за дальнейшую переписку с редакцией. Почтовый адрес

телефон, факс, адрес электронной почты автора, ответственного за дальнейшую переписку с редакцией.

4. Количество слов в рукописи (не включая резюме, пристатейный список литературы, таблицы и рисунки)

5. Количество таблиц и рисунков

6. Дата представления рукописи

7. Подпись автора, ответственного за переписку с редакцией

8. Авторы должны заверить редакцию в том, что материалы, представляемые в данной статье, не были опубликованы в другом печатном издании. Следует информировать о том, что какие-то части этих материалов уже опубликованы и могут рассматриваться как дублирующие. В таких случаях в новой статье должны быть ссылки на предыдущие работы. Копии таких материалов прилагаются к рукописи, чтобы редакция имела возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не допускается направление статей, которые уже напечатаны в других изданиях или представлены для печати в другие издательства

9. Сообщение о возможном конфликте интересов. Авторы также должны представить заявление о финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к конфликту интересов. Например, если проводится клиническое испытание лекарственного средства, обязательно указать отношения исследователя и фармацевтической компании, производящей изучаемый препарат.

10. Сопроводительное письмо может содержать любую другую информацию, полезную редакции журнала.

К статье прилагается заключение Экспертной комиссии о возможности публикации.

Электронный вариант статьи готовится в программе Microsoft Word. Текст статьи печатается шрифтом Times New Roman размером 12 пунктов с межстрочным интервалом 1,5. Ориентация книжная (портрет) с полями со всех сторон по 2,5 см и обязательной нумерацией страниц начиная с титульного листа. Таблицы и рисунки (иллюстрации, графики, фотографии), а также подписи к ним присылаются в том же файле, что и основной текст, и размещаются на отдельных страницах в конце статьи. Общее число таблиц и рисунков в оригинальных статьях обычно не должно превышать 5. Приблизительное расположение иллюстративного материала в тексте указывается на полях с правой стороны.

Объем рукописи оригинальной статьи должен быть 2000-3000 слов не включая резюме, выражение благодарности, пристатейный список литературы, таблицы и рисунки. Литературный обзор может включать до 5000 слов. Список литературы для оригинальных статей должен включать 20-30 ссылок. Для обзоров количество ссылок может достигать до 100. Отчеты о конференциях, краткие сообщения и рецензии на книги не должны содержать более 1500 слов. Рукописи оригинальных статей должны иметь следующие разделы: «Резюме», «Введение»,

«Методы», «Результаты», «Обсуждение результатов», «Список литературы».

#### Требования к содержанию статьи

Название работы должно быть по возможности кратким (не более 180 знаков), но информативным и точно отражающим ее содержание. Следует избегать названий в форме вопросительных предложений, а также названий, смысл которых можно прочесть неоднозначно. Не рекомендуется применять сокращения (аббревиатуры) в названии статьи. В тексте допускается использование стандартных сокращения (аббревиатур). Полный термин, вместо которого вводится аббревиатура, должен предшествовать первому применению данного сокращения в тексте.

### Экологические исследования в здравоохранении

Гржибовский А.М.<sup>1-3</sup>, Иванов С.В.<sup>4</sup>

1. Национальный Институт Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия
2. Международная школа общественного здоровья, Северный Государственный Медицинский Университет, г. Архангельск, Россия
3. Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан
4. Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия

#### Вторая страница

Вторая страница должна содержать **резюме и ключевые слова на трех языках** (русском, казахском и английском). Резюме представляет собой краткое, но вместе с тем максимально информативное содержание научной публикации. Объем его должен быть не больше 300 слов. В нем кратко излагаются предпосылки и цели исследования, основные методы, включая тип исследования, создание выборки и основные аналитические методы, основные результаты с их цифровым выражением и уровнями статистической значимости и основные выводы. Отмечаются новые и важные аспекты исследования. Резюме – единственная часть статьи, которая доступна в электронном формате для широкого круга читателей, поэтому в обязанность авторов входит обеспечение точного соответствия резюме содержанию всей работы. Резюме должно быть структурировано и содержать следующие разделы: «Введение», «Цель исследования», «Методы», «Результаты», «Выводы». Резюме для новых методов исследования или обработки данных, описания отдельных клинических случаев или наблюдений должно побудить читателя обратиться к полному тексту статьи. Редакция оставляет за собой право корректировать перевод. При составлении англоязычной версии резюме с заголовком во избежание недоразумений рекомендуется воспользоваться помощью профессионального переводчика.

