

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Science & Healthcare
PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

**Ғылым мен
Денсаулық Сақтау
Наука и
Здравоохранение**



4, 2018
Volume 20

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

Журнал зарегистрирован в
Министерстве информации и
коммуникаций Республики
Казахстан Комитете государствен-
ного контроля в области связи,
информатизации и средств
массовой информации № 16787-Ж.

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

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

Подписной индекс 74611
в каталоге «Казпочта»

Цена свободная
Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>
e-mail: selnura@mail.ru

Адрес редакции:

071400, г. Семей
ул. Абая Кунанбаева, 103
контактный телефон:
(7222) 56-42-09 (вн. № 1054)
факс: (7222) 56-97-55

Выпускающий редактор:

Э.Ф. Сапаргалиева

Переводчики:

С.А. Жаукенова,
Н.А. Шумский

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

Отпечатано в типографии
Государственного медицинского
университета города Семей
Подписано в печать: 29.08.2018г.
Формат 60x90/8.

Печать цифровая. Усл.п.л 16,8
Тираж 500 экз., зак.132

ISSN 2410 - 4280

НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

**РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

4 (Том 20), 2018

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

Главный редактор:

Е.Т. Жунусов

доктор медицинских наук

Зам. главного редактора:

Т.А. Булегенов

доктор медицинских наук

Международный редактор: А.М. Гржибовский

доктор медицины, профессор
(Норвегия / Россия)

Редакционный совет:

Абдрахманов А.С. (Астана, Казахстан)

Акильжанова А.Р. (Астана, Казахстан)

Акшулаков С.К. (Астана, Казахстан)

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Казахстан)

Батпенев Н.Д. (Астана, Казахстан)

Даутов Т.Б. (Астана, Казахстан)

Жумадилов Ж.Ш. (Астана, Казахстан)

Носо Й. (Шимане, Япония)

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Раманкулов Е.М. (Астана, Казахстан)

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Российская Федерация)

Тапбергенов С.О. (Семей, Казахстан)

Хоши М. (Хиросима, Япония)

Редакционная коллегия:

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

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

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

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

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

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

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

Шабдарбаева Д.М. (Семей)

The Ministry of Healthcare
of the Republic of Kazakhstan

Publisher:
Semey State Medical University
Established in 1999

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

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

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

Subscription index in catalogue of "Kazpost" 74611

Open price.

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

e-mail: selnura@mail.ru

Address of editor office and publisher:

071400, Semey, Abay st. 103,

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

Fax: (7222) 56-97-55

Publishing editor:

E.F. Sapargaliyeva

Translators:

S.A. Zhaukenova,

N.A. Shumskiy

Reprint of text without journal permission is forbidden.

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

Printed by printing office of Semey State medical university

Signed in press on August 29, 2018

Format 60x90/8, 16,8 Digital printing.

Circulation 500 copies, ord. 132

ISSN 2410 - 4280

SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

2018 (Volume 20) 4

«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:

E.T. Zhunussov

Doctor of medical science

Deputy Editor in Chief:

T.A. Bulegenov

Doctor of medical science

International editor:

A.M. Grijbovski

MD, MPhil, Dr.med., professor
(Norway / Russia)

Editorial board:

Abdrakhmanov A.S. (Astana, Kazakhstan)

Akilzhanova A.R. (Astana, Kazakhstan)

Akshulakov S.K. (Astana, Kazakhstan)

Baimakhanov B.B. (Almaty, Kazakhstan)

Batpenov N.D. (Astana, Kazakhstan)

Dautov T.B. (Astana, Kazakhstan)

Noso Y. (Shimane, Japan)

Zhumadilov Zh.Sh. (Astana, Kazakhstan)

Lesovoy V.N. (Kharkiv, Ukraine)

Ramankulov Ye.M. (Astana, Kazakhstan)

Stepanenko V.F. (Obninsk, Russian Federation)

Tapbergenov S.O. (Semey, Kazakhstan)

Hoshi M. (Hiroshima, Japan)

Editorial staff:

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

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

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

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

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

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

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

Shabdarbaeva D.M. (Semey)

Қазақстан Республикасы
денсаулық сақтау министрлігі

Құрылтайшы:
Семей қаласының Мемлекеттік
медицина университеті
1999 негізі салынды

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

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

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

Каталогтағы жазылу индексі
«Казпочта» 74611

Бағасы еркін

Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Баспаның және баспагердің мекен-
жайы:

071400, Семей қаласы,

Абай көшесі, 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 29.08.2018.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 16,8

Таралуы 500 дана. Зак.132

ISSN 2410 - 4280

ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ

РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ
ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

4 (Том 20), 2018

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

Бас редактор:

медицина ғылымдарының докторы

Е.Т. Жүнісов

Бас редактордың орынбасары:

медицина ғылымдарының докторы

Т.А. Булегенов

Халықаралық редакторы:

MD, MPhil, Dr.med, профессор

(Норвегия / Ресей)

А.М. Гржибовский

Редакциялық кеңес:

Абдрахманов А.С. (Астана, Қазақстан)

Ақылжанова А.Р. (Астана, Қазақстан)

Акшулаков С.К. (Астана, Қазақстан)

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Қазақстан)

Батпенев Н.Д. (Астана, Қазақстан)

Даутов Т.Б. (Астана, Қазақстан)

Жумадилов Ж.Ш. (Астана, Қазақстан)

Носо Й. (Шимане, Жапония)

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Раманқұлов Е.М. (Астана, Қазақстан)

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Ресей Федерациясы)

Тапбергенов С.О. (Семей, Қазақстан)

Хоши М. (Хиросима, Жапония)

Редакциялық алқа:

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

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

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

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

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

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

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

Шабдарбаева Д.М. (Семей)

Содержание

Table Of Contents

Оригинальные исследования

- Вьун Т.И., Пасиешвили Л.М.**
 Диагностическая роль биохимических маркеров костного метаболизма и гена *FDPS* в оценке вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью
- Сабитов Е.Т., Дюсупов А.А., Абдрахманов А.С., Орехов А.Ю.**
 Оценка эффективности ресинхронизирующей терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью: ретроспективный анализ
- Дюсенова Л.Б., Пивина Л.М., Белихина Т.И., Апсаликов К.Н., Мулдагалиев Т.Ж.**
 Оценка влияния медико-психологического консультирования на приверженность пациентов к лечению антигипертензивными препаратами
- Иванова Е.В., Пасиешвили Л.М.**
 Избыточная масса тела и ожирение как предрасположение для развития остеопенических состояний у пациентов с ишемической болезнью сердца
- Серикбаев А.С., Дюсупов А.А., Дюсупова А.А., Козыкенов А.А., Кабдешов А.К., Сеиткабылов А.А.**
 Клинические результаты лечения переломов лодыжек с вывихом стопы с использованием аппарата для точного проведения спиц
- Жаркимбаева А.Д., Дюсембаев А.А., Аубакиров М.Т., Гамзаева Е.М.**
 Совершенствование способов лечения гипоспадии у детей. Протокол исследования

Обзор литературы

- Нургалиева Г.Т., Танышева Г.А., Манабаева Г.К.**
 Современные возможности прогнозирования преэклампсии и её осложнений. Обзор литературы
- Нурмадиева Г.Т., Жетписбаев Б.А.**
 Влияние экосистемы на здоровье человека в промышленно развитых регионах Казахстана. Обзор литературы.

Original articles

- 5-21 Viun T.I., Pasiyeshvili L.M.**
 Diagnostic role of biochemical markers of bone metabolism and *FDPS* gene in the evaluation of secondary osteoporosis in patients with chronic pancreatitis and hypertensive disease
- 22-33 Sabitov E.T., Dyussupov A.A., Abdrakhmanov A.S., Orekhov A.Yu.**
 Evaluation of the effectiveness of resynchronizing therapy in patients with chronic heart failure: retrospective analysis
- 34-49 Dyussenova L.B., Pivina L.M., Belikhina T.I., Apsalikov K.N., Muldagaliev T.Zh.**
 Evaluation of the impact of medical and psychological counselling on patient adherence to antihypertensive treatment
- 50-60 Ivanova Ye.V., Pasiyeshvili L.M.**
 Overweight and obesity as a predisposition for osteopenic condition development in a patient with coronary artery disease
- 61-72 Serikbaev A.S., Dyussupov A.A., Dyussupova A.A., Kozykenov A.A., Kabdeshov A.K., Seitkabylov A.A.**
 Clinical results of treatment of ankles fractures with stop recognition with use of the apparatus for accurate spice
- 73-85 Zharkimbaeva A.D., Dyusembayev A.A., Aubakirov M.T., Gamzayeva Ye.M.**
 Improvement of methods of treatment of gipospadia in children. Study protocol.

Reviews

- 86-106 Nurgaliyeva G.T., Tanysheva G.A., Manabaeva G.K.**
 The modern possibilities of prediction of pre-eclampsia and its complications. A literature review
- 107-132 Nurmadieva G.T., Zhetpisbaev B.A.**
 Influence of the ecosystem on human health in the industrial developed regions of Kazakhstan. A literature review.

Получена: 20 марта 2018 / Принята: 25 августа 2018 / Опубликовано online: 30 августа 2018

УДК[616.12-008.331.1+616.37-002.2]-078:546.41:616.71-007.234

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА И ГЕНА *FDPS* В ОЦЕНКЕ ВТОРИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Татьяна И. Вьюн¹, <http://orcid.org/0000-0002-7862-349X>

Людмила М. Пасиешвили², <https://orcid.org/0000-0001-7527-782X>

¹ Кафедра общей практики – семейной медицины и внутренних болезней,
Харьковский национальный медицинский университет,
г. Харьков, Украина

Резюме

Развитие ряда заболеваний внутренних органов происходит при участии ионов кальция. Среди таких нозологий рассматривают хронический панкреатит (ХП) и гипертоническую болезнь (ГБ). Сочетанное течение этих заболеваний может приводить к конкурентному потреблению его, обеспечивая, тем самым, выход из депо – костной ткани. Т.е. создаются условия для развития остеопоротических состояний.

Цель исследования. Определение содержания биохимических маркеров костного метаболизма и установление их зависимости от полиморфизма гена рецепторов *FDPS*. *IVS1 T-99G* у пациентов с сочетанным течением ХП и ГБ.

Материалы и методы. Обследовано 110 пациентов – 70 лиц с ХП и ГБ (основная группа) и группа сравнения – 40 больных изолированным ХП. Группа контроля - 78 практически здоровых лиц. Все пациенты были репрезентативны по возрасту и полу. Исследовали содержание биохимических маркеров костного метаболизма (общий и ионизированный кальций сыворотки крови, остеокальцин) и полиморфизм гена *FDPS*. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ STATISTICA. При анализе таблиц сопряженности определяли критерий Пирсона χ -квадрат (КХП); для сравнения несвязанных выборок показателей непрерывной шкалы использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (КМУ).

Результаты. Показано, что течение ХП сопровождается количественными изменениями в показателях обеих форм кальция без изменения их соотношения между клеткой и межклеточным пространством. При присоединении ГБ сохраняются количественные изменения на фоне более значимого увеличения свободной его фракции. Отмечены изменения содержания остеокальцина в сыворотке крови. При исследовании полиморфизма гена *FDPS* установлено повышение частоты встречаемости генотипа *CC*: $2,6 \pm 1,8$ % - в контроле; $22,5 \pm 6,6$ % и $30,0 \pm 5,5$ % при ХП и ХП+ГБ, соответственно, на фоне снижения лиц с генотипом *AA* ($66,7 \pm 5,3$ %, $40,0 \pm 7,7$ %, $47,1 \pm 6,0$ % соответственно). Величины фракций кальция и остеокальцина не имели статистически значимой зависимости от полиморфизма гена *FDPS*.

Выводы. У пациентов с ХП наблюдаются изменения в кальциевом обмене, выраженность которых усиливается при присоединении ГБ. Сочетанное течение ХП и ГБ сопровождается разнонаправленными изменениями в содержании остеокальцина, уровень которого коррелирует с нарушением минеральной плотности костной ткани. Отмечено увеличение лиц с *C*-аллелью гена *FDPS*, однако данный полиморфизм гена не подтверждался клинической симптоматикой.

Изменения в показателях обмена кальция и содержания остеокальцина свидетельствуют о нарушении минеральной плотности костной ткани с развитием остеопоротических состояний.

Ключевые слова: хронический панкреатит, гипертоническая болезнь, ген рецепторов *FDPS*, маркеры костного метаболизма, остеопороз.

Summary

DIAGNOSTIC ROLE OF BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE METABOLISM AND *FDPS* GENE IN THE EVALUATION OF SECONDARY OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS AND HYPERTENSIVE DISEASE**Tatiana I. Viun**¹, <http://orcid.org/0000-0002-7862-349X>**Lyudmila M. Pasiyeshvili**², <https://orcid.org/0000-0001-7527-782X>**Department of General Practice - Family and Internal Medicine,
Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine**

Introduction. The development of a number of internal diseases occurs with the participation of calcium ions. Chronic pancreatitis (CP) and hypertensive disease (HD) are considered among such nosologies. The combined course of these diseases can lead to its competitive consumption, thus providing a way out of the repository-bone tissue. So, the conditions for the development of osteoporotic conditions are created.

Study purpose. Determination of the content of biochemical markers of bone metabolism and determination of their dependence on the polymorphism of the *FDPS* receptor gene c.IVS1 T-99G in patients with combined HD and CP.

Materials and methods. 110 patients were examined - 70 persons with HD and CP (main group) and a comparison group - 40 patients with isolated CP. Control group - 78 practically healthy persons. All patients were representative by age and sex. The content of biochemical markers of bone metabolism (total and ionized serum calcium, osteocalcin) and polymorphism of the *FDPS* gene. The statistical processing of the results was carried out using the STATISTICA software package. When analyzing the conjugacy tables, the Pearson criterion χ -square (QCP) was determined; for comparison of unbound samples of continuous scale indicators, the nonparametric Mann-Whitney criterion (CMC) was used.

Results. The course of CP is accompanied by quantitative changes in the indices of both forms of calcium without changing their relationship between the cell and the intercellular space. With the addition of HD, quantitative changes are saved against the background of a more significant increase in its free fraction within the cell. Changes in the level of osteocalcin in serum were also observed. When studying the polymorphism of the *FDPS* gene, there was an increase in the incidence of the CC genotype: $2.6 \pm 1.8\%$ - in the control; $22.5 \pm 6.6\%$ and $30.0 \pm 5.5\%$ in HP and HP + HD, respectively, on the background of a decrease in individuals with the AA genotype ($66.7 \pm 5.3\%$, $40.0 \pm 7.7\%$, $47.1 \pm 6.0\%$, respectively). Values of calcium and osteocalcin fractions did not have a statistically significant dependence on the polymorphism of the *FDPS* gene.

Conclusions. In HP, conditions are created for the formation of a negative balance of calcium metabolism, which are enhanced by the addition of HD. The combined course of HP and HD is accompanied by changes in the content of osteocalcin, the level of which correlated with a violation of bone mineral density. An increase in individuals with the C-allele of the *FDPS* gene was noted, but this polymorphism of the gene had no clinical confirmation.

Changes in the rates of calcium metabolism and osteocalcin content indicate a violation of bone mineral density with the development of osteoporotic conditions.

Keywords: *Chronic pancreatitis, hypertensive disease, FDPS receptor gene, markers of bone metabolism, osteoporosis.*

Түйіндеме

СОЗЫЛМАЛЫ ПАНКРЕАТИТПЕН ЖӘНЕ ГИПЕРТОНИЯЛЫҚ АУРУЛАРМЕН ПАЦИЕНТТЕРДЕГІ ЕКІНШІ ОСТЕОПОРОЗДЫ БАҒАЛАУДА СҮЙЕК МЕТАБОЛИЗМІ МЕН *FDPS* ГЕННІҢ БИОХИМИЯЛЫҚ МАРКЕРЛЕРІНІҢ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ РОЛІТатьяна И. Вьюн ¹, <http://orcid.org/0000-0002-7862-349X>Людмила М. Пасиешвили ¹, <https://orcid.org/0000-0001-7527-782X>¹ Жалпы практика кафедрасы – отбасылық медицина және ішкі аурулар, Харьков ұлттық медициналық университеті, Харьков қ., Украина

Кіріспе. Созылмалы панкреатитпен және гипертоникалық аурумен пациенттердегі екінші остеопорозды бағалауда сүйек метболизмі және *FDPS* гені биохимиялық маркерлерінің диагностикалық ролі. Ішкі органдардың бірнеше ауруларының дамуы кальций иондарының қатысуымен жүреді. Осындай нозологиялар арасында созылмалы панкреатитті және гипертониялық ауруды қарастырады. Осындай тіркескен аурулар оны нақты пайдалануға әкеледі, оны сонымен қамтамасыз ете отырып деподан шығу – сүйек тіні. Яғни остеопоротикалық жағдайды дамыту үшін жағдай жасалады.

Зерттеу мақсаты. Сүйек метболизмі биохимиялық маркерлері құрамын анықтау және СП және ГА тіркескен ағымымен пациенттердегі *FDPS*.*IVS1 T-99G* рецепторлары полиморфизмінің геніне байланысты оларды тұрақтандыру.

Материалдары және әдістері. «Тәжірибе - бақылау» схемасы бойынша дизайн - проспективті эксперименталды клиникалық зерттеу. Тексерілгені 110 пациент – 70 тұлға СП және ГА (негізгі топ) және салыстыру тобы – 40 науқас оқшауланған СП. Бақылау тобы - 78 практикада дені сау тұлғалар. Барлық пациенттер жасы мен жынысы бойынша репрезентативті болды. Сүйек метболизмі биохимиялық маркерлері құрамын зерттедік (жалпы және қанның ионизирленген кальций сывороткасы, остеокальцин) және *FDPS* полиморфизм гені. Нәтижелерді статистикалық өңдеу программ *STATISTICA* бағдарламалары пакетін пайдаланумен болды. Үйлесі кестелерін талдау кезінде Пирсон χ -квадрат (КХП) критерилерін анықтау болды; үздіксіз шкала көрсеткіштерін байланысты емес таңдауларын салыстыру үшін Манна-Уитни (КМУ) параметрлік емес критерилері пайдаланылды.

Нәтижелері. СП ағымы клетка және клетка аралық кеңістікпен олардың ара қатынасының өзгеріссіз қос кальций формалары сапалық өзгерістерінсіз және көрсеткіштермен ілесетіні көрсетіледі. ГА қосқан кезде еркін фракцияны маңыздырақ арттыру фонында сандық өзгерістер сақталады. Қан сарысуында остеокальцинның құрамындағы өзгерістері анықталды. *FDPS* полиморфизм генін зерттеу кезінде СС генотиптің кездесу жиілігінің артуы тұрақталды: $2,6 \pm 1,8\%$ - бақылауда; $22,5 \pm 6,6\%$ және $30,0 \pm 5,5\%$ СП және СП+ГА кезінде, тиісінше, АА генотиппен тұлғалардың төмендеуі фонында ($66,7 \pm 5,3\%$, $40,0 \pm 7,7\%$, $47,1 \pm 6,0\%$ тиісінше). Кальций және остеокальцин фракциясы көлемдері *FDPS* полиморфизм геніне қатысты статистикалық маңыздылығы жоқ.

Қорытындылар. СП пациенттерде кальцимен алмастыру байқалады, оның анықтығы ГА қосу кезінде күшейеді. СП және ГА қосарлы ағымы остеокальцин құрамының әртүрлі бағыттық өзгерістерімен ілеседі, оның деңгейі сүйек тіні минералды тығыздығының бұзылыстарымен түзеледі. *FDPS* гені С-аллельмен тұлғаларды арттыру анықталды, бірақ осы ген полиморфизмі клиникалық симптоматикамен расталған жоқ. Остеокальцин құрамы мен кальция алмасу көрсеткіштерінде өзгертулері остеопороздық жағдайлардың дамуымен сүйек тіні минералды тығыздығының бұзылыстары туралы куәлендіреді.

Кілт сөздер: созылмалы панкреатит, гипертониялық ауру, *FDPS* рецепторлар гені, сүйек метболизмі маркерлері, остеопороз.

Библиографическая ссылка:

Вьюн Т.И., Пасиешвили Л.М. Диагностическая роль биохимических маркеров костного метаболизма и гена *FDPS* в оценке вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью // Наука и Здоровоохранение. 2018. 4 (Т.20). С. 5-21.

Viun T.I., Pasiyeshvili L.M. Diagnostic role of biochemical markers of bone metabolism and *FDPS* gene in the evaluation of secondary osteoporosis in patients with chronic pancreatitis and hypertensive disease. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 4, pp. 5-21.

Вьюн Т.И., Пасиешвили Л.М. Созылмалы панкреатитпен және гипертониялық аурулармен пациенттердегі екінші остеопорозды бағалауда сүйек метаболизмі мен *FDPS* геннің биохимиялық маркерлерінің диагностикалық ролі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 4 (Т.20). Б. 5-21.