Под резюме помещается подзаголовок **«Ключевые слова»**, а после него от 3 до 6 ключевых слов, отражающих проблемы, изучаемые в ходе исследования. Для ключевых слов желательно использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (MeSH, Medical Subject Headings), используемых в Index Medicus ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)).

#### Введение

В разделе четко формулируются предпосылки проведения исследования: обозначается суть

#### Титульная страница

На титульной странице указывается следующая информация:

1. Название статьи (жирным шрифтом)
2. Фамилии и инициалы каждого из авторов
3. Полный адрес автора, ответственного за переписку с редакцией, включая телефон и адрес электронной почты
4. Полное название всех организаций, к которым относятся авторы. Связь каждого автора с его организацией осуществляется с помощью цифры верхнего регистра как показано ниже:

проблемы и ее значимость. Авторы должны ознакомить читателя с изучаемой проблемой, кратко описать, что известно по данной теме, упомянуть работы, проводившиеся другими авторами, обозначить недостатки предыдущих исследований, если таковые имеются, т. е. аргументированно доказать читателю необходимость проведения исследования. Не следует приводить все работы, опубликованные по данной теме, достаточно упомянуть наиболее значимые из них, только те, которые непосредственно относятся к теме. Рекомендуется ссылаться не только на отечественные, но и зарубежные исследования по изучаемой теме.

В конце раздела формулируется цель исследования. Здесь же перечисляются задачи, поставленные для достижения цели. Цель формулируется таким образом, чтобы у читателя имелось полное представление о том, что планируется изучить, у каких лиц и с помощью какого метода. Не следует включать в этот раздел данные, результаты или заключения, которые будут представлены далее в работе.

#### Методы

Раздел должен включать только те методы, которые предполагалось использовать на стадии планирования проекта согласно оригинальному протоколу исследования. Дополнительные методы, необходимость применения которых возникла в ходе выполнения исследования, должны представляться в разделе «Обсуждение результатов». Раздел должен быть написан настолько подробно, чтобы читатель мог не только самостоятельно оценить методологические плюсы и минусы данного исследования, но при желании и воспроизвести его. В разделе рекомендуется представлять четкое описание следующих моментов (выделение их в отдельные подразделы необязательно): тип исследования; способ отбора участников исследования; методика проведения измерений; способы представления и обработки данных; этические принципы.

1. Тип исследования

В данном подразделе четко обозначается тип проводимого исследования (обзор литературы, наблюдательное, экспериментальное, и т. д.). При проведении наблюдательного исследования следует указать, является ли оно описательным или аналитическим. В аналитических определяется разновидность исследования: поперечное, случай – контроль, когортное, экологическое и т. д. Рекомендуется указывать год и месяц проведения исследования, особенно при изучении признаков, для которых характерна сезонная изменчивость. В литературных обзорах следует четко указать критерии включения и исключения публикаций.

#### 2. Способ отбора участников исследования

В этом подразделе четко указывается, каким образом отбирались пациенты или лабораторные животные для наблюдений и экспериментов. Обозначаются критерии для включения потенциальных участников в исследование и исключения из него. Рекомендуется указывать генеральную совокупность, из которой производится отбор участников исследования и на которую полученные результаты будут экстраполироваться. При использовании в исследовании такой переменной, как расовая или этническая принадлежность, следует объяснить, как эта переменная оценивалась и какое значение несет использование данной переменной. В наблюдательных исследованиях следует указывать способ создания выборки (простой случайный, стратифицированный, систематический, кластерный, многоступенчатый, и т. д.) и аргументировать включение в исследование именно этого количества участников. В экспериментальных следует указывать на наличие или отсутствие процедуры рандомизации участников исследования. Необходимо представлять описание процедуры рандомизации. Кроме того, следует указывать, проводилась ли процедура маскирования. Приветствуются расчеты минимального необходимого объема выборки для проверки статистических гипотез или ретроспективный расчет статистической мощности для основных расчетов.

#### 3. Методика проведения измерений

Все процедуры измерения тех или иных параметров, сбора данных, проведения лечебных или диагностических вмешательств должны быть описаны настолько детально, чтобы исследование можно было воспроизвести по представленному описанию. При необходимости можно сделать ссылку на детальное описание используемого метода. Если исследователь использует собственную модификацию ранее описанного метода или предлагает новый, то обязательно представляется краткое описание используемой модификации или предлагаемого метода, а также аргумент против использования общепринятых методов. Указываются названия лекарственных средств (как коммерческие, так и международные), химических веществ, дозы и способы введения препарата, применяемого в данном исследовании. Используемые аппараты, инструменты, лекарственные препараты и т. д. сопровождаются ссылкой на производителя.

#### 4. Способы представления и обработки данных

Данный подраздел часто является основной причиной для отказа в публикации работ казахстанских ученых за рубежом. Описывать используемые методы

обработки данных необходимо настолько подробно, чтобы читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные результаты. Редакция журнала может в сомнительных случаях запросить у авторов статьи исходные данные для проверки представляемых результатов. В этом подразделе следует дать определение всем статистическим терминам, символам и сокращениям, используемым в работе. Например,  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение,  $m$  – стандартная ошибка среднего арифметического,  $Me$  – медиана,  $Mo$  – мода, и т. д. Если в исследовании проверяются статистические гипотезы, то следует указывать принятый авторами критический уровень значимости. Гипотезы должны формулироваться четко и описываться понятным читателю языком.

Редакция журнала не рекомендует полагаться исключительно на использование достигнутого уровня значимости при проверке статистических гипотез, так как величина  $p$  не отражает всей полноты информации. Рекомендуется представлять результаты с соответствующими показателями ошибок и неопределенности (доверительные интервалы). При описании статистических методов должны приводиться ссылки на руководства и справочники с обязательным указанием страниц. Помимо статистических процедур для проверки гипотез рекомендуется рассчитывать величину эффекта для наиболее важных сравнений. Рекомендуется представлять не только точечную, но и интервальную оценку изучаемых параметров.

Если в исследовании применяется несколько статистических критериев, следует упомянуть их все и указать, в какой ситуации какой из критериев использовался. Расплывчатое описание статистической обработки данных типа «вариационно-статистическую обработку проводили с помощью общепринятых параметрических и непараметрических методов статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica» является неинформативным и недопустимым. Работы с подобными формулировками будут сразу же отправляться на доработку без дальнейшего рецензирования, что значительно увеличит время от предоставления рукописи в редакцию до публикации. Применение тех или иных методов обработки данных должно четко аргументироваться. Например, используя параметрические критерии, следует описывать, с помощью каких критериев проводилась процедура проверки распределения. Необходимо указывать, как производилась проверка соблюдения условий применения методов, для которых эти условия необходимы. Каждый из применяемых критериев должен быть обозначен так, чтобы исключить варианты прочтения. Например, если сравнение выборочных средних проводилось с помощью критерия Стьюдента, то следует указывать, какой из критериев Стьюдента (для независимых выборок или для парных наблюдений) использовался в работе. Недостаточно сказать, что применялся корреляционный анализ, надо указать, какой из коэффициентов корреляции рассчитывался. При использовании многомерных методов обработки данных указывается, каким способом отбирались переменные для включения в модели и какие категории использовались в качестве категорий сравнения. Если применяется редко

встречающийся метод обработки данных, надо указывать, почему был выбран именно этот метод, представить ссылку на литературный источник и кратко описать используемый метод.

Если для обработки данных применяется пакет статистических программ, следует указывать его название и версию. Сообщать, на каком компьютере производилась обработка данных, ввиду отсутствия практической ценности данной информации, не нужно.

#### 5. Этические принципы

Если в статье содержится описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовала ли эта процедура стандартам этического комитета, несущего ответственность за эту сторону работы, или Хельсинкской декларации 1975 г. и последующим пересмотрам. Недопустимо называть фамилии и инициалы пациентов, номера историй болезни, особенно если статья сопровождается иллюстрациями или фотографиями. При использовании в исследовании лабораторных животных необходимо указывать вид и количество животных, применявшиеся методы их обезболивания и умерщвления в соответствии с правилами, принятыми в учреждении, рекомендациями национального совета по исследованиям или действующим законодательством.