Введение. Наука XX столетия характеризуется многими достижениями в различных областях, в частности, в области медицинских знаний - это создание теории макроэлементарной недостаточности. В настоящее время доказано, что регуляция специфической биологической системы нутритивного гомеостаза, которая включает в себя обширный комплекс из макро- и микроэлементов, обусловлена поступлением, метаболизмом, специфическим накоплением, выделением и влиянием минеральных веществ в целом на все живое [7]. Возникающий «минеральный дисбаланс» влечет за собой существенные изменения, что связывают с ролью макро- и микроэлементов в организме. Так, макроэлементы являются важнейшими катализаторами биохимических процессов, обмена веществ, играют значительную роль в адаптации организма в норме и при патологии, выступая неотъемлемой частью полноценной жизни здорового организма [3]. Исходя из выше изложенного, вполне закономерно можно сделать вывод - макроэлементы необходимы, а размер данной потребности определяется дефицитом.

Одним из макроэлементов, который по содержанию в организме (1-1,5 кг) занимает лидирующее место, является кальций. Наряду с фосфором он составляет основу костной ткани (98 %), где откладывается в белковой матрицекости. Кальций повышает защитные функции организма, способствует выведению тяжелых металлов, обладает антиоксидантным, антигистаминным действием. Вместе с фосфором участвует в построении костной ткани, а с магнием – обеспечивает нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы, контролирует

сердечный ритм, способствует метаболизму железа, участвует в передаче нервных импульсов [2, 7].

В кровеносном русле кальций содержится в двух формах – ионизированной (активной) и неионизированной, связанный с белком, причем это соотношение равнозначное – по 50 %. Кальций является необходимым компонентом клеточных структур, принимает участие в процессах нервного возбуждения, мышечного сокращения, секреции гормонов, процессах свертывания крови [9]. Основными регуляторами, поддерживающими постоянный уровень кальция и фосфора в крови, является кальцитонин - гормон С-клеток щитовидной железы, обладающий гипокальциемическим действием и паратгормон (ПТГ) – гормон паращитовидных желез, оказывающий гиперкальциемический эффект [2, 12, 21]. Развитие ряда заболеваний внутренних органов (их известно около 150) является следствием дефицита кальция в организме. Среди них наиболее «громкие» по своим последствиям - остеопороз, сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие.

Среди социально-значимых и довольно распространенных заболеваний, участие в патогенезе которых принимает кальций, рассматривают хронический панкреатит (ХП) и гипертоническую болезнь (ГБ). Коморбидность данных нозологических форм обусловлена значительной распространенностью нозологий, общими факторами риска, среди которых рассматривают хронический стресс, курение, повышенный индекс массы тела, злоупотребление алкоголем и ряд других. Т.е. формируются условия (предпосылки), которые действуют как через этиологические, так и патогенетические структуры (функциональное взаимодействие цитокинов, система ПОЛ-

АОС, липидный спектр клеточной мембраны и др.), которые могут стать не только причиной объединения двух заболеваний, но и развития осложнений. Также в качестве одного из звеньев в таком объединении можно рассматривать нарушения макроэлементного состава организма, а, именно, кальциевого обмена. Это позволило ряду исследователей хронический панкреатит и гипертоническую болезнь отнести к кальций-зависимым заболеваниям [13, 17].

Функционирование поджелудочной железы (ПЖ) происходит в присутствии ионов кальция. В состав панкреатического сока входит до 60 мг/л кальция и его концентрация зависит в основном от содержания во внеклеточной жидкости и функционального состояния ПЖ [1]. Повышение секреции ферментов всегда сопровождается повышением содержания ионов кальция в соке. Полагают, что высвобождение внутриклеточного кальция способствует секреции ферментов, а внеклеточный кальций стимулирует поддержание секреции [24]. Панкреатическая липаза - по сути, единственный фермент, расщепляющий пищевые триглицериды. Липаза действует на поверхности жировых капель, поэтому эмульгирование жира с помощью желчных кислот и их солей имеет большое значение для его переваривания. Этот фермент специфичен в своей активности: осуществляет гидролиз только триглицеридов в эмульгированном состоянии. В отличие от протеолитических ферментов липаза не повреждает ациноцит и другие клетки железы, ее активность повышают соли кальция, натрий, хлор и соли желчных кислот.

При недостатке кальция тормозится секреция инсулина из β -клеток ПЖ, обостряется инсулинзависимая форма диабета. В качестве одной из причин развития ХП рассматривают изменение кислотности панкреатического сока. Так, при употреблении коровьего молока, которое содержит большое количество фосфорнокислого кальция и наличии щелочной среды, наблюдается образование камней в протоках железы [19]. Кроме того, развитие ХП приводит к нарушению всасывания ряда веществ в кишечнике, среди которых определенное значение отводится и кальцию. А если учесть,

что при синдроме мальдигестии нарушается всасывание и витамина D, то процесс поступления кальция значительно замедляется по времени и ограничивается по количеству [14].

Одним из важных эффектов кальций-зависимых рецепторов – это регуляция сосудистого тонуса и артериального давления (АД), которое осуществляется через модуляции гомеостаза кальция. Показано, что стимуляция этих рецепторов вызывает продукцию оксида азота, являющегося мощным вазодилататором. Кальций-зависимые рецепторы играют важную роль во внеклеточном гомеостазе кальция, регулируя темп секреции ПТГ и скорость реабсорбции кальция почками. Также установлено, что кальций-зависимые рецепторы сосудистого эндотелия активируют калиевые каналы, результатом которого является калий-индуцированная гиперполяризация ГМК сосудов. Все это показывает, что кальций-зависимые рецепторы могут играть физиологическую роль в модуляции артериального давления [8, 10].

Предполагается, что в основе нарушений кальциевого обмена у пациентов с ГБ лежит генетический дефект на уровне гена ангиотензин-превращающего фермента [6]. Развивающиеся изменения в клеточной мембране сопровождаются потерей калия и накоплением натрия и кальция внутри клетки. Избыток кальция приводит к повышению тонуса сосудов и их чувствительности к катехоламинам. Гиперреактивность сосудистой стенки сопровождается изменением реологических свойств крови и обуславливает развитие гиперлипидемии. Этот механизм обеспечивает длительное повышение артериального давления [22].

Рядом других исследователей показано значение экспрессии кальций-зависимых рецепторов и их сигнальных механизмов в понимании физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы. Так, повышенная экспрессия в сердце протеина, содержащего кальций-зависимые рецепторы, отмечена во время ишемии и реперфузии миокарда [2]. Таким образом, кальций-зависимые рецепторы, выделенные из различных типов сосудов, могут участвовать в

регуляции уровня АД. Такая зависимость патогенетических звеньев от содержания кальция в организме может приводить к конкурентному потреблению его при ХП и ГБ, тем самым, потенцируя выход из депо – костной ткани. Т.е. можно предположить, что сочетанное течение хронического панкреатита и гипертонической болезни будет «провоцировать» развитие остеопоротических состояний [15].

Остеопороз характеризуется снижением массы костной ткани и нарушением ее качества, что обуславливает, в свою очередь, хрупкость костей и повышенный риск переломов, как при незначительных травмах, так и нередко при их отсутствии [4]

Общие и местные нарушения в системе регуляции костеобразования и резорбции костной ткани, которые оказывают влияние на степень выраженности остеопоротических состояний прямо или косвенно зависят от структурной полноценности генов, связанных с минеральным обменом. Одним из таких генов является ген рецепторов фанезилдифосфатсинтазы (*FDPS*). Дифосфаты являются потенциальными ингибиторами активности остеокластов, клеток, разрушающих костную ткань при её перестройке. Остеокласты снижают скорость костного метаболизма, способствуют снижению массы костной ткани и ее минерализации. Азот-содержащие дифосфаты ингибируют фермент фанезилдифосфатсинтазу (*FDPS*), играющую значительную роль в синтезе холестерина. Описанный механизм ведет к замедлению синтеза стерина в остеокластах и провоцирует их апоптоз [18].

Ранее проведенные исследования показывают, что активность *FDPS* может влиять на снижение костной массы у женщин через изменение активности остеокластов. Генетические различия в гене *FDPS*, влияющие на его активность, могут способствовать уменьшению плотности костной ткани у женщин после 40 лет. Данные результаты были подтверждены Levy M.E. et al. (2007), которые провели изучение роли полиморфизма (A>C) гена *FDPS* в снижении пика костной ткани (ПКТ) у 283 женщин одинакового возраста и индекса массы тела в

постменопаузальный период Levy M.E., [16]. Было установлено, что минорный аллель С связан со снижением экспрессии *FDPS*. В последующем было установлено, что фермент *FDPS* играет основную роль в накоплении костной ткани, происходящий в пубертатном периоде. В тоже время наличие генотипа СС приводит к более высокой активности остеокластов во время наращивания костной массы и к снижению пиковых значений ПКТ. Однако не исключается, что основное влияние *FDPS* на плотность костной ткани проявляется именно в постменопаузальный период [11].

Marini Fet al. анализировали взаимосвязь полиморфизма A>C гена *FDPS* с остеопорозом у 234 женщин, находящихся в периоде менопаузы, в ответ на лечение амино-бисфосфонатами на протяжении двух лет [24]. Результаты показали, что полиморфизм гена напрямую не связан с плотностью костной ткани. Однако некоторые маркеры костного обмена при наличии генотипа СС достигают достоверно меньших значений в ответ на терапию амино-бисфосфонатами по сравнению с таковыми при АС или АА генотипах [13, 23].

В то же время, в литературе практически отсутствуют данные о частоте полиморфизма гена *FDPS* у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью, а также его взаимосвязи с развитием остеопоротических состояний.

Целью работы было определение содержания биохимических маркеров костного метаболизма (общий и ионизированный кальций сыворотки крови, остеокальцин) и зависимости этих показателей от полиморфизма гена рецепторов фанезилдифосфатсинтазы у пациентов с сочетанным течением хронического панкреатита и гипертонической болезни.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное экспериментальное клиническое исследование по схеме «опыт-контроль». Обследование, лечение и последующее наблюдение больных в стационарных и амбулаторных условиях проводилось на клинических базах: Учебно-научном медицинском комплексе «Университетская клиника» Харьковского национального медицинского университета

(ХНМУ), городской многопрофильной больницы №18 (г.Харьков), центральной научно-исследовательской лаборатории ХНМУ в течении 2014-2018 г.

Под наблюдением находилось 110 (100%) пациентов с ХП; 70 (63,6%) лиц из них вошли в основную группу с сочетанным течением ХП и ГБ. 40 (36,4%) пациентов составили группу сравнения, у которых ХП протекал изолированно. Средний возраст по группам составил $33,2 \pm 2,1$ и $32,9 \pm 3,1$ лет соответственно. Длительность наблюдения по ХП колебалась от 2 до 15 лет с интерквартильным размахом (ИР) 4-7 лет, с медиальной тенденцией 5 лет. Гипертоническая болезнь регистрировалась в сроках от 3 до 17 лет с аналогичным ИК (4-8 лет) и медиальной тенденцией 5 лет. В основной группе в 27 (38,6%) случаях ГБ предшествовала формированию ХП, у 19 (27,1%) пациентов – дебютировал ХП. Остальные 24 (34,3%) пациента не смогли определиться с предшествующим заболеванием.

Контрольные показатели биохимических и генетических исследований были получены при исследовании 78 практически здоровых лиц, репрезентативных группам обследованных по возрасту и полу.

Критерии включения в исследование: наличие хронического панкреатита в стадии обострения или неполной ремиссии, гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени; возраст до 45 лет.

От каждого пациента было получено письменное согласие на проведение исследования, согласно рекомендациям этических комитетов по вопросам биомедицинских исследований, законодательства Украины об охране здоровья и Хельсинкской декларации 2000 г., директивов Европейского общества 86/609 об участии людей в медико-биологических исследованиях. Тема исследования «Прогностическое значение модуляторов минеральной плотности костной ткани у больных с сочетанным течением хронического панкреатита и артериальной гипертензии» рассмотрена и утверждена на заседании комиссии по вопросам этики и биоэтики Харьковского национального медицинского

университета Протокол №7 от 13 сентября 2016г.

Критерии исключения из исследования: возраст старше 45 лет; отсутствие информированного согласия или отказ от участия в исследовании на любом этапе; наличие хронического панкреатита с тяжелой степенью экскреторной недостаточности поджелудочной железы; инсулино-резистентность или сахарный диабет; неконтролируемая артериальная гипертензия, в частности, ГБ III ст.; хроническая сердечная недостаточность; хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания почек; системные заболевания, заболевания щитовидной и паращитовидных желез, болезни кишечника; хирургическая менопауза у женщин или ранняя менопауза; прием глюкокортикостероидов, антиконвульсантов, мочегонных препаратов, а также первичный остеопороз.

При постановке диагноза ГБ использовали рекомендации Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH) (2009) и рекомендации рабочей группы по артериальной гипертензии Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению АГ (2012), с учетом классификации степени и стадии АГ, риска АГ (стратификация риска для оценки прогноза АГ). Так, систолическое АД колебалось в пределах 159-170 ммрт.ст и в среднем по группе составляло $164 \pm 6,3$ ммрт.ст.; диастолическое АД - $98,4 \pm 3,1$ ммрт.ст., что соответствовало ГБ II стадии, 2 степени.

Диагноз ХП верифицировали при комплексной оценке жалоб пациентов, данных анамнеза, результатов клинко-лабораторных и инструментальных методов исследования. Использовали Кембриджскую классификацию ХП, в которую входят критерии визуализации ПЖ (УЗД/КТ), балльная система M-ANNHEIM для оценки тяжести заболевания, где оценивается контроль боли, экзокринная и эндокринная недостаточность ПЖ, наличие осложнений со стороны других внутренних органов, что позволяет определить индекс тяжести ХП (минимальный, умеренный, средний, выраженный, тяжелый).

Экскреторную функцию поджелудочной железы (ПЖ) определяли при проведении

фекального теста с использованием эластазы-1 (иммуоферментный метод, стандартная методика Freinstein K. and Janoff A.).

Пациенты с инкреторными нарушениями ПЖ к работе не привлекались.

Сбор информации о числе переломов у участников исследования проводили с помощью анкетирования. Давность переломов у всех обследованных находилась в пределах 5-7 лет, причем примерно треть больных отмечала отсутствие их связи с физической нагрузкой или падением. В остальных случаях характер переломов установить не удалось.

Оценку направленности изменений метаболизма костной ткани осуществляли путем анализа состояния кальциевого обмена с помощью определения указанного иона в сыворотке крови – биохимический метод (набор реактивов PLIVA-Lachema, Чехия). Норма общего кальция сыворотки крови:

2,15 — 2,50 ммоль/л.

Норма по ионизированному кальцию равна 1,05 – 1,37 ммоль/л.

Ионизированный кальций сыворотки крови рассчитывали по формуле Д.И. Мицуря [5]. Одновременно подсчитывали показатель относительного содержания ионизированного кальция (ПОСИК), который характеризует соотношение общего и ионизированного кальция в биологических средах: $ПОСИК = Ca(i) \times 100\% / Ca$, где $Ca(i)$ – кальций ионизированный; Ca – кальций общий.

Определение содержания остеокальцина в сыворотке крови проводили иммуоферментным методом с использованием коммерческих тест-систем «IDS» производства фирмы «ELISA» (США) на иммуоферментном анализаторе «Labline-90» (Австрия). Показатели уровня нормы остеокальцина: мужчины от тридцати до пятидесяти лет 14–42 нг/мл, мужчины старше пятидесяти лет 14–46 нг/мл, женщины от восемнадцати лет до менопаузы 11–43 нг/мл.

Определение полиморфизма гена фанезилдифосфатсинтетазы (*FDPSc.IVS1 T-99G*) проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), с использованием коммерческих наборов фирмы «Литех» (Россия) на амплификаторе “Rotor - Gene6000” (Австралия) в режиме реального времени.

Полученные данные обрабатывались в статистической среде STATISTICA 13.0. Проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия Пирсона χ -квадрат (ХКП), для показателей непрерывной шкалы, распределенных по нормальному закону, использовали двусторонний t -тест для несвязанных выборок (ТТ), при распределениях, отличных от нормального – непараметрический критерий Манна-Уитни (КМУ). Результаты считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Для характеристики результатов качественные показатели представляли в виде гистограмм, а непрерывные показатели – в виде коробчатых графиков.

Результаты исследований

Проведенное ультразвуковое исследование во всех наблюдениях позволило установить эхо-признаки ХП. Так, фиброзным изменениям паренхимы соответствовало увеличение эхогенности органа, выраженная неравномерность эхоструктуры, зазубренность контура и уменьшение размеров железы (34/110) - 30,9%. При преобладании компонентов воспаления регистрировали увеличение эхогенности ткани органа, размытость контура железы, увеличение размеров ПЖ или ее части, расширение вирсунгова протока в 37,3% случаях (41/110 пациент). В 35 (31,8%) случаях регистрировали сочетание перечисленных признаков. У 38 (34,5%) из 110 больных на предыдущих этапах наблюдения проводилась компьютерная томография, по результатам которой также было подтверждено наличие ХП.

В Табл. 1. Показан гендерный состав пациентов в группе ХП и ХП сочетанного с ГБ.

Все пациенты с ХП по уровню фекальной панкреатической эластазы-1 имели нарушения экскреторной функции поджелудочной железы.

Так, в основной группе лиц в 27 наблюдениях (38,6%) регистрировали легкую степень экскреторной недостаточности и в 43 (61,4%) - среднюю.

В группе сравнения это распределение соответствовало 15 (37,5%) и 25 (62,5%) лицам.

Таблица 1.

Гендерный состав пациентов в группе ХП и ХП сочетанного с ГБ.

Диагноз	Мужчины	Женщины	Общее количество
ХП	12	28	40
%	30 %	70 %	
ХП+ГБ	19	51	70
%	27,1 %	72,9 %	
Контроль	23	55	78
%	29,5 %	70,5 %	
	Chi-square	df	p
PearsonChi-square	15,09109	df=1	p=,00010
M-L Chi-square	15,18554	df=1	p=,00010
YatesChi-square	13,56566	df=1	p=,00023
Fisherexact, one-tailed		p=,00011	
two-tailed			p=,00013
McNemar Chi-square (A/D)	,4848485	df=1	p=,48624
(B/C)	7,480519	df=1	p=,00624

При определении содержания свободного и белковосвязанного кальция в сыворотке крови обеих групп пациентов были выявлены нарушения, соответствующие гипокальциемии (табл.2).

Таблица 2.

Показатели обмена кальция у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью (среднее выборочное, стандартное отклонение, ТТ).

Показатели	Основная группа (о) (n=70)	Группа сравнения (с) (n=40)	Контрольная группа (к) (n=20)	p _{о,с}	p _{о,к} , p _{с,к}
Общий кальций сыворотки крови, ммоль/л	2,33±0,01	2,51±0,01	2,62±0,03	< 0,01	< 0,01 < 0,01
Ионизированный кальций крови, ммоль/л	1,16±0,01	1,18±0,01	1,23±0,01	< 0,01	< 0,01 < 0,01
Кальциевый коэффициент (ПОСИК), %	49,8±0,2	47,0±0,3	46,9±0,2	< 0,01	< 0,01 0,184

Примечание к таблице 1:

p_{о,с}-уровень значимости при сравнении основной группы и группы сравнения (ТТ),

p_{о,к}-уровень значимости при сравнении основной группы и группы контроля (ТТ);

p_{с,к}-уровень значимости при сравнении групп сопоставления контроля (ТТ).

Так, было установлено, что при хроническом панкреатите наблюдаются количественные изменения в содержании обеих форм кальция (свободной и белковосвязанной), но при этом практически не изменяется их соотношение между клеткой и межклеточным пространством, на что указывают показатель ПОСИК. Данные изменения при ХП можно объяснить формированием синдрома мальдигестии и, как следствие, нарушение всасывания кальция и

витамина D в тонком кишечнике. Присоединение гипертонической болезни, наряду с усугубляющимися количественными нарушениями, приводит к перераспределению фракций кальция между биологическими жидкостями, что приводит к увеличению показателя кальциевого коэффициента. Т.е. сочетанное течение ХП и ГБ является неблагоприятным тандемом в развитии кальций-зависимых осложнений – остеопоротических состояний.

Изменения в показателях кальциевого метаболизма не имели зависимости от возраста, пола и длительности заболеваний.

Для изучения зависимости между уровнями биохимических маркеров и наличием переломов у пациентов обеих групп показатели остеокальцина (ОК) были трансформированы в порядковые шкалы путем сопоставления с референтными значениями. Пределами референтных значений считали интервалы измерений у пациентов группы контроля (78 человек). Так, интервалом нормы для остеокальцина считали промежуток от 14,7 до

26,0 нг/мл. В дальнейшем для маркера каждого из пациентов было определено соотношение маркерного показателя с референтными значениями по шкале «Н» - норма, «НН» - ниже нормы, «ВН» - выше нормы и определен процентный состав этой градации в каждой группе.