#### Результаты

Раздел предназначен только для представления основных результатов исследования. Результаты, полученные в ходе данного исследования, не сравниваются с результатами аналогичных исследований других авторов и не обсуждаются.

Результаты следует представлять в тексте, таблицах и рисунках в логической последовательности исходя из очередности целей и задач исследования. Не рекомендуется дублировать в тексте результаты, представленные в таблицах или на рисунках, и наоборот. Описываются, выделяются и суммируются только важные наблюдения, относящиеся к задачам исследования. Общие характеристики выборки или исследуемых групп следует представлять в таблице с указанием основных изучаемых признаков. Необходимо указывать не только средние величины, но и меры рассеяния или доверительные интервалы для средних величин и долей.

Средние величины не следует приводить точнее, чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными. При описании долей необходимо указывать абсолютное количество наблюдений, особенно при малых выборках. Проценты приводятся с двумя десятичными знаками, только если доля составляет менее 1 %. Если доля составляет от 1 до 10 %, то достаточно одного десятичного знака. Приветствуется использование 95 % доверительных интервалов, как для средних величин, так и для долей.

Достигнутый уровень значимости ( $p$ ) для каждого из использованных статистических критериев следует представлять с точностью до трех десятичных знаков. Редакция настоятельно рекомендует избегать формулировок типа  $p < 0,05$  или  $p > 0,05$  (исключение составляет ситуация, когда  $p < 0,001$ ). Вместо формулировок  $p < 0,05$ ;  $p > 0,05$  или «различия незначимы» следует указывать абсолютное значение величины  $p$  с точностью до тысячных долей (например,  $p = 0,032$ ). Помимо достигнутого уровня значимости рекомендуется приводить фактические значения

критериев и число степеней свободы. Например, критерий хи-квадрат Пирсона при наличии двух степеней свободы представляет собой следующее:  $\chi^2 = 29,2$ , d. f. = 2,  $p < 0,001$ . Редакция настоятельно рекомендует избегать употребления термина «достоверность» при проверке статистических гипотез. При обнаружении статистически значимых различий не стоит говорить о том, что «различия достоверны». Корректнее говорить «различия статистически значимы». Всегда следует помнить, что выявление статистически значимых различий еще не означает наличие клинически важных различий, причинно-следственных связей или достоверности результатов.

Мы рекомендуем всем авторам ознакомиться с наиболее часто встречающимися ошибками статистической обработки и представления данных в статье, опубликованной в № 1 «Международного журнала медицинской практики» за 2005 г.

Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц СИ.

Таблицы позволяют кратко и наглядно представить имеющиеся данные во всех необходимых деталях. Суммирование результатов в виде таблиц позволяет существенно уменьшить объем текста. Таблицы нумеруются арабскими цифрами последовательно в порядке их первого упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь заголовок, который позволит читателю понять, какие данные представлены в ней, без прочтения текста статьи. Боковик и графы таблицы также должны быть озаглавлены. Если используются аббревиатуры, то они расшифровываются в подтабличном примечании. Все разъяснения даются там же. Для сносок рекомендуется использовать арабские цифры в верхнем регистре (!). Таблицы не должны быть громоздкими или включать информацию, не относящуюся к целям и задачам исследования.

Все графики, иллюстрации и фотографии должны быть представлены в электронном виде в расчете на печать в черно-белом цвете. Фотографии должны быть контрастными в формате JPEG. Графики, схемы и рисунки могут быть представлены в форматах Excel или JPEG. Если используются фотографии людей, то эти люди не должны быть узнаваемы или к таким фотографиям должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Все иллюстрации должны иметь заголовки и быть понятны без обращения к тексту статьи. В подписях под рисунками дается описание всех условных обозначений. Все иллюстрации нумеруются арабскими цифрами последовательно в порядке упоминания в тексте. При использовании иллюстраций из других источников необходимо привести источник информации. Не рекомендуется представлять более 5 иллюстраций и таблиц в одной статье.