Так, в группе пациентов с ХП показатель остеокальцина, который был выше нормы, имели 57,5% больных (23/40); в 37,5% случаев (15/40) показатель ОК лежал в пределах нормы и в 5% (2/40) был ниже показателей контрольной группы (рис.1).

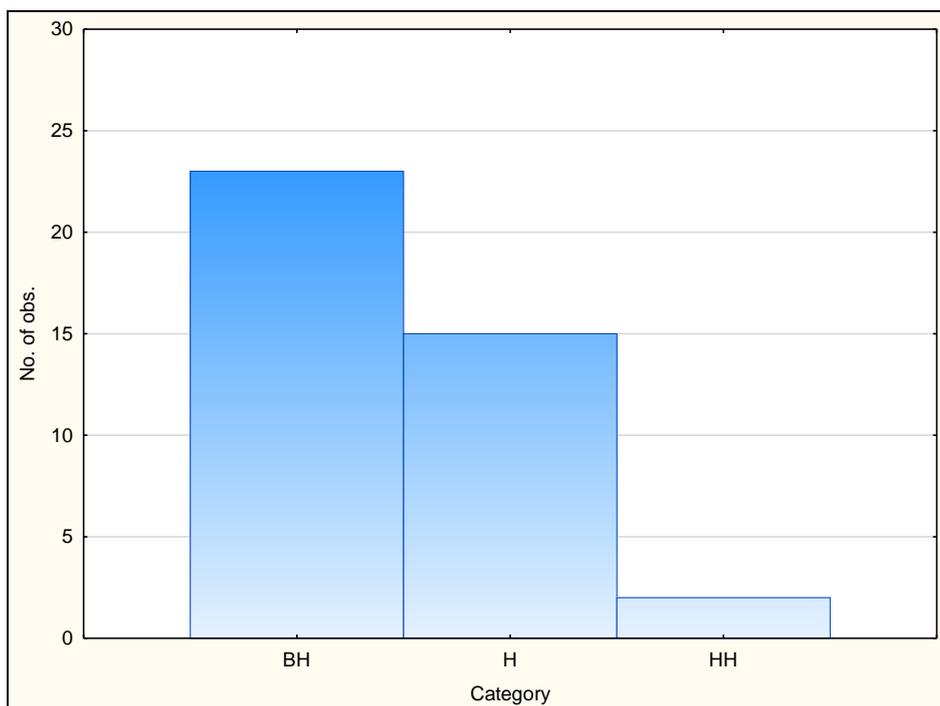


Рисунок 1. Гистограмма распределения показателя остеокальцина по отношению к интервалу нормы в группе ХП

При этом в подгруппе пациентов с ОК «ВН» переломы в анамнезе были у одного пациента (4%); в подгруппе «Н» - у одного пациента (7%) и в подгруппе «НН» - также у одного пациента (50%). Распределение имело статистически значимый характер (КХП, $\chi^2=5,55$, $df=2$, $p = 0,05$).

В основной группе лиц содержание остеокальцина в сыворотке крови соответствовало следующим значениям: выше нормы - 55,7% лиц (39/70), в 38,6% случаев (27/70) показатель находился в пределах нормы и в 5,7% (4/70) был ниже нормы (рис.2).

В подгруппе «ВН» пациенты с сочетанным течением ХП и ГБ в 20 случаях (51%)

указывали на перенесенные переломы различной локализации. В подгруппе с нормальными значениями остеокальцина их имели 14 пациентов (52%) и при значении «НН» - один (25%).

Проведенное генетическое тестирование пациентов группы контроля позволило выявить следующее распределение генотипов полиморфного гена *FDPS*: носители СС-генотипа были представлены 2 лицами (2,6%); носителей АС-генотипа было 24 (30,8%), а генотип АА установили у 52 лиц (66,6%).

В группе сравнения (пациенты с ХП) генотип СС встречался в 22,5% случаев (9 лиц); АС - у 37,5% (15) и АА - в 40,0% (16).

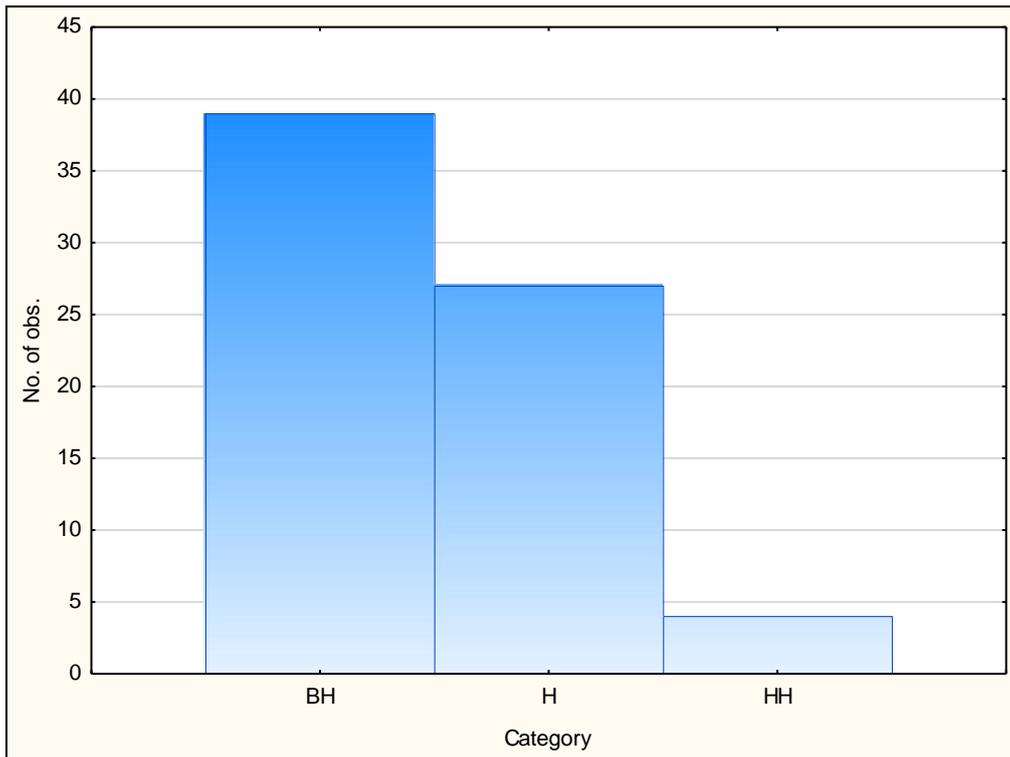


Рисунок 2. Гистограмма распределения показателя остеокальцина по отношению к интервалу нормы у пациентов с ХП и ГБ

Сочетанное течение ХП и ГБ позволило выявить следующий полиморфизм гена *FDPS*: 30,0% (21 пациентов), 22,9% (16) и 47,1% (33) соответственно.

Категоризованная гистограмма зависимости распределения генотипов полиморфного гена *FDPS* имела следующее графическое изображение (рис. 3).

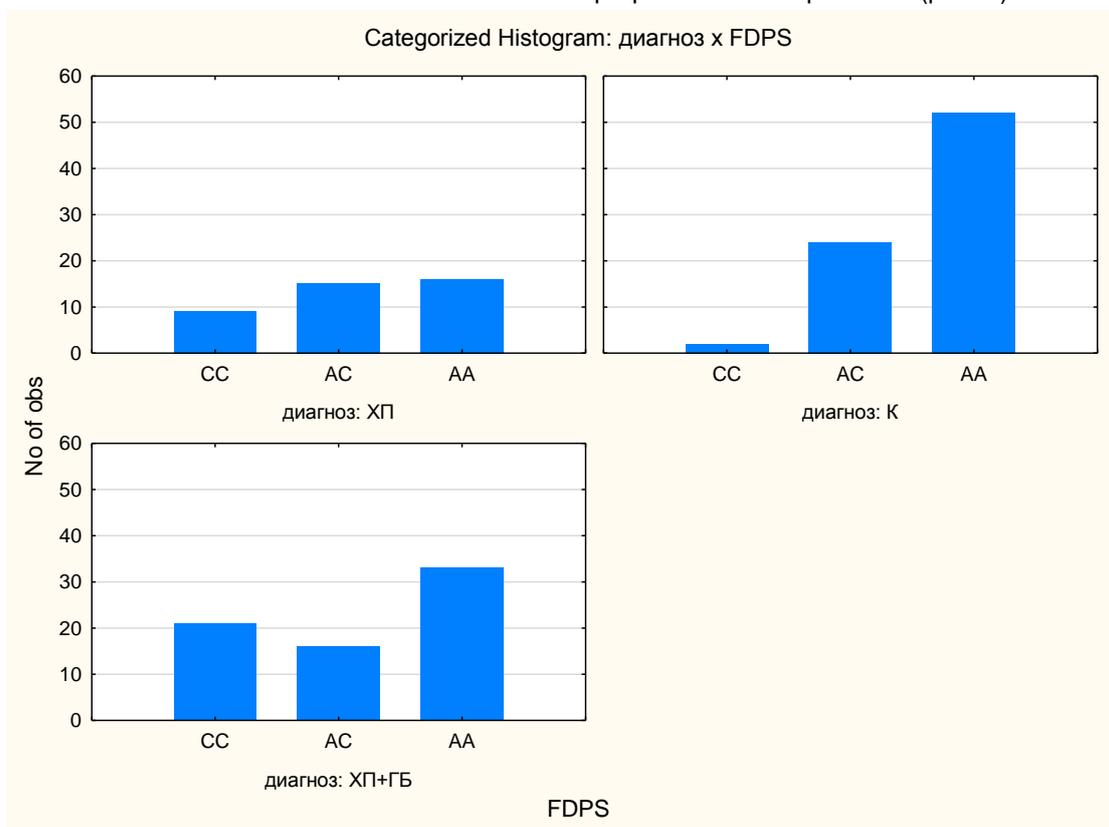


Рисунок 3. Категоризованная гистограмма распределения генотипов полиморфного гена *FDPS* внутри групп исследования.

Данное распределение имело статистически значимый характер (КХП, $\chi^2=23,58$, $df=2$, $p < 0,01$).

Таким образом, при сравнении с контролем у пациентов обеих групп отмечено «нарастание» статистически значимого повышения частоты встречаемости генотипа СС: $2,6\pm 1,8\%$ в контроле; $22,5\pm 6,6\%$ и $30,0\pm 5,5\%$ при ХП и его сочетании с ГБ соответственно на фоне снижения частоты встречаемости генотипа АА ($66,7\pm 5,3\%$, $40,0\pm 7,7\%$, $47,1\pm 6,0\%$ соответственно).

На анализируемой выборке зависимость уровня остеокальцина от генотипов полиморфного гена *FDPS* статистически значимого характера не имела (КМУ), что, вероятно, объясняется недостаточным объемом выборки. Однако, как можно видеть из коробчатых графиков рисунка 4, на объединенной выборке пациентов групп ХП и ХП+ГБ прослеживалась явная тенденция к превышению уровня остеокальцина у пациентов с генотипом АА (среднее выборочное 36 нг/мл) по отношению к пациентам с генотипом СС (среднее выборочное $28,5$ нг/мл).

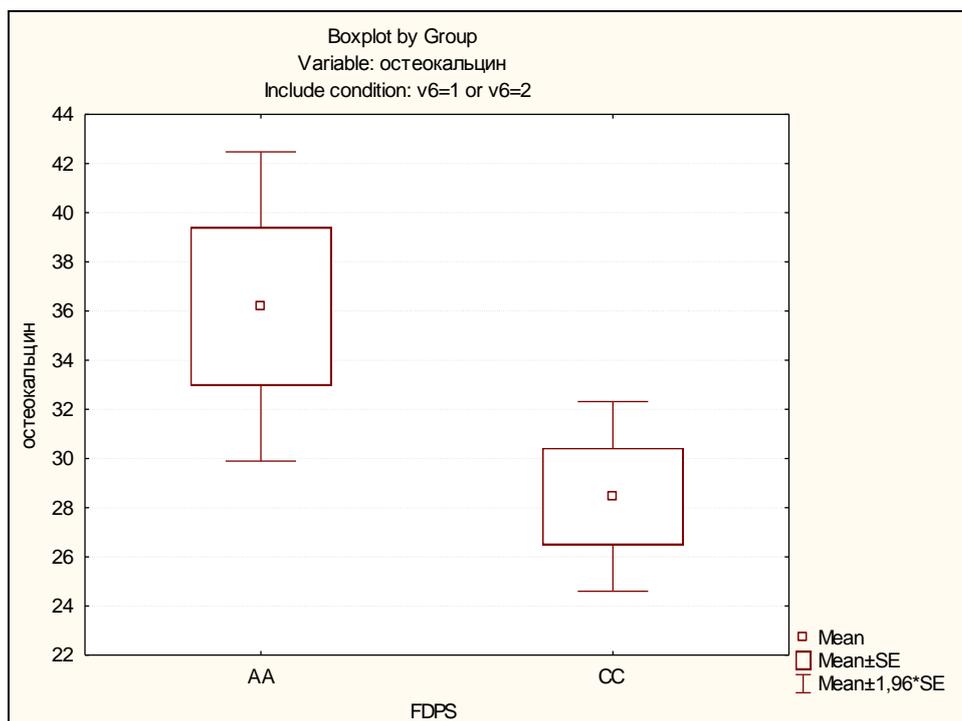


Рисунок 4. Коробчатые графики доверительных интервалов для средних значений показателя остеокальцина у пациентов объединенной выборки – групп ХП и ХП+ГБ.

Обсуждение результатов

Акцент современной клиники внутренних болезней на сочетанное течение заболеваний, оправдывает разработку данного направления, т.к. в сфере практической медицины, больные с коморбидной патологией составляют большинство. О необходимости такого исследовательского подхода говорят полученные в работе данные, когда сочетанная патология (ХП и ГБ) усугубляют формирование остеопоротических изменений, причем уже на ранних этапах их сочетания. Кроме того, подтверждается тезис о том, что наряду с физиологической необходимостью ионов кальция в работе

поджелудочной железы (синтез ее ферментов осуществляется в присутствии указанного макроэлемента), можно рассчитывать на увеличение в его потребности при развитии заболевания (нарушение всасывания кальция и витамина D в кишечнике, а также усиление синтеза ферментов железой). Работа сердечно-сосудистой системы также происходит при участии ионов кальция. При развитии ГБ наблюдается системный спазм сосудов, что, по-видимому, можно рассматривать как недостаток данного иона (опосредовано через калий-натрий-кальциевый насос), в процессе релаксации сосудистой стенки. Таким образом, выбор в

исследовании данных нозологических форм (с учетом цели работы) представляется вполне обоснованным.

По нашему мнению, сочетание ГБ и ХП, как двух кальций-зависимых заболеваний, а также с учетом активной роли сосудистого компонента в течение ХП и развитии осложнений, можно ожидать формирования осложнений. В связи с этим необходимо говорить о раннем (после 5-7 лет) скрининговом исследовании вторичного остеопороза у таких больных. Несомненно, скрининговым и высокоинформативным методом диагностики можно рассматривать денситометрию – ультразвуковое исследование пяточной кости. Данный метод прост, не несет рентгенологической нагрузки и практически доступен. Что касается метода DEXA (двухэнергетической абсорбциометрии), то это рентгенологический метод, и хотя он более информативен, (исследует несколько костей), наличие такого аппарата весьма проблематично в небольших населенных пунктах. Из существующих биохимических методов наиболее прост и финансово не обременителен – определение общего кальция сыворотки крови. Если при этом исследовать общий белок сыворотки крови, то можно рассчитать и вторую фракцию кальция – свободный. Уже при наличии данных результатов можно говорить о распределении фракций между биологическими жидкостями, что важно при ГБ. Исследование остеокальцина – маркера костного метаболизма – конечно, более информативно в сравнении с сывороточным кальцием, однако данный метод диагностики, как и генетические исследования (ген *FDPS*), из-за своей дороговизны в большей степени имеет научное направление, нежели практическое.

Проведено изучение зависимости содержания фракций кальция, остеокальцина сыворотки крови с полиморфизмом гена фаннезилдифосфатсинтетазы у пациентов с сочетанным течением хронического панкреатита и гипертонической болезни. Полученные результаты не дали возможности выявить взаимосвязь между указанными параметрами. Однако, проведенное исследование позволяет подтвердить роль различных генов в формировании

заболеваний. Практический выход работы можно охарактеризовать несколькими положениями:

- сочетанное течение ГБ и ХП уже при коротком анамнезе у молодых пациентов является показанием к проведению скрининг тестов на остепенические состояния;
- при сочетании таких нозологических форм необходима коррекция диеты с увеличением в рационе продуктов, содержащих кальций;
- одним из методов профилактики остеопорозу при сочетании ГБ и ХП могут быть использованы кальций-содержащие пищевые добавки и препараты кальция.

Проведенная нами выборка возможных подобных работ, не позволила выявить аналоги, а, именно, исследование указанных показателей у пациентов с ХП и ГБ, что недало возможности сопоставить результаты.

Выводы. При хроническом рецидивирующем характере панкреатита создаются условия для формирования отрицательного кальциевого баланса, проявления которого усиливаются при присоединении гипертонической болезни.

Сочетанное течение хронического панкреатита и гипертонической болезни в большинстве случаев сопровождается изменениями содержания остеокальцина, уровень которого коррелирует с нарушением минеральной плотности костной ткани.

У больных с хроническим панкреатитом и при его сочетании с гипертонической болезнью отмечено увеличение лиц с С-аллелью гена *FDPS*, однако данный полиморфизм гена не был подтвержден особенностями клинического течения.

Изменения в показателях обмена кальция и содержания остеокальцина у больных с хроническим панкреатитом и при его сочетании с гипертонической болезнью позволяют говорить о нарушении минеральной плотности костной ткани с развитием остеопоротических состояний.

У пациентов с ХП и ГБ не установлено влияние полиморфизма гена фаннезилдифосфатсинтетазы на течение заболевания, а также с биохимическими маркерами костного метаболизма.

Метаболические изменения в костной ткани у пациентов с хроническим панкреатитом и

гипертонической болезнью можно рассматривать в качестве неблагоприятного фона для хронического течения и прогрессирования обеих нозологий, а также формирования осложнений.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов

Вклад авторов:

Вьюн Т.И. - корреспондирующий автор, набор больных, исследования, обработка материала, анализ результатов, составление манускрипта.

Пасиешвили Л.М. – разработка концепции исследования, дизайн исследования, научное руководство, корректировка выводов.

Результаты данного исследования публикуются впервые.

Данное исследование является инициативным.

Финансирование сторонними организациями не осуществлялось.

Литература:

1. *Вьюн Т.И., Пасиешвили Л.М.* Приоритеты диагностического поиска остеопенических состояний у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью // *Сучасна гастроентерологія*. 2018. №3(101). С.14-20. (Online)
2. *Искендеров Б.Г.* Артериальная гипертензия и метаболизм кальция. Монография. Пенза. 2010. 224 с.
3. *Канжигалина З.К., Касенова Р.К., Орадова А.Ш.* Биологическая роль и значение микроэлементов в жизнедеятельности человека // *Вестник КазНМУ*. 2013. №2. (online)
4. *Лесняк О.М., Алексеева Л.И.* [и др.] *Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом*. Издание 2-ое, дополненное. Российская ассоциация по остеопорозу. — Ярославль: Издательство «Литера». 2017. 24 с.
5. *Мицура Д.И.* Взаимосвязь уровня кальция в плазме крови и выраженности клинических симптомов перфоративной гастродуоденальной язвы // *Клінічна хірургія*. 1995. №4. С.46-47
6. *Пасиешвили Л.М.* Роль хронического панкреатита в нарушении метаболизма костной ткани и формировании остеопороза // *ВІСНИК ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*. 2016. Том 16. Випуск 4 (56), частина 1. С.166-169
7. *Пішак В.П., Кривчанська М.І.* Ренін–ангіотензин – альдостеронова система: молекулярний механізм регуляції поліморфізм генів при патології // *Біологічні системи*. 2013. Т. 5. Вип. 3. С. 305–310.
8. *Поворознюк В.В., Григорьева Н.В.* Роль FRAX в прогнозировании риска переломов // *Проблеми остеології*. 2012. Том 15. № 1. С.1-13.
9. *Птущенко Н.Ю., Пасиешвили Т.М.* Минеральный «портрет» человека в норме и при патологии. Макроэлементы или две стороны одной медали — насколько жизненно необходимое становится опасным // *Восточно-европейский журнал внутренней и семейной медицины*. 2017. №1. С.108-115 <https://doi.org/10.15407/internalmed2016.02.051>
10. *Сіренко Ю.М.* Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії. – Донецьк: Видавець. 2011. – 288с.
11. *Терешкін К.І.* Структурно-функціональний стан кісткової тканини у хворих на остеоартроз у взаємозв'язку з плазматичним вмістом апеліну та поліморфізмом гену фарнезил-дифосфатсинтази // *Вісник проблем біології та медицини*, 2016. - Вип. 4. Т. 1 (133). С. 195-199.
12. *Brock C., Nielsen L.M., Lelic D., Drewes A.M.* Pathophysiology of chronic pancreatitis // *World J Gastroenterol*. 2013. Nov 14;19(42):7231-40. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.
13. *Burdge G.C., Lillycrop K.A.* Nutrition, epigenetics, and developmental plasticity: implications for understanding human disease // *Annu Rev Nutr*. 2010. Vol. 30. P. 315-339.
14. *Choi H.J., Choi J.Y., Cho S.W., Kang D., Kim S.W., Kim S.Y., Chung Y.S.* Genetic polymorphism of Geranyl Diphosphate Synthase (GGSP1) predicts bone density response to bisphosphonate therapy in Korean women // *Yonsei Medical Journal*. 2012. Vol. 51. S. 2. P. 231-238.
15. *Dudrick S.J.* History of parenteral nutrition // *Journal of the American College of Nutrition*. 2009. Vol. 28. № 3. P. 243—251
16. *Everett B.M.* Markers of mineral metabolism and cardiovascular disease // *Ann Intern Med*. 2010; 152(10): 683–684.
17. *Haussler M.R., Whitfield G.K., Kaneko I., Haussler C.A., Hsieh D., Hsieh J.C., Jurutka P.W.* Molecular mechanisms of vitamin D action. //

Calcif Tissue Int. 2013; 92 (2): 77-98. PMID: 22782502. DOI: 10.1007/s00223-012-9619-0

18. Kendir C., van den Akker M., Vos R. [et al.] Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands // Eur. J. Gen. Pract. 2017. No. 23. P. 1–6.

19. Lanas A., Tornero J., Zamorano J.L. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study // Ann. Rheum. Dis. 2009. V. 68. S. 11. P. 1696-1700.

20. Levy M.E., Parker R.A., Ferrell R.E., et al. Farnesyl diphosphate synthase: a novel genotype association with bone mineral density in elderly women // Maturitas. 2007 Jul 20;57(3):247-52. doi: 10.1016/j.maturitas.2007.01.005

21. Lindkvist B., Philips M.E., Dominguez-Munoz J.E. Clinical, anthropometric and nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use // Pancreatology. 2015. Vol. 15, № 6. P. 589–597.

22. Liu Y., Liu H., Li M., et al. Association of farnesyl diphosphate synthase polymorphisms and response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women with osteoporosis // Chin Med J (Engl). 2014; 127(4):14-21, 662-8. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20132382

23. Manohar M., Verma A.K., Venkateshaiah S.U. et al. Pathogenetic mechanisms of pancreatitis // World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 8, № 1. P. 10–25.

24. Marini F., Falchetti A., Silvestri S., et al. Modulatory effect of farnesyl pyrophosphate synthase (FDPS) rs2297480 polymorphism on the response to long-term amino-bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis // Curr Med Res Opin. 2008 Sep. 24(9): 2609-15. doi: 10.1185/03007990802352894

25. Olmos J.M., Zarrabeitia M.T., Hernandez J.L., et al. Common allelic variants of the farnesyl diphosphate synthase gene influence the response of osteoporotic women to bisphosphonates // Pharmacogenom J. 2012; 12:227-32. doi: 10.1038/tj.2010.88

26. Schneider A., Löhr J.M., Singer V.M. Новая международная классификация хронического панкреатита M-ANNHEIM. (перевод и редактирование – проф. Н.Б. Губергриц) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. №08.

C.1-16 <https://cyberleninka.ru/article/v/novaya-mezhdunarodnaya-klassifikatsiya-hronicheskogo-pankreatita-2007-m-annheim>

27. Schöne B.R., Radermacher P., Zhang Z., Jacob D.E. Crystal fabrics and element impurities (Sr/Ca, Mg/Ca, and Ba/Ca) in shells of *Arctica islandica* — Implications for paleoclimate reconstructions // Palaeogeogr., Palaeoclimatol., Palaeoecol. 2013. Vol. 373. P.50–59

28. Shimokawa H., Satoh K. Vascular function // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2014. Vol. 34, No. 11. P. 2359–2362.

References:

1. Viun T., Pasiyeshvili L. Priority of diagnostic search for osteopenic conditions in patients with chronic pancreatitis and hypertensive disease]. *Suchasna gastroenterologiya* [Modern gastroenterology]. 2018. №3(101). P.14-20. ISSN 2521-649X (Online) [in Russian]

2. Iskenderov B.G. *Arterialnaya gipertenziya i metabolism kaltsiya. Monografiya.* [Arterial hypertension and calcium metabolism. Monograph]. Penza, 2010, 224 p. [in Russian]

3. Kanzhigalina Z.K., Kassenova R.K., Oradova A.S.H. *Biologicheskaya rol' i znachenie mikroelementov v zhiznedeyatel'nosti cheloveka* [Biological role and importance of trace elements in human life]. *Vestnik Kaz NMU* [Vestnik Kaz NMU]. 2013. №2. ISSN 2524 - 0692 (online) [in Russian]

4. Lesnyak O.M., Alekseeva L.I. [i dr.] *Klinicheskie rekomendatsii po profilaktike i vedeniyu bolnykh s osteoporozom. Izdanie 2-oe, dopolnennoe. Rossiiskaya assotsiatsiya po osteoporozu* [Clinical recommendations for the prevention and management of patients with osteoporosis. Edition 2-nd, supplemented]; Russian Association for Osteoporosis]. — Yaroslavl: Izdatelstvo «Litera». 2017. 24 p. [in Russian]

5. Mitsura D.I. *Vzaimosvyaz urovnya kaltsiya v plazme krovi i vyrazhennosti klinicheskikh simptomov perforativnoi gastroduodenalnoi yazvy* [Interrelation of the level of calcium in blood plasma and the severity of clinical symptoms of perforated gastroduodenal

ulcers]. *Klinichnakhirurgiya* [Clinical surgery]. 1995. №4. P.46-47. [in Russian]

6. Pasieshvili L.M. Rol' khronicheskogo pankreatita v narushenii metabolizma kostnoi tkani i formirovanii osteoporoza. [The role of chronic pancreatitis in disorders of bone metabolism and the formation of osteoporosis]. *VISNIK VDNZU «Ukrains'ka medichna stomatologichna akademiya»* [Business data sheet "Ukrainian Medical Dentistry Academy"]. 2016. Volume 16. Issue 4 (56), part 1. P.166-169 [in Russian]

7. Pishak V.P., Kryvchanska M.I. Renin-angiotenzin-al'dosteronova sistema: molekulyarnyi mekhanizm regulyatsii i polimorfizm geniv pri patologii [Renin-angiotensin-aldosterone system: regulation of molecular mechanism and gene polymorphism during pathology]. *Biologichnisistemi* [Biological systems]. 2013. Vol. 5, Edition 3. P. 305-310. [In Ukrainian]

8. Povoroznyuk VV, Grigorieva NV. Rol' FRAX v prognozirovani riska perelomov. [The role of FRAX in predicting the risk of fractures]. *Problemiosteologii* [Problems of osteology]. 2012. Vol. 15. № 1. P.1-13[in Russian]

9. Ptushchenko N.Yu., Pasieshvili T.M. Mineralnyi «portret» cheloveka v normeipri patologii [Mineral «portrait» of human in health and disease. macronutrients, or two sides of the same coin - how vital it becomes dangerous]. *Vostochno-evropeiskii zhurnal vnutrennei i semeinoi meditsiny* [Eastern European Journal of Internal and Family Medicine]. 2017. №1. P.108-115, <https://doi.org/10.15407/internalmed> 2016.02.051 [in Russian]

10. Sirenko Yu.M. *Arterialna hipertenziya ta suputnya patolohiya*. [Hypertonic disease and arterial hypertension] Donetsk: Publisher.2011. P. 288 [In Ukrainian]

11. Tereshkin Kl. Strukturno-funktsional'niy stan kistkovoï tkanini u khvorikh na osteoartroz u vzaimozvyazku z plazmatichnim vmisto mapelinu ta polimorfizmom genuf arnezil-difosfat-sintazi [Structural-functional condition of bone tissue in patients with osteoarthritis in relation top lasma content of apple and polymorphism of the farnesil-diphosphates synthase gene]. *Visnik problem biologii i ta meditsin* [Bulletin of Biology and Medicine Issues]. 2016. Issue 4. T. 1 (133). P. 195-199. [in Ukrainian]

12. Brock C., Nielsen L.M., Lelic D., Drewes A.M. Pathophysiology of chronic pancreatitis // *World J Gastroenterol*. 2013. Nov 14;19(42):7231-40. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.

13. Burdge G.C., Lillycrop K.A.. Nutrition, epigenetics, and developmental plasticity: implications for understanding human disease. *Annu Rev Nutr*. 2010. Vol. 30. P. 315—339.

14. Choi H.J., Cho S.W., Kang D., Kim S.W., Kim S.Y., Chung Y.S. Genetic polymorphism of Geranylgeranyl Diphosphate Synthase (GGSP1) predicts bone density response to bisphosphonate therapy in korean women. *Yonsei Medical Journal*. 2012. Vol. 51. S. 2. P. 231-238.

15. Dudrick S.J. History of parenteral nutrition. *Journal of the American College of Nutrition*. 2009. Vol. 28. № 3. P. 243—251

16. Everett B.M. Markers of mineral metabolism and cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2010; 152(10): 683—684.

17. Haussler M.R., Whitfield G.K., Kaneko I., Haussler C.A., Hsieh D., Hsieh J.C, Jurutka P.W. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int*. 2013; 92 (2): 77-98. PMID: 22782502. DOI: 10.1007/s00223-012-9619-0

18. Kendir C., van den Akker M., Vos R. [et al.] Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands // *Eur. J. Gen. Pract*. 2017. No. 23. P.1-6.

19. Lanás A. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study / A. Lanás, J. Tornero, J.L. Zamorano. *Ann. Rheum. Dis*. 2009. V. 68. S. 11. P. 1696-1700.

20. Levy M.E., Parker R.A., Ferrell R.E., et al. Farnesyl diphosphate synthase: a novel genotype association with bone mineral density in elderly women. *Maturitas*. 2007 Jul 20;57(3):247-52. doi: 10.1016/j.maturitas.2007.01.005

21. Lindkvist B. Clinical, anthropometric and nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use / B. Lindkvist, M.E. Philips, J.E. Dominguez-Munoz. *Pancreatology*. 2015. Vol. 15, № 6. P. 589—597.

22. Liu Y., Liu H., Li M., et al. Association of farnesyl diphosphate synthase polymorphisms and response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women with osteoporosis. *Chin Med J (Engl)*. 2014; 127(4):14-21, 662-8. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366- 6999.20132382

23. Manohar M. Pathogenetic mechanisms of pancreatitis / M. Manohar, A.K. Verma, S.U. Venkateshaiah [et al]. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2017. Vol. 8, № 1. P. 10–25.

24. Marini F., Falchetti A., Silvestri S., et al. Modulatory effect of farnesyl pyrophosphate synthase (FDPS) rs2297480 polymorphism on the response to long-term amino-bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *CurrMed Res Opin.* 2008 Sep. 24(9): 2609-15. doi: 10.1185/03007990802352894

25. Olmos J.M., Zarrabeitia M.T., Hernandez J.L., et al. Common allelic variants of the farnesyl diphosphate synthase gene influence the response of osteoporotic women to bisphosphonates. *Pharmacogenom J.* 2012; 12:227-32. doi: 10.1038/tpj.2010.88

26. Schneider A., Löhr J.M., Singer V.M. New international classification of chronic pancreatitis M-ANNHEIM. (translation and editing - prof. N.B. Gubergits). *Experimental and clinical gastroenterology.* 2010. № 08. P.1-16 <https://cyberleninka.ru/article/v/novaya-mezhdunarodnaya-klassifikatsiya-hronicheskogo-pankreatita-2007-m-annheim>

27. Schöne B.R., Radermacher P., Zhang Z., & Jacob D.E. Crystal fabrics and element impurities (Sr/Ca, Mg/Ca, and Ba/Ca) in shells of *Arctica islandica* — Implications for paleoclimate reconstructions. *Palaeogeogr., Palaeoclimatol., Palaeoecol.* 2013. Vol. 373. P.50—59

28. Shimokawa H., Satoh K. Vascular function. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014. Vol. 34, No. 11. P. 2359–2362.

Контактная информация:

Вьюн Татьяна Ивановна – аспирант кафедры общей практики – семейной медицины и внутренних болезней Харьковского национального медицинского университета, г. Харьков, Украина.

Почтовый адрес: Украина, г. Харьков, 61157, улица Текстильная 4, «Университетская клиника ХНМУ».

Телефон: +380669159081

E-mail: viun.tatiana@gmail.com

Получена: 23 апреля 2018 / Принята: 15 августа 2018 / Опубликовано online: 30 августа 2018

УДК 616.1+612.221

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

Ерсун Т.Сабитов¹, <https://orcid.org/0000-0003-0937-5813>

Алтай А. Дюсупов¹, <http://orcid.org/0000-0003-0875-1020>

Аян С. Абдрахманов²,

Андрей Ю. Орехов¹, <https://orcid.org/0000-0001-7201-1399>

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

² АО «Национальный научный кардиохирургический центр», г. Астана, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. В статье представлен анализ эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии с дефибрилляцией в лечении больных ХСН, рефрактерных к оптимальной медикаментозной терапии.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность СРТ-Д у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы исследования: Проведено ретроспективное исследование медицинских карт больных, госпитализированных в отделение сердечно-сосудистой хирургии Университетского госпиталя Государственного медицинского университета города Семей в период 2016-2017 г, включившее 34 пациентов, которым была имплантирована система СРТ-Д по стандартным показаниям. Оценка эффективности процедуры проводилась на основе анализа данных желудочковой диссинхронии, выявляемой по ЭКГ, ЭХОКГ; определенные как до, так и после процедуры (на 7 сутки). Статистический анализ данных (расчет средних величин, стандартного отклонения, коэффициента корреляции) проводился с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel, SPSS18.0.

Результаты исследований: Средний возраст пациентов составил $64,44 \pm 9,95$ лет, при этом доля мужчин составила 70,5%, женщин 29,5%. Исходно все пациенты имели развернутую стадию ХСН: II функциональный класс составил 26,5%, III ФК 52,9%, IV ФК 20,6%. Все больные имели СН ишемического и неишемического (дилатационная кардиомиопатия) генеза – 88,2% и 11,8% соответственно. Исходно ширина комплекса QRS в среднем равнялась $146,95 \pm 20,54$ мс. После проведения СРТ-Д комплекс QRS составил в среднем $126,24 \pm 12,92$ мс. Средняя фракция выброса левого желудочка была – $32,43 \pm 11,52\%$, динамика в среднем после процедуры составила $37,14 \pm 8,09\%$. В ходе проведения анализа не было выявлено ни одного интраоперационного летального случая. Общая госпитальная летальность составила 2,9% - 1 случай, обусловленный исходно тяжелой декомпенсацией ХСН.

Выводы: Таким образом, проведенный анализ показал положительное влияние СРТ-Д на клинический статус пациентов с СН - уменьшение ФК ХСН у большей части пациентов. Кроме того, выявлена позитивная тенденция в показателях желудочковой диссинхронии после процедуры имплантации СРТ-Д в виде укорочения интервала QRS на 16,1%, что является наиболее важным показателем ее эффективности. Уже на 7 сутки выявлен рост ФВ ЛЖ на 14,5%. Важным фактом является отсутствие перипроцедурных осложнений и высокий уровень ее безопасности.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, ресинхронизирующая терапия, диссинхрония, дефибриллятор.

Abstract

**EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS
OF RESYNCHRONIZING THERAPY IN PATIENTS WITH
CHRONIC HEART FAILURE: RETROSPECTIVE ANALYSIS****Ersyn T. Sabitov**¹, <https://orcid.org/0000-0003-0937-5813>**Altay A. Dyussupov**¹, <http://orcid.org/0000-0003-0875-1020>**Ayan S. Abdrakhmanov**²,**Andrey Yu. Orekhov**¹, <https://orcid.org/0000-0001-7201-1399>¹ Semey State Medical University,
Semey, Republic of Kazakhstan;² JSC "National Scientific Cardiac Surgery Center",
Astana, Republic of Kazakhstan.

Introduction. The article presents an analysis of the effectiveness of cardiac resynchronization therapy with defibrillation in the treatment of patients with CHF, refractory to optimal drug therapy.

Purpose of the study: evaluate the efficacy and safety of CRT-D in patients with chronic heart failure.

Materials and methods of research: A retrospective study was conducted, involving 34 patients who had been implanted with the CRT-D system according to standard indications. Evaluation of the effectiveness of procedures was conducted on the basis of analysis of ventricular dyssynchrony revealed by ECG, echocardiography; both before and after the procedure (on the 7th day). Statistical analysis of the data (calculation of mean values, standard deviation, and correlation coefficient) was carried out using application packages Microsoft Excel, SPSS18.0.

Research results: The study included 34 patients, mean age $64,44 \pm 9,95$ years, while the proportion of men was 70,5%, women 29,5%. Initially, all patients had an advanced stage of CHF: II functional class was 26,5%, III FC 52,9%, IV FC 20,6%. All patients had heart failure of ischemic and non-ischemic (dilated cardiomyopathy) genesis – 88,2% and 11,8% respectively. Initially, the width of the QRS complex averaged $146,95 \pm 20,54$ ms. After the CRT-D, the QRS complex averaged $126,24 \pm 12,92$ ms. The mean fraction of the left ventricular ejection was $32,43 \pm 11,52\%$, the average dynamics after the procedure was $37,14 \pm 8,09\%$. During the analysis, no single intraoperative lethal case was detected. The total hospital mortality was 2.9% - 1 case, due to the initially severe decompensation of CHF.

Conclusions: Thus, the analysis showed a positive effect of CRT-D on the clinical status of patients with HF - a decrease in CHF's FC of the majority of patients. In addition, a positive trend was observed in the rates of ventricular dyssynchrony after CRT-D implantation as a shortening of the QRS interval by 16,1%, which is the most important indicator of its effectiveness. Already on the 7th day revealed the growth of left ventricular ejection fraction of 14,5%. An important fact is the absence of periprocedural complications and a high level of its safety.

Key words: heart failure, resynchronization therapy, dyssynchrony, defibrillator.

Түйіндеме

СОЗЫЛМАЛЫ ЖҮРЕК ЖЕТІСПЕУШІЛІГІ БАР НАУҚАСТАРҒА РЕСИНХРОНДАУШЫ ТЕРАПИЯНЫҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ: РЕТРОСПЕКТИВТІ АНАЛИЗ

Ерсын Т.Сабитов¹, <https://orcid.org/0000-0003-0937-5813>

Алтай А. Дюсупов¹, <http://orcid.org/0000-0003-0875-1020>

Аян С. Абдрахманов²,

Андрей Ю. Орехов¹, <https://orcid.org/0000-0001-7201-1399>

¹ Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті,
Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² «Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы» АҚ,
Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Мақалада оптимальды медикаментозды терапияға рефрактерлі, созылмалы жүрек жетіспеушілігі бар науқастарды емдеудегі дефибриляциямен бірге жүрек ресинхрондаушы терапияның тиімділігінің анализі көрсетілген

Зерттеу мақсаты: созылмалы жүрек жетіспеушілігі бар науқастардағы СРТ-Д-дің қауіпсізділігі мен тиімділігін бағалау.

Зерттеу материалы мен әдістері: зерттеуге 34 пациент кіретін, СРТ-Д-дің стандартты көрсеткіштер бойынша имплантацияланған ретроспективті зерттеу жүргізілген. Процедураның тиімділігі ЭКГ, ЭХОКГ-да табылатын қарыншалық диссинхрония мәліметтері негізінде бағаланған, процедураға дейін және кейін анықталған (7 тәулікте). Оценка эффективности процедуры проводилась на основе анализа данных желудочковой диссинхронии, выявляемой по ЭКГ, ЭХОКГ; определенные как до, так и после процедуры (на 7 сутки). Мәліметтердің статистикалық анализі (орташа шамаларды есептеу, стандартты ауытқу, корреляция коэффициенті) Microsoft Excel, SPSS18.0. қолданбалы программалар пакетімен жасалынған.

Зерттеу нәтижелері: Зерттеуге 34 пациент кірді, орташа жас $64,44 \pm 9,95$ жас болып табылды, оның ішінде ерлердің үлесі 70,5%, ал әйелдер 29,5% құрады. Бастапқыда пациенттерде СЖЖ-нің жайылмалы дәрежелері болды: II ФК 26,5%, III ФК 52,9%, IV ФК 20,6%. Барлық пациенттер жүрек жетіспеушілігінің ишемиялық және ишимиялық емес (дилатационды кардиомиопатия) генезі – сәйкес 88,2% және 11,8%. QRS комплектерінің ені орташа $146,95 \pm 20,54$ мс. СРТ-Д-дан кейін QRS комплексі орташа $126,24 \pm 12,92$ мс. Сол жақ қарыншаның орташа айдау фракциясы – $32,43 \pm 11,52\%$, процедурадан кейінгі динамикада орташа фракция $37,14 \pm 8,09\%$. Анализ жүргізу барысында интраоперациялы летальды жағдайлар болмаған. Жалпы госпитальды летальділік 2,9% - 1 жағдай, ССЖ-нің ауыр декомпенсациясымен сипатталды.