#### Обсуждение результатов

В статьях, описывающих оригинальные исследования, данный раздел начинается с краткого (не более 2–3 предложений) представления основных результатов исследования. Основными результатами считаются те, что соответствуют целям и задачам исследования. Не стоит акцентировать внимание на побочных результатах только потому, что при проверке статистических гипотез были выявлены статистически значимые различия. Не следует повторять в данном разделе материал, который уже был описан в разделах «Введение» и «Методы». Необходимо выделить новые

и важные аспекты исследования и, что не менее важно, попытаться объяснить причины получения именно таких результатов. Следует критически описать имеющиеся недостатки данного исследования, особенно если они способны оказать существенное влияние на полученные результаты или их интерпретацию. Кроме того, следует отметить сильные стороны исследования или чем оно лучше других по данной теме. Обсуждение достоинств и недостатков исследования является важной частью раздела и призвано помочь читателю в интерпретации полученных результатов. Всегда надо помнить, что лучше самому обратить внимание читателя на имеющиеся недостатки исследования (идеальных исследований не бывает), нежели эти недостатки будут отмечены рецензентами или читателями. В разделе описывается, как полученные в ходе данного исследования результаты соотносятся с результатами аналогичных исследований, проводимых другими авторами. Вместо простого упоминания предыдущих исследований следует попытаться объяснить, почему полученные результаты отличаются или не отличаются от результатов, полученных другими авторами. Обсуждаются возможности применения полученных результатов, а также ограничения в их применении, если таковые имеются. Рекомендуется определить направления для дальнейших исследований, которые логически следуют из результатов данного исследования. Можно сформулировать новые гипотезы, но только когда это оправдано, и четко обозначить, что это только гипотезы. В некоторых случаях в данном разделе могут быть представлены практические рекомендации по использованию результатов исследования на практике.

**Выводы** необходимо делать исходя из целей исследования, избегая необоснованных заявлений и выводов, которые не следуют из представленных наблюдений или расчетов. Например, не стоит делать выводы об экономической целесообразности применения нового метода лечения пациентов с заболеванием X, если в статье не приводится анализ сравнительной экономической эффективности.

#### Список литературы

Список литературы должен представлять собой краткое библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с ГОСТ 7.0.5–2008. Библиографические ссылки в тексте даются в квадратных скобках арабскими цифрами в соответствии со списком литературы, в котором цитируемые работы перечисляются в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные). Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Для оригинальных статей количество источников должно быть 20-30, а для обзорных статей не должно превышать 100. Нежелательно ссылаться на резюме докладов, газетные публикации, неопубликованные наблюдения и личные сообщения. Ссылки должны быть сверены авторами рукописи с оригинальными документами.

#### Примеры:

1. Кисляк О. А., Стародубова А. В. Значение определения артериальной жесткости и центрального давления для оценки сердечно-сосудистого риска и результатов лечения пациентов с артериальной гипертензией // *Consilium Medicum*. 2009. № 10. URL:

[http://conmed.ru/magazines/consilium\\_medicum/3508/3516/?sphrase\\_id=2236](http://conmed.ru/magazines/consilium_medicum/3508/3516/?sphrase_id=2236) (дата обращения: 30.08.2013).

2. Мачинская Р. И., Крупская Е. В. Созревание регуляторных структур мозга и организация внимания у детей младшего школьного возраста // *Когнитивные исследования* : сб. науч. трудов. М. : Изд-во Института психологии РАН, 2008. Вып. 2. С. 32–48.

3. Попова О. Н. Характеристика адаптивных реакций внешнего дыхания у молодых лиц трудоспособного возраста, жителей Европейского Севера : автореф. дис. ... д-ра мед.наук. Москва, 2009. 34 с.

4. Поскотинова Л. В. Вегетативная регуляция ритма сердца и эндокринный статус молодежи в условиях Европейского Севера России. Екатеринбург: УрО РАН, 2010. 229 с.

5. Решетник Л. А. Клинико-гигиеническая оценка микроэлементных дисбалансов у детей Прибайкалья : дис. ... д-ра мед. наук. 2000. 362 с.