Қорытынды: Қорытынлағанда, өткізілген анализ СРТ-Д-дің ЖЖ-гі бар пациенттердің клиникалық статусына оң әсерін көрсетті – СЖЖ пациенттерінде айдау фракциясының төмендеуі анықталды. СРТ-Д имплантация процедурасынан кейін қарыншалық диссинхрония көрсеткіштерінің, яғни QRS интервалының 16,1% қысқаруының позитивті тенденциясы анықталды, ал ол оның маңызды көрсеткіші болып табылады. 7 тәулікте СҚ АФ-ның 14,5%-ке жоғарлауы анықталды. Және маңызды фактор болып перипроцедуралық асқинулар мен қауіпсіздіктің жоғары дәрежесі болып табылады.

Негізгі сөздер: жүрек жетіспеушілігі, ресинхрондаушы терапия, диссинхрония, дефибриллятор.

Библиографическая ссылка:

Сабитов Е.Т., Дюсупов А.А., Абдрахманов А.С., Орехов А.Ю. Оценка эффективности ресинхронизирующей терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью: ретроспективный анализ // Наука и Здоровье. 2018. 4 (Т.20). С. 22-33.

Sabitov E.T., Dyussupov A.A., Abdrakhmanov A.S., Orekhov A.Yu. Evaluation of the effectiveness of resynchronizing therapy in patients with chronic heart failure: retrospective analysis. *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2018, (Vol.20) 4, pp. 22-33.

Сабитов Е.Т., Дюсупов А.А., Абдрахманов А.С., Орехов А.Ю. Созылмалы жүрек жетіспеушілігі бар науқастарға ресинхрондаушы терапияның тиімділігін бағалау: ретроспективті анализ // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 4 (Т.20). Б. 22-33.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность является глобальной медико-социальной проблемой во всем мире. В развитых странах около 2-3% населения страдают ХСН, при этом распространенность ее среди лиц старше 70 лет составляет уже более 10%. [4]. Кроме того прогноз пациентов остается неблагоприятным: после установления диагноза ХСН 5 и 10-летняя выживаемость пациентов составляет 50% и 10% соответственно.

За последние десятилетия достигнуты большие успехи в менеджменте ХСН за счет увеличения терапевтических возможностей. Так, концепция нейрогуморального дисбаланса, основанная на применении 3 классов препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающегося фермента (иАПФ) или сартаны, бета-блокаторы (ББ) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов), на сегодняшний день является базисной в арсенале практикующих кардиологов [4, 12].

К сожалению, остается большая когорта больных, имеющих тяжелое течение ХСН. В числе наиболее перспективных направлений коррекции сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка, рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), в настоящее время рассматривают сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ) [14]. СРТ — предсердно-синхронизированная стимуляция, которую проводят с помощью имплантации бивентрикулярного электрокардиостимулятора. Особенностью данной процедуры, отличающей ее от

имплантации простого двухкамерного кардиостимулятора, является устранение меж- и внутрижелудочковой диссинхронии за счет функционирования дополнительного левожелудочкового водителя ритма [6]. В результате происходит нормализация фазовой структуры сердечного цикла, заключающаяся в появлении единого синхронного систолического сокращения желудочков, укорочении периода изгнания крови из левого желудочка с одновременным увеличением его эффективности, удлинении времени наполнения левого желудочка [9].

Обязательным условием для выполнения процедуры является наличие диссинхронии миокарда. Диссинхрония, или патологическая электромеханическая временная задержка между сокращениями правого и левого желудочков, выражается на ЭКГ в виде расширения комплекса QRS, имеющего морфологию блокады левой ножки пучка Гиса, и на ЭХОКГ – в виде разницы во времени между началом систолических потоков в аорту и легочный ствол, измеряемых импульсно-волновым доплером [1,4].

С 1994 г, когда впервые был опубликован клинический случай (S. Cazeau et al.), отражающий положительные результаты имплантации кардиостимулятора с использованием четырех электродов (двухкамерная предсердно-желудочковая биоуправляемая стимуляция) у больного с застойной ХСН, имеющего полную блокаду ЛНПГ, было проведено множество исследований по оценке эффективности СРТ/СРТ-Д у больных ХСН [1,17].

Многочисленные многоцентровые рандомизированные исследования (MUSTIC-

SR, PATH-CHF, MIRACLE, COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT и др.), в которых участвовало около 15000 пациентов, доказали эффект СРТ: наблюдалось улучшение функций сердца, повысилась эффективность работы сердца, улучшилось качество жизни, увеличилась продолжительность жизни, произошло снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН, смертности от ХСН и общей смертности [7, 19].

На сегодняшний день известно, что все пациенты с ХСН имеют высокий риск внезапной сердечной смерти (ВСС). Еще в исследовании MERIT-HF (Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure, 1999) было выявлено, что наибольший риск ВСС характерен для II функционального класса (ФК) по NYHA – 64%, однако он также высок и при других ФК – III ФК 59%, IV ФК 33% [13]. Учитывая это, становится очевидным, что дополнительная имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) к СРТ уменьшает риск внезапной аритмической смерти у больных с ХСН [20]. Это положение было отражено и в рекомендациях ESC «Если основной целью имплантации СРТ является влияние на прогноз, то большинство данных свидетельствуют в пользу сердечной ресинхронизирующей терапии с дефибриллятором (СРТ-Д)» [4].

Долгое время СРТ была рекомендована только больным с синусовым ритмом и желудочковой диссинхронией, вследствие чего оставалась большая группа больных ХСН и фибрилляцией предсердий. На сегодня проведено лишь 2 крупных рандомизированных исследования, изучавших эффективность СРТ у больных с фибрилляцией предсердий. Однако субанализ исследования RAFT (Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial, 2010) не выявил преимуществ СРТ-Д перед ИКД в подгруппе больных, имевших персистирующую и постоянную фибрилляцию предсердий [6, 18].

Таким образом, рекомендовать проведение СРТ-Д больным с фибрилляцией предсердий в настоящее время возможно лишь основываясь на мнении экспертов, что и было

отражено в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2016).

Длительное время был дискуссионным вопрос о целесообразности проведения СРТ-Д у больных, имеющих морфологию комплекса QRS, не соответствующей полной блокаде ЛНПГ и продолжительностью ≤ 120 мс. Мета-анализ, опубликованный Rachit M. and al (2014), включал 4 исследования (LESSER-EARTH, RethinQ, The echoCRT study, The NARROW-CRT study), изучавших эффективность имплантации СРТ-Д у больных ХСН III ФК, ФВ ЛЖ менее 35%, и ширину комплекса QRS ≤ 130 (120) мс [16]. В результате было установлено, что СРТ-Д у больных с QRS ≤ 130 (120) мс не снижает сердечно-сосудистую смертность и смертность от декомпенсации ХСН по сравнению с ИКД.

Кроме того, впервые показано, что СРТ-Д было ассоциировано с более высокой общей смертностью по сравнению с ИКД в данной популяции больных. В результате этого, в последних рекомендациях ЕОК (2016) было внесено дополнение «Если пациенту планируется установка СРТ, у него синусовый ритм с длительностью QRS ≥ 130 мс, то установка СРТ-Д обсуждается, если длительность QRS от 130 до 149 мс, и рекомендуется, если длительность QRS ≥ 150 мс. СРТ противопоказана пациентам с продолжительностью комплекса QRS < 130 мс. Класс доказательности III. Уровень А» [4].

Таким образом, можно сделать вывод, что для всех групп пациентов в подавляющем большинстве случаев использование устройств СРТ-Д является более предпочтительным, чем применение СРТ [11, 21].

Учитывая вышеизложенное, а также отсутствие данных об эффективности СРТ-Д в Республике Казахстан, нами проведен ретроспективный анализ эффективности применения ресинхронизирующей терапии у больных ХСН.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность СРТ-Д у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы исследования:

Проведено ретроспективное исследование медицинских карт больных,

госпитализированных в отделение сердечно-сосудистой хирургии Университетского госпиталя Государственного медицинского университета города Семей в период 2016-2017 г, включавшее 34 пациента, которым была имплантирована система СРТ-Д по стандартным показаниям (в соответствии с рекомендациями ЕОК, 2016). Всем пациентам проводилась имплантация СРТ-Д впервые, процедуры реимплантации исключались из анализа.

В исследование включены больные ХСН как ишемического, так и неишемического генеза – больные с постинфарктным кардиосклерозом и ишемической кардиомиопатией, дилатационной кардиомиопатией.

Информированное согласие пациентов в соответствии с дизайном исследования не требовалось.

Во всех случаях определяли наличие традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе (АГ, СД, дислипидемия, курение).

Оценка эффективности процедуры проводилась на основе анализа данных желудочковой диссинхронии, выявляемой по ЭКГ (морфология и ширина комплекса QRS), ЭХОКГ (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), рассчитанная по формуле Teichholz [5], конечный систолический объем (КСО), конечный диастолический объем (КДО)); определенные как до, так и после процедуры (на 7 сутки).

Кроме того, оценивалась стандартная медикаментозная терапия ХСН согласно рекомендациям ЕОК (2016). Процедура имплантации СРТ-Д проводилась под рентгеновским контролем со стандартной методикой позиционирования электродов.

Данная работа является инициативной. Протокол исследования утвержден на кафедре. Разрешение этического комитета не требовалось, так как анализ носил ретроспективный характер и основывался на стационарных картах больных.

Полученные данные обрабатывались с использованием программы SPSS, version 20.0. Рассчитывались общепринятые показатели: средняя арифметическая величина (M), медиана (Me), мода (M0), 95% доверительный интервал (ДИ 95). Вычислялся коэффициент

Стьюдента (t) с целью обоснования достоверности различий исследуемых переменных. Различия между сравниваемыми переменными при $p < 0,05$ считались достоверными.

Результаты исследований:

В исследование включено 24 (70,5%) пациента мужского пола, 10 (29,5%) – женского, средний возраст которых составил $64,44 \pm 9,95$ лет, с максимальным возрастом 85 лет, минимальным 43 лет.

Анализ анамнестических данных показал наличие высокого удельного веса традиционных факторов сердечно-сосудистого риска: артериальная гипертония 94,1%. Реже выявлялись дислипидемия 32,3%, курение 29,4%, сахарный диабет 8,8%. Кроме того, у 8,8% больных имелось острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе. 29,4% больных перенесли в анамнезе процедуры реваскуляризации миокарда, из них у 70% проведено ЧКВ, 30% АКШ/МКШ. При этом 76,5% больных имели инфаркт миокарда в анамнезе.

Исходно все пациенты имели развернутую стадию ХСН: II ФК по Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов (NYHA) составил 26,5%, III ФК 52,9%, IV ФК 20,6%. Все больные имели СН ишемического и неишемического (дилатационная кардиомиопатия) генеза – 88,2% и 11,8% соответственно.

Средняя СКФ, рассчитанная по формуле СКД EPI 2011, составила $65,41 \pm 24,06$ мл/мин/1,73 м². При этом у 50% имелась почечная дисфункция, диагностированная при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².

Нарушения сердечного ритма были представлены пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий – 23,5% больных. Все больные на момент проведения вмешательства получали оптимальную медикаментозную терапию ХСН согласно рекомендациям ESC (2016 г). Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

Уже в ближайший период после имплантации СРТ-Д отмечается статистически значимое улучшение показателей клинико-инструментального статуса больных ХСН (ФК ХСН по NYHA, ширина комплекса QRS, ФВ ЛЖ по ЭХОКГ) (таблица 2).

Таблица 1.

Характеристика больных.

Показатель	Средняя величина, %
Возраст	64,44 ± 9,95
Пол: Муж	70,5
Жен	29,5
ПИКС в анамнезе	29,5
Ишемическая кардиомиопатия	88,2
Дилатационная кардиомиопатия	11,8
ОНМК в анамнезе	8,8
АГ	94,1
СД	8,8
Реваскуляризация в анамнезе:	
ЧКВ в анамнезе	23,5
АКШ/МКШ	5,9
Другая операция на сердце	2,9
Принимаемая терапия:	
Петлевые диуретики	79,4
ИАПФ/Сартаны	44,1
Бета-блокаторы	88,2
АМКР	44,1
Оральные антикоагулянты	11,7
Дигоксин	41,1
Амиодарон	52,9
ДААТ	20,6

Так, выявлено статистически достоверное повышение ФВ ЛЖ к 7 суткам после процедуры и, что более показательно,

изменение ширины комплекса QRS. Однако статистически значимых различий в динамике показателей КСО ЛЖ и КДО ЛЖ не было.

Таблица 2.

Показатели ЭХОКГ и ЭКГ.

Показатель диссинхронии	Min		Max		Среднее		p
	До процедуры	После процедуры	До процедуры	После процедуры	До процедуры	После процедуры	
ФВ ЛЖ	14	22	39	54	32,43 ± 11,52	37,14 ± 8,09	0,95
КСО ЛЖ	92	33	450	170,9	170,9 ± 22,1	161,02 ± 29,7	1,5
КДО ЛЖ	173,2	70	481	323	254,65 ± 27,8	212,94 ± 31,2	6,7
Ширина QRS	140	96	188	108	146,95 ± 20,54	126,24 ± 12,92	0,001

Выявлена положительная динамика в улучшении функционального статуса больных в виде роста толерантности физической нагрузке, выраженная в снижении ФК ХСН: после процедуры ХСН ФК II выявлена у 35,2% больных, ФК III - 58,8%, ФК IV - 5,9%.

Исходно ширина комплекса QRS варьировала от 140 до 188 мс (в среднем была равна 146,95 ± 20,54 мс). После проведения СРТ ширина комплекса QRS уменьшилась на 16,1% и составила в среднем 126,24 ± 12,92 мс. По данным ЭхоКГ фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ),

рассчитанная по формуле Teichholz, варьировала от 14 до 39% (средняя – 32,43 ± 11,52%). После имплантации устройств СРТ-Д ФВ ЛЖ, определенная на 7 сутки после вмешательства, возросла и составила в среднем 37,14 ± 8,09%, таким образом, рост ФВ ЛЖ уже в ближайший период составил 14,5% (рисунок 1).

В исследовании не было выявлено корреляции между наличием фибрилляции предсердий и ответом на ресинхронизирующую терапию в виде укорочения QRS (коэффициент корреляции 0,16).

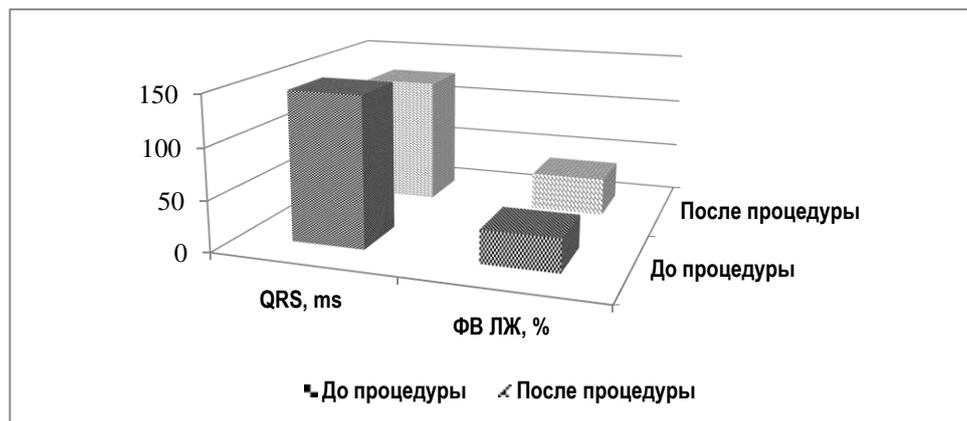


Рисунок 1. Динамика показателей желудочковой диссинхронии до и после имплантации СРТ-Д.

Анализ показал отсутствие прямой и обратной связи между этиологией ХСН (ишемической и неишемической) и ответом на проведенное вмешательство, выраженным в динамике ширины комплекса QRS (коэффициент корреляции составил 0,18).

Всего у 3 больных были выявлены осложнения во время или после имплантации устройств, что составило 14,7%. У 2 пациентов отмечалось нагноение ложа стимулятора, 1 пациента - дислокация электродов, что потребовало реимплантации устройств СРТ-Д. В ходе проведения анализа не было выявлено ни одного интраоперационного летального случая. Общая госпитальная летальность составила 2,9% - 1 случай, обусловленный исходно тяжелой декомпенсацией ХСН.

Обсуждение результатов

В представленном исследовании уже в ближайший период после имплантации СРТ-Д выявлена положительная тенденция, как в улучшении клинического состояния больных, так и результатов инструментальных методов исследования – ЭХОКГ – в виде увеличения ФВ ЛЖ. Кроме того, после проведения процедуры достигнуто уменьшение ширины комплекса QRS в среднем на 16,1%, что является предиктором успеха процедуры согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению ХСН (2016) [4,14].

Сравнение результатов представленного исследования с другими работами, посвященными изучению эффективности СРТ, представляет практический интерес. Так, ретроспективный анализ, выполненный Л.А. Бокерия в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (2012),

включающий 60 пациентов, показал, что на фоне СРТ/СРТ-Д отмечается уменьшение ширины комплекса QRS, которая составила после процедуры 132,0±15,6 мс, увеличение фракции выброса левого желудочка до 42,4±12,2% что закономерно приводило и к улучшению клинического статуса больных [2]. В нашем исследовании также выявлено уменьшение ширины комплекса QRS в среднем до 126,24 ± 12,92 мс. Однако наблюдался меньший рост ФВ ЛЖ, которая составила в среднем 37,14 ± 8,09%, что, вероятно, связано с исходно более низким уровнем ФВ ЛЖ до выполнения процедуры среди наших больных и более тяжелым течением ХСН, а также большим опытом ведения больных с тяжелой ХСН в условиях Кардиоцентра г. Москвы. Интересно, что результаты данного исследования сопоставимы с нашими результатами в плане частоты развития послеоперационных осложнений и отсутствия интраоперационной летальности (15% и 14,7% соответственно).

Согласно полученным данным, имплантация СРТ-Д может иметь сопоставимый клинический эффект и у больных с фибрилляцией предсердий, имеющих признаки диссинхронии миокарда. Эти данные согласуются с результатами проспективного рандомизированного исследования MUSTIC (2004), единственного на сегодняшний день полностью посвященного пациентам с фибрилляцией предсердий и тяжелой ХСН [8]. Так, в ходе РКИ установлено улучшение клинического статуса (определяемого по изменению ФК ХСН и теста 6-минутной ходьбы) у 20% в группе с синусовым ритмом и на 17% в группе с фибрилляцией предсердий, увеличение

фракция выброса левого желудочка увеличилась на 5% и 4% соответственно.

Данный ретроспективный анализ, как и результаты многих проспективных исследований, показал эффективность СРТ-Д в ближайший период после имплантации. Так, в исследовании Michael R. Bristow, M.D., Leslie (2004) [15] и Ilan Goldenberg et al, (2014) [10] было показано, что ресинхронизирующая терапия способствует не только улучшению клинического статуса больных, но и достоверно снижает летальность при дополнительной имплантации дефибриллятора. Однако для оценки прогностической роли имплантации СРТ-Д требуется длительное наблюдение, наше же исследование носило ретроспективный характер.

У данного анализа имеется ряд положительных сторон. Это первое исследование по изучению эффективности и безопасности имплантации СРТ-Д среди пациентов Восточно-Казахстанской области, что позволяет нам понимать закономерности клинического течения ХСН и довольно высокий уровень ее рефрактерных форм среди жителей региона. Это во многом связано с низким уровнем связи между семейными врачами, кардиологами амбулаторного звена и аритмологами.

Однако данное исследование имеет ряд ограничений, и в первую очередь малое количество больных, что не позволяет экстраполировать данные на популяцию пациентов ХСН, имеющих диссинхронию миокарда. Кроме того исследование не является проспективным, что не позволяет нам достоверно изучить преимущества СРТ-Д по сравнению с СРТ в плане снижения летальности при дополнительной имплантации дефибриллятора.

Таким образом, процедура имплантации СРТ-Д является безопасным методом хирургического лечения ХСН, выбора при резистентном течении ХСН на фоне оптимальной медикаментозной терапии и должна быть рекомендована больным II – IV ФК ХСН (NYHA), в качестве вмешательства, достоверно улучшающее прогноз заболевания [9].

Выводы. Проведенный анализ показал положительное влияние СРТ-Д на клинический статус пациентов с СН – выявлено

уменьшение ФК ХСН у большей части пациентов. Кроме того, определена позитивная тенденция показателей желудочковой диссинхронии после процедуры имплантации СРТ-Д в виде укорочения интервала QRS на 16,1%. Уже на 7 сутки выявлен рост ФВ ЛЖ на 14,5%. Важным фактом является высокий уровень ее безопасности.

Конфликт интересов: Коллектив авторов заявляет об отсутствии потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием статьи.

Вклад авторов:

Сабитов Е.Т. – поиск и анализ литературных данных, написание блоков статьи;

Дюсупов А.А. - общее руководство и анализ источников, коррекция выводов исследования;

Абдрахманов А.С. - общее руководство и анализ источников, коррекция выводов исследования;

Орехов А.Ю. - поиск литературных данных, статистическая обработка и написание блоков статьи.

Данное исследование является инициативным, его результаты публикуются впервые.

Финансирование сторонними организациями не осуществлялось.

Литература:

1. *Бокерия О.Л., Коцюева О.Т.* Современное состояние проблемы сердечной ресинхронизирующей терапии // *Анналы аритмологии.* 2013; Т 10. № 4. С. 210-220. DOI:10.15275/annaritmol.2013.4.5.

2. *Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С.* Ретроспективный анализ результатов применения хронической ресинхронизирующей терапии у пациентов с сердечной недостаточностью // *Анналы аритмологии.* 2012. Т 9. № 1. С. 32-36.

3. *Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др.* Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // *Сердечная Недостаточность.* 2017. Т 18. №1. С. 3–40

4. *Ponikowski P., Voors A., D. Anker S., Bueno H., J. S. Coats A., Falk V., Gonzalez-Juanatey J., Harjola V., A. Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., T. Parissis J., Pieske B., P. Riley J., M. C. Rosano G., M. Ruilope L., Ruschitzka F., H. Rutten F., van der*

Meer P. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. 2016 // Российский кардиологический журнал. 2017. № 1. С. 7-81

5. Roberto M. Lang, Michelle Bierig, Richard B. Devereux, Frank A. Flachskampf, Elyse Foster, Patricia A. Pellikka, Michael H. Picard, Mary, J. Roman, James Seward, Jack Shanewise, Scott Solomon, Kirk T. Spencer, Martin St. John Sutton, William Stewart. Рекомендаций по количественной оценке структуры и функции камер сердца. 2012 // Российский кардиологический журнал. 2012 № 3. С 1-27.

6. Anthony S.L. Tang, George A. Wells, Mario Talajic, Malcolm O. Arnold, Robert Sheldon, Stuart Connolly, Stefan H. Hohnloser, Graham Nichol, David H. Birnie, John L. Sapp, Raymond Yee, Jeffrey S. Healey, Jean L. Rouleau. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure // The New England Journal of Medicine. 2010. № 363. pp 2385-2395.

7. Arthur J. Moss, Mary W. Brown, David S. Cannom, James P. Daubert, Mark Estes, Elyse Foster, Henry M. Greenberg and al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial—Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT): Design and Clinical Protocol // Annals of Noninvasive Electrocardiology. 2004. №10 (4). pp. 34-43

8. Erwan Donal, Christophe Leclercq, Cecilia Linde, Jean-Claude Daubert. Effects of cardiac resynchronization therapy on disease progression in chronic heart failure // European Heart Journal. 2006. № 27. pp. 1018–1025

9. Gautam G Lalani, Ulrika Birgersdotter-Green. Cardiac resynchronisation therapy in patients with chronic heart failure // Heart – BMJ. 2015. № 101(13). pp. 1008-1014

10. Ilan Goldenberg, Valentina Kutiyifa, Helmut U. Klein, David S. Cannom, Mary W. Brown, Ariela Dan, James P. Daubert, Mark Estes III, Elyse Foster, Henry Greenberg, and al. Survival with Cardiac-Resynchronization Therapy in Mild Heart Failure // The New England Journal of Medicine. 2014. № 370. pp 1694-1701.

11. John G. Cleland, William T. Abraham, Cecilia Linde, Michael R. Gold, James B. Young, J. Claude Daubert, Lou Sherfese, George A. Wells, Anthony S.L. Tang. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy

on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure // European Heart Journal. 2013. № 34. pp. 3547–3556

12. John J.V. McMurray, Milton Packer, Akshay S. Desai, M.P.H., Jianjian Gong, Martin P. Lefkowitz, Adel R. Rizkala, Jean L. Rouleau, Victor C. Shi, Scott D. Solomon, Karl Swedberg, Michael R. Zile. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in heart failure // The New England Journal of Medicine. 2014. № 371. pp. 993-1004

13. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // Lancet. 1999. № 12. pp. 2001-2007

14. Michele Brignole, Angelo Auricchio, Gonzalo Baron-Esquivias, Pierre Bordachar, Giuseppe Boriani, Ole-A Breithardt, John Cleland and al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy // European Heart Journal. 2013. № 34. pp. 2281–2329

15. Michael R. Bristow, Leslie A. Saxon, John Boehmer, Steven Krueger, David A. Kass, Teresa De Marco, Peter Carson, Lorenzo DiCarlo, David DeMets, Bill G. White, Dale W. DeVries, Arthur M. Feldman. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure // The New England Journal of Medicine. 2004. № 350. pp 2140-2150.

16. Rachit M. Shah, Dhavalkumar Patel, Janos Molnar, Kenneth A. Ellenbogen, Jayanthi N. Koneru. Cardiac-resynchronization therapy in patients with systolic heart failure and QRS interval ≤ 130 ms: insights from a meta-analysis // European Heart Journal. 2015. № 17. pp. 267–273

17. Robert Miller, Jonathan G. Howlett, Derek V. Exner, Patricia Campbell, Andrew Grant, Stephen Wilton. Baseline functional class and therapeutic efficacy of common heart failure interventions: a systematic review and meta-analysis // Canadian Journal of Cardiology. 2015. № 31(6). pp. 792-799.

18. Tang A.S., Wells G.A., Arnold M., Connolly S., Hohnloser S., Nichol G., Rouleau J., Sheldon R., Talajic M. Resynchronization /defibrillation for ambulatory heart failure trial: rationale and trial design // Current Opinion in Cardiology. 2009. № 24(1). pp. 1-8.

19. Wei-Ping Sun, Chun-Lei Li, Jin-Cheng Guo, Li-Xin Zhang, Ran Liu, Hai-Bin Zhang, Ling Zhang. Long-term efficacy of implantable cardiac resynchronization therapy plus defibrillator for primary prevention of sudden cardiac death in patients with mild heart failure: an updated meta-analysis // *Heart Failure Reviews*. 2016. №4. pp. 447-453

20. William T. Abraham, James B. Young, Angel R. León, Stuart Adler, Alan J. Bank, Shelley A. Hall, Randy Lieberman, L. Bing Liem, John B. O'Connell, John S. Schroeder, Kevin R. Wheelan. Effects of Cardiac Resynchronization on Disease Progression in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction, an Indication for an Implantable Cardioverter-Defibrillator, and Mildly Symptomatic Chronic Heart Failure // *Circulation*. 2004. № 110. pp. 2864-2868

21. Wojciech Kosmala, Thomas H. Marwick. Meta-Analysis of effects of optimization of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, exercise capacity, and quality of life in patients with heart failure // *The American Journal of Cardiology*. 2014. № 113 (6). pp. 988-994

References:

1. Bokeriya O.L., Kotsoeva O.T. Sovremennoe sostoyanie problemy serdechnoi resinkhroniziruyushchei terapii [State of the art of cardiac resynchronization therapy]. *Annaly aritmologii* [Annaly aritmologii]. 2013; Vol. 10. № 4. pp. 210-220. <http://arrhythmology.pro/2013-4-210-220> (Дата обращения: 17.05.2018) [In Russian]

2. Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Bazarsadaeva T.S. Retrospektivnyi analiz rezul'tatov primeneniya khronicheskoi resinkhroniziruyushchei terapii u patsientov s serdechnoi nedostatochnost'yu [Retrospective analysis of chronic resynchronization therapy outcomes in patients with cardiac insufficiency]. *Annaly aritmologii* [Annaly aritmologii]. 2012. Vol. 9. № 1. pp. 32-36. <http://arrhythmology.pro/2012-1-032-036> (Дата обращения: 17.05.2018) [in Russian]

3. Mareev V.Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N. i dr. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' (KhSN) [Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF)]. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'* [Russian Heart Failure Journal] 2017. Vol 18. №1. pp. 3-40. [in Russian]

4. Ponikowski P., A. Voors A., D. Anker S., Bueno H., G.F. Cleland J., J.S. Coats A., Falk V., González-Juanatey J., Harjola V., A. Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., T. Parissis J., Pieske B., P. Riley J., M.C. Rosano G., M. Ruilope L., Ruschitzka F., H. Rutten F., van der Meer P. Rekomendatsii ESC po diagnostike i lecheniyu ostroi i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. 2016 [2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2017. № 1. pp. 7-81. [in Russian]

5. Roberto M. Lang, Michelle Bierig, Richard B. Devereux, Frank A. Flachskampf, Elyse Foster, Patricia A. Pellikka, Michael H. Picard, Mary, J. Roman, James Seward, Jack Shanewise, Scott Solomon, Kirk T. Spencer, Martin St. John Sutton, William Stewart. Rekomendatsii po kolichestvennoi otsenke struktury i funktsii kamer serdtsa. 2012 [Recommendations for chamber quantification. ESC]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2012. № 3. pp. 1-27. [in Russian]

6. Anthony S.L. Tang, George A. Wells, Mario Talajic, Malcolm O. Arnold, Robert Sheldon, Stuart Connolly, Stefan H. Hohnloser, Graham Nichol, David H. Birnie, John L. Sapp, Raymond Yee, Jeffrey S. Healey, Jean L. Rouleau. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*. 2010. № 363. pp 2385-2395.

7. Arthur J. Moss, Mary W. Brown, David S. Cannom, James P. Daubert, Mark Estes, Elyse Foster, Henry M. Greenberg and al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial—Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT): Design and Clinical Protocol. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2004. №10 (4). pp. 34-43.

8. Cecilia Linde, William T. Abraham, Michael R. Gold, Martin St. John Sutton, Stefano Ghio, Claude Daubert. Randomized Trial of Cardiac Resynchronization in Middle Symptomatic Heart Failure Patients and in Asymptomatic Patients With Left Ventricular Dysfunction and Previous Heart Failure Symptoms. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008. № 52. pp 1834-1843

9. Erwan Donal, Christophe Leclercq, Cecilia Linde, Jean-Claude Daubert. Effects of cardiac resynchronization therapy on disease

progression in chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2006. № 27. pp. 1018–1025

10. Ilan Goldenberg, Valentina Kutiyfa, Helmut U. Klein, David S. Cannom, Mary W. Brown, Ariela Dan, James P. Daubert, Mark Estes III, Elyse Foster, Henry Greenberg, and al. Survival with Cardiac-Resynchronization Therapy in Mild Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*. 2014. № 370. pp 1694-1701.

11. John G. Cleland, William T. Abraham, Cecilia Linde, Michael R. Gold, James B. Young, J. Claude Daubert, Lou Sherfese, George A. Wells, Anthony S.L. Tang. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *European Heart Journal*. 2013. № 34. pp. 3547–3556.

12. John J.V. McMurray, Milton Packer, Akshay S. Desai, M.P.H., Jianjian Gong, Martin P. Lefkowitz, Adel R. Rizkala, Jean L. Rouleau, Victor C. Shi, Scott D. Solomon, Karl Swedberg, Michael R. Zile. Angiotensin–Nepriylisin Inhibition versus Enalapril in heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2014. № 371. pp. 993-1004.

13. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999. № 12. pp. 2001-2007.

14. Michele Brignole, Angelo Auricchio, Gonzalo Baron-Esquivias, Pierre Bordachar, Giuseppe Boriani, Ole-A Breithardt, John Cleland and al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*. 2013. № 34. pp. 2281–2329

15. Michael R. Bristow, Leslie A. Saxon, John Boehmer, Steven Krueger, David A. Kass, Teresa De Marco, Peter Carson, Lorenzo DiCarlo, David DeMets, Bill G. White, Dale W. DeVries, Arthur M. Feldman. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*. 2004. № 350. pp 2140-2150.

16. Rachit M. Shah, Dhavalkumar Patel, Janos Molnar, Kenneth A. Ellenbogen, Jayanthi N. Koneru. Cardiac-resynchronization therapy in patients with systolic heart failure and QRS interval ≤ 130 ms: insights from a meta-analysis. *European Heart Journal*. 2015. № 17. pp. 267–273.

17. Robert Miller, Jonathan G. Howlett, Derek V. Exner, Patricia Campbell, Andrew Grant, Stephen Wilton. Baseline functional class and therapeutic efficacy of common heart failure interventions: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015. № 31(6). pp. 792-799.

18. Tang A.S., Wells G.A., Arnold M., Connolly S., Hohnloser S., Nichol G., Rouleau J., Sheldon R., Talajic M. Resynchronization/defibrillation for ambulatory heart failure trial: rationale and trial design. *Current Opinion in Cardiology*. 2009. № 24(1). pp. 1-8.

19. Wei-Ping Sun, Chun-Lei Li, Jin-Cheng Guo, Li-Xin Zhang, Ran Liu, Hai-Bin Zhang, Ling Zhang. Long-term efficacy of implantable cardiac resynchronization therapy plus defibrillator for primary prevention of sudden cardiac death in patients with mild heart failure: an updated meta-analysis. *Heart Failure Reviews*. 2016. №4. pp. 447-453

20. William T. Abraham, James B. Young, Angel R. León, Stuart Adler, Alan J. Bank, Shelley A. Hall, Randy Lieberman, L. Bing Liem, John B. O'Connell, John S. Schroeder, Kevin R. Wheelan. Effects of Cardiac Resynchronization on Disease Progression in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction, an Indication for an Implantable Cardioverter-Defibrillator, and Mildly Symptomatic Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2004. № 110. pp. 2864-2868

21. Wojciech Kosmala, Thomas H. Marwick. Meta-Analysis of effects of optimization of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, exercise capacity, and quality of life in patients with heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2014. № 113 (6). pp. 988-994.

Контактная информация:

Орехов Андрей Юрьевич – резидент-кардиолог кафедры интернатуры по терапии Государственного медицинского университета г. Семей, г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 071400, Восточно-Казахстанская область, г. Семей, улица Молодогвардейская 34.

E-mail: orekhov-andrei@list.ru

Телефон: 87774141477

Получена: 5 мая 2018 / Принята: 25 августа 2018 / Опубликовано online: 30 августа 2018

УДК 616.12-008.331.1-08+615.03+613.86+347.965

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ К ЛЕЧЕНИЮ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Ляззат Б. Дюсенова¹,

Людмила М. Пивина¹, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>,

Татьяна И. Белихина²

Казбек Н. Апсаликов³

Талгат Ж. Мулдагалиев³

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

² Центр ядерной медицины и экологии г. Семей,
г. Семей, Республика Казахстан;

³ Научно-исследовательский институт радиационной медицины и экологии,
г. Семей, Республика Казахстан;

Резюме

Введение: медицинское консультирование, направленное на пропаганду здорового образа жизни и поведения, может значительно снизить риски развития и устранить ведущие причины артериальной гипертонии (АГ). Приверженность к лечению существенно возрастает при проведении терапевтического обучения

Цель: оценка эффективности медицинского и психологического консультирования и обучения пациентов с артериальной гипертонией.

Материалы и методы: В течение 2015-2017 гг. в рамках организации школы здоровья для больных АГ было проведено 24 цикла лекций по терапевтическому обучению на базе реабилитационного центра НИИ РМЭ. Исследование включило 403 пациента. Через 3 месяца, 6 месяцев и год проводилось мониторинговое АД, уровня холестерина, ИМТ, приверженности к терапии, уровня тревожности и депрессии. Дизайн исследования: контролируемое клиническое исследование с историческим контролем. Статистическая обработка: IBM SPSS Statistics 20, с определением нормальности распределения изучаемых признаков и оценкой описательных статистик числовых переменных. Качественные переменные представлены в виде абсолютных цифр и их процентов. Оценка различий в группах определена с помощью расчета критерия χ^2 .

Результаты: установлено статистически значимое повышение показателя приверженности к терапии с 5,7 до 13,5%, снижение удельного веса лиц со стабильно высоким АД – с 60,1% до 49,7% через 3 месяца ($p < 0,05$). Удельный вес лиц с гиперхолестеринемией снизился с 58,3 до 47,2% ($p < 0,05$). Физически более активными в течение года наблюдения стали 6,4% пациентов. Симптомы клинически выраженной тревоги, снизились с 10,9% до 6,9%, Признаки субклинически и клинически выраженной депрессии имели четкую тенденцию к снижению ($p < 0,01$). Наблюдалось существенное снижение показателей тревожности на протяжении всего периода исследования ($p < 0,01$).

Заключение: Необходимость широкого внедрения такой технологии лечебно-профилактического вмешательства, как школы здоровья для больных АГ, обусловлена важностью своевременной коррекции и профилактики осложнений АГ на уровне первичного звена здравоохранения.

Ключевые слова: гипертония, школа здоровья, приверженность к лечению, тревога, депрессия.

Abstract

EVALUATION OF THE IMPACT OF MEDICAL AND PSYCHOLOGICAL COUNSELLING ON PATIENT ADHERENCE TO ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT**Lyazzat B. Dyussenova**¹,**Lyudmila M. Pivina**¹, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>,**Tatyana I. Belikhina**²**Kazbek N. Apsalikov**³**Talgat Zh. Muldagaliev**³¹ Semey State Medical University, Kazakhstan, Semey, Republic of Kazakhstan;² Centre of nuclear medicine and oncology, Semey, Republic of Kazakhstan;³ Research Institute for Radiation Medicine and Ecology, Semey, Republic of Kazakhstan.

Introduction: medical counselling promoting healthy lifestyles and behaviour can significantly reduce developmental risk and eliminate the leading causes of hypertension (AH). Adherence to treatment can be enhanced by therapeutic education.

Aim: assessment of the effectiveness of medical and psychological counselling and training of patients with arterial hypertension.

Methods: During the period 2015-2017 24 cycles of lectures on therapeutic training were conducted on the basis of the rehabilitation centre of the SRI RME within the framework of the organization of a school of health for the patients with hypertension. The study included 403 patients. After 3 months, 6 months and one year, blood pressure, cholesterol, BMI, adherence to therapy, anxiety and depression were monitored. Study design: a controlled clinical trial with historical control. Statistical processing: IBM SPSS Statistics 20, with the definition of the normality of the distribution of the studied issues and the evaluation of descriptive statistics of numerical variables. Qualitative variables are represented in the form of absolute figures and their percentages. Evaluation of differences in groups is determined by calculating the χ^2 criterion.

Results: it was shown a statistically significant increase in adherence to therapy from 5,7 to 13,5%, a decrease in the proportion of individuals with a stable high blood pressure - from 60,1% to 49,7% after 3 months ($p < 0,05$). The proportion of people with hypercholesterolemia decreased from 58,3 to 47,2% ($p < 0,05$). Physically, 6,4% of patients became more active during the year of follow-up. Symptoms of clinically expressed anxiety decreased from 10,9% to 6,9%. Signs of subclinical and clinically pronounced depression had a clear tendency to decrease ($p < 0,01$). There was a significant decrease in anxiety rates throughout the study period ($p < 0,01$).

Conclusion: The need for widespread introduction of such a technology of therapeutic and prophylactic intervention as health schools for AH patients is caused by the importance of timely correction and prevention of AH complications at the level of primary health care.

Keywords: *hypertension, school of health, adherence to treatment, anxiety, depression.*

Түйіндеме

ПАЦИЕНТТЕРДІҢ ГИПЕРТЕНЗИЯҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАРМЕН ЕМДЕУГЕ БЕЙІМДІЛІГІНЕ МЕДИЦИНАЛЫҚ-ПСИХОЛОГИЯЛЫҚ КОНСУЛЬТАЦИЯ БЕРУДІҢ ҰҚПАЛЫН БАҒАЛАУ

Ляззат Б. Дүйсенова¹,**Людмила М. Пивина**¹, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>,**Татьяна И. Белихина**²,**Қазбек Н. Әпсалықов**³,**Талғат Ж. Молдағалиев**³¹ Семей қаласының мемлекеттік медицина университеті,

Семей қ., Республика Қазақстан;

² Семей қаласының ядролық медицина және онкология орталығы,

Семей қ., Республика Қазақстан;

³ Радиациялық медицина және экология ғылыми-зерттеу институты,

Семей қ., Республика Қазақстан.

Кіріспе: салауатты өмір салты мен мінез-құлықты насихаттауға бағытталған медициналық консультация беру артериялық гипертонияның (АГ) даму қауіптерін едәуір төмендетіп, сондай-ақ оның жетекші себептерін жоя алады. Емдеуге бейімділік терапиялық оқытуды жүргізу кезінде айтарлықтай артады.

Мақсаты: артериялық гипертониясы бар пациенттерге медициналық және психологиялық консультация берудің және оқытудың тиімділігін бағалау.