6. Терещенко Ю. В. Трактовка основных показателей variability ритма сердца // *Материалы межрегиональной конференции «Новые медицинские технологии на службе первичного звена здравоохранения»*, Омск, 10–11 апреля, 2010. С. 3–11.

7. Чашин В. П., Гудков А. Б., Попова О. Н., Одланд И. О., Ковшов А. А. Характеристика основных факторов риска нарушений здоровья населения, проживающего на территориях активного природопользования в Арктике // *Экология человека*. 2014. № 1. С. 3–12.

8. Berner J., Furgal C. Impacts of a Warming Arctic // *Arctic Climate Impact Assessment Scientific Report*. Ch. 15. Cambridge University Press, 2005. P. 863–906.

9. Kudayeva I. V., Masnavieva L. B., Budarina L. A. Metallic mercury effect on the indices of oxidative stress in persons with neurological disorders // *European Journal of Natural History*. 2008. N 3. P. 54–55.

#### Списки литературы представляются в ДВУХ вариантах:

1. Русскоязычный вместе с зарубежными источниками в соответствии с ГОСТ 7.0.5–2008.

2. В транслитерации буквами латинского алфавита с переводом источников публикации на английский язык в соответствии с требованиями **БД Scopus**.

На сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу (вариант BGN или BSI). **Пример транслитерации приведенного выше списка литературы:**

1. Kislyak O. A., Starodubova A. V. The significance of arterial rigidity and central arterial pressure measurement for the evaluation of arterial hypertension patient cardiac risk and treatment results. *Consilium Medicum*. 2009, 10. Available at: [http://con-med.ru/magazines/consilium\\_medicum/3508/3516/?sphrase\\_id=2236](http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/3508/3516/?sphrase_id=2236) (accessed 30.08.2013).

2. Machinskaya R. I., Krupskaya E. V. Sozrevanie regulatorynykh struktur mozga i organizatsiya vnimaniya u detei mladshogo shkol'nogo vozrasta [Brain regulatory functions maturing and attention organization in primary schoolchildren]. *Kognitivnye issledovaniya. Sb. nauch. trudov* [Cognitive Research. Digest of Scientific Papers].

Moscow, Institut psikhologii RAN Publ., 2008, iss. 2, pp. 32-48.

3. Popova O. N. *Kharakteristika adaptivnykh reaktsii vneshnego dykhaniya u molodykh lits trudospobnogo vozrasta, zhitelei Evropeiskogo Severa (avtoref. dokt. diss.)* [Characteristics of external respiration adaptive reactions in young able-bodied persons living in European North. Author's Abstract of Doct. Diss.]. Moscow, 2009, 34 p.

4. Poskotinova L.V. *Vegetativnaya regulyaziya ritma serdza i endokrinniye statys molodezhy v ysliviyakh Evropeiskogo Severa Rossii* [Vegetative regulation of heart rate and endocrine status of young people in conditions of the European North of Russia]. Yekaterinburg, Ural Branch of RAS Publ., 2010, 229 p.

5. Reshetnik L. A. *Kliniko-gigienicheskaya otsenka mikroelementnykh disbalansov u detei Pribaikal'ya (dokt. diss.)* [Clinical-hygienic estimate of trace elements disbalance of children in the Cisbaikalia. Doct. Diss.]. 2000, 362 p.

6. Tereshchenko Yu. V. *Traktovka osnovnykh pokazatelei variabel'nosti ritma serdtsa* [Interpretation of

main indices of heart rate variability]. *Materialy mezhhregional'noi konferentsii «Novye meditsinskie tekhnologii na sluzhbe pervichnogo zvena zdavookhraneniya»*, Omsk, 10-11 aprelya 2010 [Proceedings of Interregional Conference "The New Medical Technology at Initial Stage of Public Care", Omsk, 10-11 April 2010]. Omsk, 2010, pp. 3-11.

7. Chashchin V. P., Gudkov A. B., Popova O. N., Odland J. Ö., Kovshov A. A. Description of Main Health Deterioration Risk Factors for Population Living on Territories of Active Natural Management in the Arctic. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2014, 1, pp. 3-12. [in Russian]

8. Berner J., Furgal C. Impacts of a Warming Arctic. *Arctic Climate Impact Assessment Scientific Report*. Ch. 15. Cambridge University Press, 2005, pp. 863-906.