Материалдар мен әдістер: 2015-2017 жылдардың ішінде АГ-ға шалдыққан науқастарға арналған денсаулық мектебін ұйымдастыру аясында РМЭ ҒЗИ-дың оңалту орталығы базасында терапиялық оқыту бойынша 24 дәріс циклы өткізілді. Зерттеу 403 пациентті қамтыды. 3 ай, 6 ай және бір жылдан кейін АҚ-ға, холестерин деңгейіне, ДМИ-не, емдеуге бейімділігіне, мазасыздану мен күйзеліс деңгейіне мониторинг жүргізілді. Зерттеу дизайны: тарихи бақылау жүргізілетін бақыланатын клиникалық зерттеу. Статистикалық өңдеу: IBM SPSS Statistics 20, зерттелетін белгілердің бөліну бірқалыптылығы белгіленетін және сандық айнымалылардың сипаттық статистикалары бағаланатын IBM SPSS Statistics 20. Сапалық айнымалылар абсолютті цифрлар мен олардың пайыздары түрінде ұсынылған. Топтардағы айырмашылықтарды бағалау χ^2 критерийін есептеу көмегімен анықталған.

Нәтижелер: 3 айдан кейін емдеуге бейімділік көрсеткішінің статистикалық тұрғыда 5,7-ден 13,5%-ға дейін бірталай жоғарлауы, тұрақты түрде жоғары АҚ-ы бар адамдардың үлес салмағының 60,1%-дан 49,7%-ға дейін төмендеуі белгіленді ($p < 0,05$). Гиперхолестеринемияға шалдыққан адамдардың үлес салмағы 58,3-тен 47,2%-ға дейін төмендеді ($p < 0,05$). Бір жылғы бақылау ішінде пациенттердің 6,4%-ы физикалық тұрғыда анағұрлым белсенді бола түсті. Клиникалық айқын мазасыздану симптомдары 10,9%-дан 6,9%-ға дейін азайды. Субклиникалық және клиникалық айқын күйзеліс белгілері анық төмендеу үрдісіне ие ($p < 0,01$). Бүкіл зерттеу кезеңі бойы мазасыздану көрсеткіштерінің төмендеуі байқалды ($p < 0,01$).

Қорытынды: Емдеу-профилактикалық араласудың АГ-ға шалдыққан науқастарға арналған денсаулық мектебі сияқты технологиясын кеңінен енгізу қажеттілігі денсаулық сақтау саласының бастапқы буын деңгейінде АГ-ны уақытында түзету және асқынуларын алдын алу маңыздылығына негізделген.

Түйін сөздер: гипертензия, денсаулық мектебі, емдеуге бейімділік, мазасыздық, күйзеліс.

Библиографическая ссылка:

Дюсенова Л.Б., Пивина Л.М., Белихина Т.И., Апсаликов К.Н., Мулдағалиев Т.Ж. Оценка влияния медико-психологического консультирования на приверженность пациентов к лечению антигипертензивными препаратами // Наука и здравоохранение. 2018. 4 (Т.20). С. 34-49.

Dyussenova L.B., Pivina L.M., Belikhina T.I., Apsalikov K.N., Muldagaliev T.Zh. Evaluation of the impact of medical and psychological counselling on patient adherence to antihypertensive treatment. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 4, pp. 34-49.

Дюсенова Л.Б., Пивина Л.М., Белихина Т.И., Әпсәліқов Қ.Н., Молдағалиев Т.Ж. Пациенттердің гипертензияға қарсы препараттармен емдеуге бейімділігіне медициналық-психологиялық консультация берудің ықпалын бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 4 (Т.20). Б. 34-49.

Введение

Одной из наиболее актуальных проблем в современной медицине всего мира являются болезни сердечно-сосудистой системы, и в частности, артериальная гипертензия (АГ). В Казахстане АГ страдают от 27 до 35% взрослого населения, а показатель ее распространенности в 2016 году составил 1231,7 на 100 000 населения, причем среди женщин эти показатели стабильно превышают таковые среди мужчин. В Восточно-Казахстанской области распространенность АГ выше среднего республиканского показателя - 1338,0 на 100 000 населения [4].

Известно, что медицинское консультирование, направленное на пропаганду здорового образа жизни и поведения, может значительно снизить риски развития и устранить ведущие причины основных социально значимых заболеваний, к которым относится артериальная гипертензия [37]. В соответствии с рекомендациями Целевой группы по профилактическим услугам в США (U.S. Preventive Services Task Force), вмешательства, связанные с поведенческим консультированием на уровне оказания первичной медико-санитарной помощи, являются важной частью рекомендаций профилактических услуг в клинике [31].

В настоящее время при лечении пациентов, страдающих АГ, одной их успешных технологий является терапевтическое обучение, способное корректировать и минимизировать модифицируемые факторы риска болезней системы кровообращения, к которым, в первую очередь, относятся гиподинамия, стрессы, гиперхолестеринемия, избыточное потребление поваренной соли, избыточный вес, курение и другие вредные привычки [23, 38, 17, 19, 27, 22]. Поэтому мероприятия, направленные на контроль этих

факторов, способны значительно улучшить как физическое, так и психологическое состояние пациентов, снизить количество применяемых антигипертензивных препаратов, что определяет прогноз течения АГ и его осложнений [13, 12]. Эта работа затрудняется в связи с плохой осведомленностью населения о состоянии своего здоровья, правильном образе жизни, низкой приверженностью к лечению, недостаточным контактом со своим лечащим врачом. Поэтому в последние десятилетия во всем мире на уровне оказания первичной медико-социальной помощи активно внедряются школы артериальной гипертензии и других болезней сердечно-сосудистой системы, в задачи которых входит обучение пациентов контролю артериального давления (АД), регулярному применению антигипертензивных препаратов, формированию правильных диетических привычек, активному образу жизни, методам отказа от курения и приема алкоголя [15, 33, 20, 39].

Установлено, что приверженность к лечению существенно возрастает при проведении терапевтического обучения, однако с течением времени положительный эффект такого вмешательства снижается, что вызывает необходимость непрерывного длительного мониторинга и коррекции результатов. Для этого внедряются дополнительные мероприятия, такие как специальные тематические циклы с привлечением специалистов различного профиля – эндокринологов, диетологов, психотерапевтов и т.д., что обеспечивает дифференцированный, индивидуальный подход к лечению пациентов и повышение их мотивации к контролю АГ [6, 7, 8, 9, 10, 21].

Эффективность лечения при артериальной гипертензии широко варьирует у разных

пациентов, она зависят не только от тяжести заболевания, возраста и сопутствующей патологии, усугубляющей течение основного заболевания, но также от социально-экономических факторов (например, грамотности в отношении методов сохранения здоровья), психологического состояния пациентов и их отношения к заболеванию. Тяжесть состояния пациента, страдающего болезнью сердечно-сосудистой системы, зачастую зависит от наличия сопутствующей хронической или остро возникшей депрессии или тревоги, которые отмечаются у приблизительно 20% таких больных. Депрессия снижает приверженность к лекарственной терапии, служит препятствием для изменения поведения и принятия здорового образа жизни, а также повышает риск того, что пациенты откажутся от сердечной реабилитации, что скажется на качестве их жизни, риске госпитализации и смертности. Поэтому выявление пациентов с высоким риском развития депрессии и оказание им качественного медицинского консультирования имеет первостепенное значение в клинической практике [40, 18, 11, 16].

Исследование роли самоконтроля во взаимоотношениях между депрессией и приверженностью к лечению среди пожилых пациентов с гипертонией показало, что самоконтроль частично опосредовал связь между депрессией и приверженностью к лекарственной терапии. Вмешательства, направленные на самоконтроль и снижение депрессии, могут повысить способность пациентов активно принимать лекарства. Более того, медицинские работники должны знать о важности раннего выявления депрессии у пожилых пациентов с гипертонией [35].

Для жителей Восточно-Казахстанской области дополнительным фактором риска развития болезней системы кровообращения является длительное стрессовое воздействие, связанное с проживанием на территориях, подвергшихся радиоактивному загрязнению вследствие испытаний ядерного оружия на Семипалатинском ядерном полигоне. В предыдущих исследованиях было показано, что распространенность АГ среди лиц, подвергшихся радиационному воздействию, превышает показатели среди неэкспонирован-

ного радиацией населения [30, 25], что может быть связано с более высокими уровнями тревожности и депрессии среди этих лиц [26, 29]. В свою очередь, неудовлетворительное психологическое состояние ведет к снижению приверженности этих пациентов к антигипертензивной терапии [24].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности медицинского и психологического консультирования и обучения пациентов с артериальной гипертонией.

Материалы и методы. В течение 2015-2017 гг. нами в рамках организации школы здоровья для больных артериальной гипертонией было проведено 24 цикла лекций по терапевтическому обучению пациентов с артериальной гипертонией. Обучение осуществлялось на базе Реабилитационного Центра НИИ радиационной медицины и экологии. Каждый цикл включал в себя следующие лекции:

- по формированию знаний о природе, факторах риска АГ, ее течении и возможных осложнениях, правилах измерения и мониторинга АД, методах медикаментозного лечения и необходимости следовать рекомендациям лечащего врача;
- о методах контроля веса, правилах здорового сбалансированного питания, гликемической нагрузке продуктов питания, роли микроэлементов, антиоксидантов и витаминов в профилактике и лечении АГ;
- о технике управления стрессом, позитивном мышлении и устранении психотравмирующих факторов, методах медитации
- о правилах ведения активного образа жизни, физических упражнениях, способствующих снижению АД.

Слушателями лекций были пациенты, страдающие АГ, проживающие в районах Восточно-Казахстанской области, подвергшихся радиационному воздействию в диапазоне эффективных эквивалентных доз 50-250 и более мЗв, что подтверждалось наличием «полигонного удостоверения» и присутствием информации о пациенте и его эффективной эквивалентной дозе облучения в Государственном научном автоматизированном медицинском регистре населения, подвергшегося радиационному воздействию. Всего из 657 пациентов с АГ, находившихся за

время проведения исследования на реабилитации в НИИ радиационной медицины и экологии, 403 (61,4%) согласились принять участие в программе обучения. В группу входили 10-12 пациентов для возможности осуществления индивидуального интерактивного подхода.

Перед началом курса обучения определялся уровень знаний пациентов о критериях нормального АД и холестерина крови, о факторах риска АГ, о соблюдении правил здорового питания и активного образа жизни, курении, регулярности применения назначенных врачом антигипертензивных препаратов; выяснялся уровень образования, проводилось определение индекса массы тела (ИМТ), который распределялся на три категории: <25 (нормальный вес), 25-29.9 (избыточный вес) и ≥ 30 (ожирение, в соответствии с ICD-10: E66). Измерение АД проводили по стандартной методике. Физически неактивными считали лиц, ведущих сидячий образ жизни более 5 часов в день.

Оценка приверженности больных артериальной гипертензией к терапии проводилась с помощью опросника по приверженности к лечению артериальной гипертензии (Morisky Medication Adherence Scale-4, MMAS-4), согласно которой комплаентными считаются больные, набравшие 4 балла, недостаточно приверженными – 3 балла, а больные, набравшие 2 балла и менее, считаются неприверженными [32].

Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale Zigmond A.S., Snaith R.P.) разработана для первичного выявления и оценки тяжести как депрессии (HADS-D), так и тревоги (HADS-A) в условиях общемедицинской практики. Максимально по каждой из шкал можно набрать по 21 баллу. Количество баллов ≤ 7 соответствует норме (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии); от 8 до 10 баллов - пограничная ситуация или субклинически выраженная тревога / депрессия; от 11 до 21 - клинически выраженная тревога/депрессия [34].

Тест на тревожность Спилберга (State-Trait Anxiety Inventory - STAI) является надежным и информативным способом самооценки уровня ситуационной тревожности в данный момент

(реактивная тревожность как состояние) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека). Методика, разработанная Спилбергом Ч.Д., была адаптирована в русском переводе Ханиным Ю.Л. Показатель очень высокой тревожности соответствует 3,5-4, баллов, высокой тревожности – 3,0-3,4 баллов, средней степени – 2,0-2,9 баллов, низкой степени – 1,5-1,9 баллов, при показателе ниже 1,4 баллов можно судить об очень низкой тревожности [36].

В дальнейшем мониторинг приверженности обученных пациентов правильному образу жизни, питания и лечения проводился с использованием телефонной связи или по интернету каждый месяц. Через 3 месяца, 6 месяцев и год после прохождения обучения пациенты были приглашены для мониторинга АД, уровня холестерина, ИМТ, приверженности к терапии, уровня тревожности и депрессии. Всего из 403 пациентов, прошедших обучение, согласились принять участие в полном мониторинге его эффективности 288 человек (71,5%). Причинами отказа в продолжении исследования служили занятость на работе, удаленность проживания (сельская местность) и отсутствие мотивации.

Исследование получило одобрение Этического Комитета Государственного медицинского университета г. Семей, протокол № 4 от 14.10.2015 г. У каждого участника было получено информированное согласие на включение в исследование, затем пациенты были информированы о целях, методах исследования, пользе, которую они могут получить от участия в исследовании, конфиденциальности данных. До начала исследования все исследователи прошли тренинг о методах интервьюирования и осмотра пациентов. Интервьюирование участников исследования проводилось методом "face-to-face".

Для определения суммарного коронарного риска нами была выбрана компьютерная программа HeartScore® - калькулятор риска коронарных эпизодов, электронный аналог бумажной версии Европейской шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Программа представляет собой уникальный интерактивный инструмент прогнозирования риска смерти от БСК и ее коррекции

Дизайн исследования: контролируемое клиническое исследование с историческим контролем. Статистическая обработка: IBM SPSS Statistics 20, с определением нормальности распределения изучаемых признаков и оценкой описательных статистик числовых переменных. Качественные переменные представлены в виде абсолютных цифр и их процентов. Оценка различий в группах определена с помощью расчета критерия χ^2 .

Результаты

Большинство обследованных лиц во всех исследуемых районах было представлено лицами женского пола (70,5% и 74,6% в группе исследования до обучения и после обучения соответственно), что соответствовало демографической структуре населения Казахстана указанной возрастной страты (Демографический ежегодник 2017). Возраст участников исследования находился в диапазоне от 34 до 66 лет, распределение их по возрастным стратам было одинаковым в группах исследования до и после обучения. Средний возраст лиц группы исследования до обучения составил 57,6 лет, через год после обучения - 57,8 лет. 85,1% пациентов основной

группы подверглись облучению в дозе до 60 сЗв. Подавляющее большинство лиц, включенных в группы исследования, проживали в данной местности с рождения (80,2%), так же, как и их родители, что позволяет определить их принадлежность к группам радиационного риска или к группе контроля. Оценка эффективности проведенного цикла терапевтического обучения была проведена на группе из 288 пациентов с АГ, что составило 71,4% от числа больных, первоначально включенных в исследование. Женщины демонстрировали более высокий уровень отклика к участию в полном курсе профилактического вмешательства, чем мужчины (74,6% и 25,4% соответственно). Также на желании участвовать в исследовании до конца сказался уровень образования. Так, максимальное число участников, выбывших из исследования, пришлось на лиц со школьным образованием, их удельный вес снизился на 10,5%, в то время как процент лиц с высшим образованием повысился на 7,4%. Степень артериальной гипертензии не повлияла на структуру лиц, принявших участие в исследовании до последнего скрининга (таблица 1).

Таблица 1.

Характеристика пациентов с АГ, вошедших в группу исследования

Характеристики		Исследуемая группа до обучения (n=403)		Исследуемая группа через год после обучения (n=288)	
		n	%	n	%
Пол	Женский	284	70,5	215	74,6
	Мужской	119	29,5	73	25,4
Возраст	<39	3	0,7	3	1,04
	40-59	209	51,9	142	49,3
	60+	191	47,4	143	49,6
Образование	Школьное	161	40,0	88	30,5
	Среднее специальное	135	33,5	102	35,4
	Высшее	107	26,6	98	34,02
Дозовые группы (мЗв)	< 20	170	42,2	123	42,7
	20-59	173	42,9	120	41,6
	60-185	58	14,4	44	15,3
	186≥	2	0,4	1	0,35
Степень АГ	1	39	9,7	37	12,8
	2	307	76,2	216	75,0
	3	57	14,7	35	12,2

Таблица 2.

Показатели оценки эффективности терапевтического обучения в школе здоровья для больных АГ.

Показатели	Группа до обучения (n=403)		Через 3 месяца (n=288)		Через 6 месяцев (n=288)		Через 1 год (n=288)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Динамика снижения АД	158	39,2	145	50,3**	159	55,2**	138	47,9*
ИМТ	245	60,1	143	49,7**	129	44,8**	150	52,3*
	86	21,3	53	18,4	54	18,75	55	19,1
	99	24,6	89	30,9	96	33,3	100	34,7
	218	54,1	146	50,7	138	47,9	133	46,1*
Общий холестерин	168	41,7	137	47,6	142	49,3	152	52,8*
	235	58,3	151	52,4	146	50,7	136	47,2*
Курение	318	78,9	136	82,0	140	83,4	139	83,0
	85	21,1	52	18,0	48	16,6*	49	17,0*
Физическая активность	176	43,6	143	49,6	148	51,3*	144	50,0*
MMAS-4	227	56,4	142	50,4	140	49,7	144	50,0
	23	5,71	27	9,4**	34	11,8**	39	13,5**
	68	16,87	88	30,6**	86	29,9**	85	29,5**
	312	77,42	173	60,0**	168	58,3**	164	56,9**
HADS-A	173	42,9	135	46,8	141	48,9*	152	52,7*
	186	46,2	128	44,4	125	43,4*	116	40,2*
	44	10,9	25	8,7	22	7,6*	20	6,9*
HADS-D	189	46,9	162	56,3*	174	60,4**	181	62,8**
	127	31,5	78	27,1*	69	23,9**	63	21,8**
	87	21,6	48	16,6*	45	15,6**	44	15,2**
STAI -Situational	8	2,0	10	3,5**	11	3,8**	11	3,8**
	112	27,8	127	44,1**	121	42,0**	116	40,3**
	259	64,3	146	50,7**	144	50,0**	148	51,4**
	12	3,0	7	2,4	6	2,1*	7	2,4
	12	3,0	8	2,8	6	2,1*	6	2,1*
	4	1,0	4	1,4	5	1,7*	8	2,8**
STAI -Personal	46	11,4	103	35,8**	116	40,2**	124	43,1**
	275	68,2	160	55,5*	148	51,4**	140	48,6**
	73	18,1	21	7,2**	19	6,6**	16	5,6**
	5	1,2	0	0	0	0	0	0

MMAS-4- Morisky Medication Adherence Scale-4; HADS- The hospital Anxiety and Depression; STAI- State-Trait Anxiety Inventory; * - p<0,05; ** - p<0,01

В таблице 2 представлены результаты оценки эффективности обучения в школе здоровья для больных АГ через 3, 6 месяцев и 1 год после обучения. Наблюдалось статистически значимое повышение показателя приверженности к медикаментозной терапии на всем протяжении мониторинга с 5,7 до 13,5%, удельный вес лиц, неприверженных к лечению при этом снизился в течение года с 77,42% до 56,9% ($p < 0,01$), что привело к снижению удельного веса лиц, у которых не удавалось добиться стойкого снижения артериального давления – с 60,1% до обучения до 49,7% через 3 месяца ($p < 0,05$). В дальнейшем этот показатель несколько увеличился (52,3% через год после обучения), однако при этом сохранялись статистически значимые различия с первоначальным показателем ($p < 0,05$). В отношении снижения ИМТ отмечалось небольшое, но статистически значимое снижение числа лиц с выраженным ожирением (54,1% до начала обучения; 46,1% через год наблюдения, $p < 0,05$). Удельный вес пациентов с АГ, страдающих гиперхолестеринемией, также снизился с 58,3 до 47,2% ($p < 0,05$). Через 6 месяцев наблюдения процент курящих больных снизился с 21,1 до 16,6, однако через год от начала обучения их число снова увеличилось до 17% ($p < 0,05$). Физически более активными в течение года наблюдения стали 6,4%

пациентов. Наиболее выраженной оказалась положительная динамика показателей, характеризующих психологический статус изучаемых пациентов с АГ. Так, симптомы клинически выраженной тревоги, согласно результатам опроса по шкале HADS-A, были определены только у 6,9% лиц в сравнении с исходными 10,9%, а субклинически выраженной тревоги – у 40,2%, тогда как до обучения они отмечались у 46,2% ($p < 0,05$; $p < 0,05$ соответственно). Признаки субклинически и клинически выраженной депрессии имели еще более четкую тенденцию к снижению (уже через 6 месяцев отмечались статистически значимое снижение этих показателей со стабилизацией их к концу года наблюдения ($p < 0,01$; $p < 0,01$ соответственно)). Как в отношении ситуационной, так и личностной тревожности также наблюдалось существенное снижение показателей уже через три месяца, которое оставалось статистически значимым на протяжении всего периода исследования ($p < 0,01$).

Абсолютные цифры АД в динамике имели тенденцию к снижению, причем уже через 6 месяцев показатели имели статистически значимые различия, к концу исследования наблюдалось их некоторое повышение, однако различия с исходными показателями сохраняли статистическую значимость ($p < 0,05$) (таблица 3).

Таблица 3.