9. Kudayeva I. V., Masnavieva L. B., Budarina L. A. Metallic mercury effect on the indices of oxidative stress in persons with neurological disorders. *European Journal of Natural History*. 2008, 3, pp. 54-55.

Редакция рекомендует авторам ознакомиться с международными стандартами представления различных типов исследований:

Исследование	Рекомендации	Источник
PKT	CONSORT	<a href="http://www.consort-statement.org">www.consort-statement.org</a> <a href="http://www.mediasphera.ru/recom/consort.htm">www.mediasphera.ru/recom/consort.htm</a>
Изучение диагностических тестов	STARD	<a href="http://www.consort-statement.org/stardstatement.htm">www.consort-statement.org/stardstatement.htm</a> <a href="http://www.mediasphera.ru/recom/tab11.htm">http://www.mediasphera.ru/recom/tab11.htm</a>
Мета-анализ PKT	QUOROM	<a href="http://www.mediasphera.ru/recom/quorom.htm">http://www.mediasphera.ru/recom/quorom.htm</a>
Обсервационные исследования	STROBE	<a href="http://www.strobe-statement.org">www.strobe-statement.org</a>
Мета-анализ обсервационных исследований	MOOSE	<a href="http://www.consort-statement.org/initiatives/moose/moose.pdf">www.consort-statement.org/initiatives/moose/moose.pdf</a>

Отклоненные статьи не возвращаются

Информацию о стоимости публикации статей можно узнать в редакции журнала.

Адрес редакции: 071400, г. Семей, ул. Абая, 103. Государственный медицинский университет города Семей, редакция журнала «Наука и Здравоохранение». Телефон редакции (87222) 56-42-09 (вн. №1054), факс: 8(7222) 56-97-55; E-mail: [selnura@mail.ru](mailto:selnura@mail.ru)

**Мазмұны**

**Ғылыми зерттеулер методологиясы**

**А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова** 5-17  
Денсаулық сақтаудағы көлденең эксперименталды зерттеулер

**Әдебиеттерге шолу**

**Л. Қасым, З. К. Жумадилова, Н. Р. Баркибаева, А. Дажани** 18-27

Бауыр эластографиясының диагностикалық мүмкіндіктері

**М. Ж. Еспенбетова, Н. С. Изатуллаева, Н. Е. Глушкова, Ж. К. Заманбекова, А. Д. Аманова, Л. А. Аббасова, Д. Е. Жангирова, А. М. Досбаева** 28-41  
Аяқ тамырларының аурулары кезінде науқастарға вакуумды терапия әдісін қолдануына шолу

**Біртума зерттеулер**

**К. Ж. Садыкова, Ж. С. Шалхарова, Ж. Н. Шалхарова, Г. О. Нускабаева, А. М. Гржибовский** 42-54  
Гематологиялық көрсеткіштері және метаболизмдік синдром

**Н. Б. Бекенова, А. М. Гржибовский, Л. А. Муковозова** 55-66  
Тілмемен ауыратын науқастарда цитокиндер деңгейі

**М. Р. Масабаева, Н. Е. Ауқенов, Д. Б. Бабенко, И. С. Азизов, С. Б. Маукаева, А. З. Токаева, М. О. Хамитова** 67-76

Қазақ популяциясындағы созылмалы вирусты гепатиттердің шешілуіне IL-10 ген полиморфизмінің әсерін бағалау: жағдайды-бақылау зерттеуі

**Д. Б. Бабенко, А. А. Турмухамбетова, Н. Е. Ауқенов** 77-82  
E.Coli - MLST типтеу және серотиптеу әдістерін салыстырмалы бағалау

**Д. А. Мансурова, Л. К. Каражанова** 83-91  
Миокардтың қайталама ишемиясының этиологиялық және клиникалық предикторлары

**Ш. Х. Ганцев, Ш. Р. Қзыргалин, А. Н. Каюмова** 92-100  
Сүт безінің обыры кезіндегі қолтықастындағы лимфоциркуляторлы арнаның өзгерістері заңнамалылықтары

**А. Д. Раимханов** 101-109  
Определение факторов риска рецидивных и пахово-мошоночных грыж

**И. И. Соколова, Н. Л. Хлестун** 110-123  
Гингивитпен ауыратын науқастар ауыз қуысы жағдайында гиалурон қышқылымен және кверцетинмен оралды гельдердің емдік әсері

**Г. А. Танышева, М. С. Желпакова, Н. Б. Маусымбаева, Д. А. Курманғалиева, О. Г. Сидорова** 124-132  
Антифосфолипидті синдромі бар әйелдердің жүктілікке дейінгі дайындығы және оның клиникалық нәтижелері

**Т. К. Ботабекова, А. О. Байырханова, Е. А. Енин, Ю. М. Семёнова, А. Кампик** 133-146  
5 - ФУ-мен байытылған хитозан қабықшаларын интравитреальды енгізгеннен кейінгі көзішілік құрылымдардың жағдайын тәжірибе барысында талдау

**Ж. Д. Тұрсынбекова** 147-158  
Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау жүйесінде әлеуметтік қызметкердің әлеуметтік қызметтерді көрсетуі кезінде кәсіби құзыреттерінің қалыптасуы

**Table Of Contents**

**Research methodology**

**A. M. Grijbovski, S. V. Ivanov, M. A. Gorbatova**  
Experimental studies in health sciences

**Reviews**

**L. Kassym, Z. K. Zhumadilova, N. R. Barkibayeva, A. Dajani**  
Diagnostic possibilities of liver elastography

**M. Zh. Espenbetova, N. S. Izatullayeva, N. E. Glushkova, Zh. K. Zamanbekova, A. D. Amanova, L. A. Abbasova, D. E. Zhangirowa, A. M. Dosbayeva**  
Review of the application of methods vacuum therapy in the management of patients with vascular disease of the lower extremities

**Original articles**

**K. Z. Sadykova, Z. S. Shalkharova, Z. N. Shalkharova, G. O. Nuskabaeva, A. M. Grijbovski**  
Hematological indicators and metabolic syndrome

**N. B. Bekenova, A. M. Grijbovski, L. A. Mukovozova**  
Plasma cytokines in erysipelas

**M. R. Massabayeva, N. E. Aukenov, D. B. Babenko, I. S. Azizov, S. B. Maukayeva, A. Z. Tokayeva, M. O. Khamitova**

Assessment of impact of gene polymorphism IL-10 on outcomes of chronic viral hepatitis in kazakh population: case-control study

**D. B. Babenko, A. A. Turmukhambetova, N. Ye. Aukenov**  
Comparative evaluation of typing methods for E.coli - MLST and serotyping.

**D. A. Mansurova, L. K. Karazhanova**  
Etiological and clinical predictors of recurrent myocardial ischemia

**Sh. Kh. Gantsev, Sh. R. Kzyrgalin, A. N. Kayumova**  
Restructuring regularities of axillary area lymphatic vessels in breast cancer

**A. D. Raimkhanov**  
Identifying risk factors of recurrent and scrotal-inguinal hernias

**I. I. Sokolova, N. L. Khlystun**  
Therapeutic action oral gel with hyaluronic acid and quercetin on the oral cavity for patients with gingivitis

**G. A. Tanyшева, M. S. Zhelpakova, N. B. Mausymbaeva, D. A. Kurmangalievа, O. G. Sidorova**  
Pregavidal preparation of women with antiphospholipid syndrome and its results

**T. K. Botabekova, A. O. Baiyrkhanova, Ye. A. Yenin, Yu. M. Semenova, A. Kampik**  
Studying in experiment of intraocular structures after intravitreal introduction of chitosan film, saturated with 5-FU

**Zh. D. Tursynbekova**  
Formation of professional competence of a social worker in the provision of social services in the health system of the Republic of Kazakhstan

**Государственный медицинский университет города Семей**

**Редакционно-издательский отдел.**

**071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.**

**Подписано в печать 30.12.2015 г.**

**Формат 60x90/8. Печать цифровая.**

**Усл. п. л. 20,8.**

**Тираж 500 экз.**