Динамика показателей АД у пациентов с АГ исходно и через 3,6 месяцев и 1 год после обучения.

Показатель	До обучения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 1 год
САД (М±м, мм.рт.ст)	156,6±4,6	149,3±6,5	145,4±5,1*	146,1±5,6*
ДАД (М±м, мм.рт.ст)	96,7±6,7	92,8±5,8	88,3±5,7*	90±5,4*

* - $p < 0,05$

Динамику снижения риска развития коронарных осложнений у пациентов за период обучения и наблюдения проводили с помощью компьютерной программы HeartScore®. Расчет показателя 10-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений проводили на основании величины систолического АД, уровня общего холестерина, фактора курения, пола и

возраста пациента. В отношении вклада указанных факторов в риск развития БСК программа HeartScore® предлагает следующее распределение: систолическое АД – 31%, гиперхолестеринемия – 33%, курение – 36%. В соответствии с рисунком 1, динамика показателя за период исследования характеризует в целом достаточно высокую эффективность проводимых нами лечебно-

профилактических мероприятий, направленных на устранение факторов риска и повышение приверженности к лечению пациентов с АГ. Если до обучения 18,5% пациентов имели высокий риск коронарных осложнений, то к концу исследования благодаря снижению факторов риска он отмечался лишь у 9,1% больных. Такая же

тенденция наблюдалась в отношении умеренно высокого риска (55,7% больных до начала вмешательства; 23,4 через год обучения и мониторингования). Таким образом, к концу исследования в изучаемой группе наблюдалось благоприятное перераспределение групп риска коронарных осложнений.

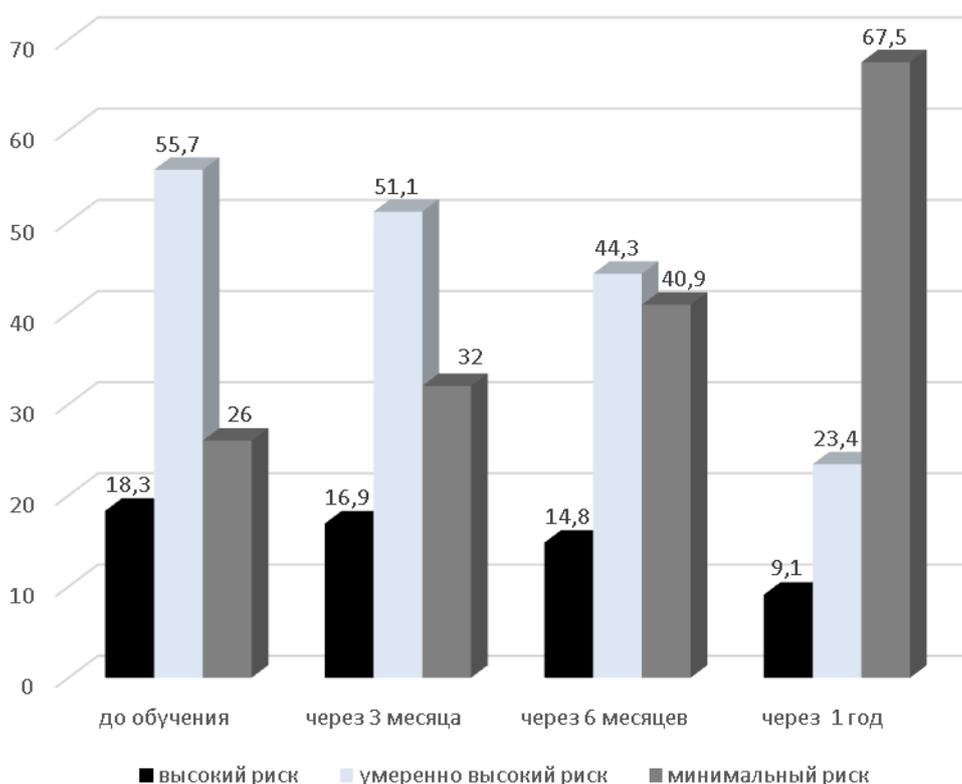


Рисунок 1. Динамика коронарного риска в соответствии со шкалой SCORE.

Обсуждение

Результаты проведенного нами исследования демонстрируют достаточно высокую эффективность проводимого нами профилактического терапевтического обучения среди пациентов с АГ, проживающих в условиях экологического неблагополучия. В течение периода исследования нами было установлено статистически значимое снижение показателей систолического и диастолического АД, общего холестерина, удельного веса пациентов, имеющих признаки клинически выраженной тревоги и депрессии, ситуационной и личностной тревожности, лиц, страдающих ожирением. Основной нашей задачей служило повышение уровня приверженности наших пациентов к

медикаментозному лечению. Повышение удельного веса пациентов с высокой приверженностью к лечению было связано со снижением процента лиц, у которых не удавалось достичь нормализации цифр артериального давления.

Для нас представляло значительный интерес сравнить результаты нашего исследования с имеющимися в литературе данными аналогичных исследований.

В систематическом обзоре доказательств эффективности вмешательств поведенческого консультирования для профилактики болезней системы кровообращения, включившем 57 рандомизированных клинических исследований по оценке мероприятий по обучению правилам рационального питания,

повышения физической активности у лиц, страдающих АГ, показано снижение показателей заболеваемости на протяжении 10 лет, однако эти вмешательства не повлияли на показатели смертности от болезней системы кровообращения. Результаты только одного исследования, проведенного среди шведских мужчин с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, указывали, что поведенческое консультирование в сочетании с мониторингом приема лекарств снижало возраст манифестации болезней системы кровообращения на 6,6 года по сравнению с лицами, не имевшими такого консультирования (относительный риск 0,71 [95% ДИ, 0,51-0,99]). При этом комбинированное консультирование привело к существенному снижению показателей общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, артериального давления, уровня глюкозы натощак, заболеваемости диабетом и индекса массы тела. В целом, через 12-24 месяца, поведенческое консультирование, снижало общий холестерин в среднем на 4,48 мг/дл (95% ДИ 6,36 - 2,59), холестерина ЛПНП на 3,43 мг/дл (95% ДИ 5,37-1,49), систолическое артериальное давление на 2,03 мм рт. ст. (95% ДИ 2,91-1,15), диастолическое артериальное давление на 1,38 мм рт.ст. (95% ДИ 1,92-0,84). Наблюдалось статистически значимое улучшение физической активности. Результаты обзора позволяют судить о том, что поведенческие консультации по здоровому питанию и физической активности у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний привели к долговременному улучшению в отношении здоровья [28].

Несмотря на тесную связь депрессии с патологией системы кровообращения, до сих пор вопрос о скрининге в отношении депрессии остается дискуссионным. Исследование DEPSCREEN-INFO показало, что у пациентов с артериальной гипертензией, у которых берут обратную связь и дают рекомендации по лечению в дополнение к скринингу, уровень депрессии, как правило, снижается в течение шести месяцев после скрининга, при этом повышается качество жизни и снижаются расходы, связанные с лечением [11].

По мнению Наумовой М.А. с соавторами (2006), групповой метод обучения имеет ряд преимуществ по сравнению с индивидуальным, поскольку он дает возможность одновременного обучения достаточно большого количества больных, при этом они имеют возможность общаться между собой, обмениваться своим опытом лечения, демонстрировать положительные эффекты лечения на примере отдельных пациентов группе в целом. Участие в таком терапевтическом групповом обучении приводит к росту мотивации к лечению, ведению здорового образа жизни, снижению тревожности и депрессии. Высокая информированность больных о своем заболевании, принципах лечения, необходимости рационального питания и физической активности, диспансерного наблюдения позволяют значительно повысить качество жизни людей, предотвратить осложнения заболевания, уменьшить экономические потери государства, связанные с затратами на медикаментозное лечение [3]. Немедикаментозная коррекция факторов риска является эффективным способом контроля АГ. Высокая эффективность обучающей программы школ здоровья позволяет рекомендовать ее для широкого применения у больных с АГ [5]. Достижение целевых цифр АД или существенное снижение показателей АД по отношению к исходным ведет к снижению риска коронарных осложнений и уровня среднего значения 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых событий, определяемого по шкале SCORE [1].

В исследовании казахстанских ученых, проведенных в 2014 году, было показано, что артериальная гипертензия характеризуется снижением показателей качества жизни согласно опросу пациентов с использованием шкалы SF-36, причем имеется прямая корреляция между степенью АГ и падением качества жизни. Проведение образовательной программы для больных АГ в рамках Школы здоровья дает возможность существенно улучшить показатели качества жизни, по крайней мере, на срок до 6 месяцев после ее завершения [2]. Анализ литературных данных свидетельствует о высокой сопоставимости

результатов нашего исследования с исследованиями как отечественных, так и российских и зарубежных исследований.

Заключение

Необходимость широкого внедрения такой технологии лечебно-профилактического вмешательства, как школы здоровья для больных АГ, обусловлена важностью своевременной коррекции и профилактики осложнений АГ на уровне первичного звена здравоохранения, поскольку именно терапевты и врачи общей практики первыми сталкиваются с вопросами диагностики лечения этого заболевания. Проведение терапевтического обучения позволяет помимо непосредственно снижения цифр артериального давления значительно повысить приверженность пациента к медикаментозному лечению, установить доверительные отношения и хороший контакт с лечащим врачом, снизить уровень тревожности и депрессии у пациента, а также способствует обоснованному выбору рационального пути расходования финансовых ресурсов.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов

Вклад авторов:

Пивина Л.М. - корреспондирующий автор,

Белихина Т.И. - разработка концепции исследования,

Дюсенова Л.Б. - поиск и отбор статей для включения в обзор.

Результаты данного исследования публикуются впервые

Данное исследование является инициативным.

Финансирование сторонними организациями не осуществлялось.

Литература:

1. *Аникин В.В., Пушкарева О.В.* Динамика суммарного коронарного риска у больных артериальной гипертензией, работающих на крупном промышленном предприятии, на фоне внедрения современных профилактических технологий // *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"*. 2017. № 4. С. 77-82.

2. *Ли В.В.* Качество жизни больных артериальной гипертензией и его динамика при проведении образовательной программы // *Наука и здравоохранение*. 2014. №1. С. 31-34.

3. *Наумова М.А., Меньшикова Л.И., Потехина Н.Н., Бельская Л.В.* Опыт работы школы артериальной гипертензии в поликлинике // *Экология человека*. 2006. №2. С. 58-60

4. Статистический сборник «Здоровье населения РК и деятельность организаций здравоохранения в 2016 году». Астана: 2017 г. 356 с.

5. *Шупина М.И.* Динамика сердечно-сосудистых факторов риска и качества жизни пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией как результат профилактического консультирования в первичном звене здравоохранения // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2009. №4. С. 25-32.

6. *American Academy of Family Physicians. Summary of Recommendations for Clinical Preventive Services.* Leawood, KS: American Academy of Family Physicians; 2014. [22 July 2014]. Accessed at http://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/patient_care/clinical_recommendations/cps-recommendations.pdf

7. *American College of Physicians. ACP Clinical Practice Guidelines.* Washington, DC: American College of Physicians; 2014. [22 July 2014]. Accessed at http://www.acponline.org/clinical_information/guidelines/guidelines/

8. *Artinian N.T., Fletcher G.F., Mozaffarian D. et al.* Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. 2010. №122(4). P.406–441.

9. *Ayala C., Neff L.J., Croft J.B.* Prevalence of self-reported high blood pressure awareness, advice received from health professionals, and actions taken to reduce high blood pressure among US adults—Healthstyles 2002 // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005. №7(9). P.513–519.

10. *Barnes P.M., Schoenborn C.A.* Trends in adults receiving a recommendation for exercise or other physical activity from a physician or other health professional // *NCHS Data Brief*. 2012. №86. P.1–8

11. *Brettschneider C., Kohlmann S., Gierk B., Löwe B., König H.H.* Depression screening with patient-targeted feedback in cardiology: The cost-

effectiveness of DEPScreen-INFO // PLoS One. 2017. №12 (8). e0181021.

12. *Carroll M.D., Kit B., Lacher D.* Total and high-density lipoprotein cholesterol in adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-2010 // NCHS Data Brief. 2012. №92. P.1–8.

13. *Centers for Disease Control and Prevention.* Million hearts: strategies to reduce the prevalence of leading cardiovascular disease risk factors--United States, 2011 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011 №60(36). P.1248–1251.

14. *Centers for Disease Control and Prevention.* Vital signs: avoidable deaths from heart disease, stroke, and hypertensive disease - United States, 2001-2010 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013. №62(35). P.721–727.

15. *Centers for Disease Control and Prevention.* Vital signs: prevalence, treatment, and control of high levels of low-density lipoprotein cholesterol--United States, 1999-2002 and 2005-2008 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011.60(4). P.109–114.

16. *Chen S., Conwell Y., Xue J., Li L.W., Tang W., Bogner H.R., Dong H.* Protocol of an ongoing randomized controlled trial of care management for comorbid depression and hypertension: the Chinese Older Adult Collaborations in Health (COACH) study // BMC Geriatr. 2018. №18 (1). P.124.

17. *D'Agostino R.B. Sr, Vasan R.S., Pencina M.J.* General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study // Circulation. 2008.117(6). P.743–53.

18. *Gentil L., Vasiliadis H.M., Préville M., Berbiche D.* Impact of Mental Disorders on the Association Between Adherence to Antihypertensive Agents and All-Cause Healthcare Costs // J Clin Hypertens (Greenwich). 2017. Vol.19 (1). P.75-81.

19. *Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J.* Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011. №42(2). P.517–584.

20. *Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D.* 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J Am Coll Cardiol. 2014. №63(25 Pt B). P.2960–2984.

21. *Flocke S.A., Clark A., Schlessman K.* Exercise, diet, and weight loss advice in the family medicine outpatient setting // Fam Med. 2005.37(6).P.415–421.

22. *Ford E.S., Bergmann M.M., Boeing H.* Healthy lifestyle behaviors and all-cause mortality among adults in the United States // Prev Med. 2012. №55(1). P.23–27.

23. *Haskell W.L., Lee I.M., Pate R.R.* Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association // Med Sci Sports Exerc. 2007. №39(8). P.1423–1434.

24. *Hennein R., Hwang S.J., Au R., Levy D., Muntner P., Fox C.S., Ma J.* Barriers to medication adherence and links to cardiovascular disease risk factor control: the Framingham Heart Study // Intern Med J. 2018. Vol.48(4). P.414-421.

25. *Hirabayashi K., Kawano N., Ohtaki M., Harada Y., Harada H., Muldagaliyev T., Apsalikov K., Hoshi M.* Health status of radiation exposed residents living near the Semipalatinsk Nuclear Test Site based on health assessment by interview // Hiroshima J Med Sci. 2008. Vol.57(1). P.27-35.

26. *Jacob L., Kostev K.* Persistence with antihypertensive drugs in patients with depression in Germany // Int J Clin Pharmacol Ther. 2018. Vol.56(4). P.162-168.

27. *Kuklina E.V., Carroll M.D., Shaw K.M.* Trends in high LDL cholesterol, cholesterol-lowering medication use, and dietary saturated-fat intake: United States, 1976-2010 // NCHS Data Brief. 2013. №117. P.1–8.

28. *Lin J.S., O'Connor E.A., Evans C.V., Senger C.A., Rowland M.G., Groom H.C.* Behavioral Counseling to Promote a Healthy Lifestyle for Cardiovascular Disease Prevention in Persons With Cardiovascular Risk Factors: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet] /Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2014. Report No.: 13-05179-EF

29. *Loganovsky K.N., Vasilenko Z.L.* Depression and ionizing radiation // Probl Radiac Med Radiobiol. 2013. №18. P.200-219.

30. *Markabayeva A., Bauer S., Pivina L., Bjørklund G., Chirumbolo S., Kerimkulova A., Semenova Y., Belikhina T.* Increased prevalence of essential hypertension in areas previously exposed

to fallout due to nuclear weapons testing at the Semipalatinsk Test Site, Kazakhstan // *Environ Res.* 2018. №167:129-135.

31. McNellis R.J., Ory M.G., Lin J.S., O'Connor E.A. Standards of Evidence for Behavioral Counseling Recommendations // *Am J Prev Med.* 2015 Sep. №49(3 Suppl 2):S150-7.

32. Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008. №10(5). P. 348–354.

33. Nettleton J.A., Polak J.F., Tracy R. Dietary patterns and incident cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Am J Clin Nutr.* 2009. №90(3). P.647–654.

34. Snaith R.P., Zigmond A.S. The hospital anxiety and depression scale // *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986. № 292(6516). P. 344.

35. Son Y.J., Won M.H. Depression and medication adherence among older Korean patients with hypertension: Mediating role of self-efficacy. // *Int J Nurs Pract.* 2017. № 23(3).

36. Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R., Vagg P.R., & Jacobs G.A. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press. 1983

37. Tanaka K., Shigematsu R., Henwood T., Sasai H. Exercise, diet, and weight loss // *J Phys Fitness Sports Med.* 2012. № 1(3). P. 457-465.

38. U.S. Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2008.

39. U.S. Department of Health and Human Services. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2014. [22 July 2014]. Healthy People 2020. Accessed at <http://www.healthypeople.gov/2020/topicsobjectives2020/>

40. U.S. Preventive Services Task Force. Procedure Manual. Rockville, MD: U.S. Preventive Services Task Force; 2011. [22 July 2014]. Accessed at <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/methods/proceduremanual.htm>.

References:

1. Anikin V.V., Pushkareva O.V. Dinamika summarnogo koronarnogo riska u bol'nykh arterial'noi gipertoniei, rabotayushhikh na krupnom promyshlennom predpriyatii, na fone

vnedreniya sovremennykh profilakticheskikh tekhnologii [Dynamics of total coronary risk in patients with arterial hypertension, working at a large industrial enterprise, on the background of the introduction of modern preventive technologies]. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"* [Kursk Scientific and Practical Bulletin "The Man and His Health"] 2017. № 4. pp. 77-82. [in Russian]

2. Li V.V. Kachestvo zhizni bol'nykh arterial'noi gipertoniei i ego dinamika pri provedenii obrazovatel'noi programmy [Quality of life of patients with the arterial hypertension and its dynamics when carrying out the educational program]. *Nauka i zdavookhranenie* [Science & Healthcare]. 2014. №1. pp. 31-34. [in Russian]

3. Naumova M.A., Men'shikova L.I., Potehina N.N., Bel'skaja L.V. Opyt raboty shkoly arterial'noi gipertonii v poliklinike [Experience of the school of arterial hypertension in the polyclinic]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2006. №2. pp. 58-60 [in Russian]

4. Statisticheskii sbornik «Zdorov'e naseleniya RK i deyatel'nost' organizatsii zdavookhraneniya v 2016 godu» [Statistical handbook "Health of the Population of Kazakhstan and the activities of public health organizations in 2016"]. Astana: 2017 g. 356 p. [in Russian]

5. Shupina M.I. Dinamika serdechno-sosudistykh faktorov riska i kachestva zhizni patsientov molodogo vozrasta s arterial'noi gipertoniei kak rezul'tat profilakticheskogo konsul'tirovaniya v pervichnom zvene zdavookhraneniya [Dynamics of cardiovascular risk factors and quality of life of young patients with arterial hypertension as a result of preventive counseling in primary health care]. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii* [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]. 2009. №4. pp. 25-32. [in Russian]

6. American Academy of Family Physicians. *Summary of Recommendations for Clinical Preventive Services*. Leawood, KS: American Academy of Family Physicians; 2014. [22 July 2014]. Accessed at http://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/patient_care/clinical_recommendations/cps-recommendations.pdf

7. American College of Physicians. *ACP Clinical Practice Guidelines*. Washington, DC:

American College of Physicians; 2014. [22 July 2014]. Accessed at http://www.acponline.org/clinical_information/guidelines/guidelines/

8. Artinian N.T., Fletcher G.F., Mozaffarian D. et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010. №122(4). P.406–441.

9. Ayala C., Neff L.J., Croft J.B. Prevalence of self-reported high blood pressure awareness, advice received from health professionals, and actions taken to reduce high blood pressure among US adults--Healthstyles 2002. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005. №7(9). P.513–519.

10. Barnes P.M., Schoenborn C.A. Trends in adults receiving a recommendation for exercise or other physical activity from a physician or other health professional. *NCHS Data Brief*. 2012. №86. P.1–8

11. Brettschneider C., Kohlmann S., Gierk B., Löwe B., König H.H. Depression screening with patient-targeted feedback in cardiology: The cost-effectiveness of DEPSCREEN-INFO. *PLoS One*. 2017. №12 (8). e0181021.

12. Carroll M.D., Kit B., Lacher D. Total and high-density lipoprotein cholesterol in adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-2010. *NCHS Data Brief*. 2012. №92. P.1–8.

13. Centers for Disease Control and Prevention. Million hearts: strategies to reduce the prevalence of leading cardiovascular disease risk factors--United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011 №60(36). P.1248–1251.

14. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: avoidable deaths from heart disease, stroke, and hypertensive disease - United States, 2001-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013. №62(35). P.721–727.

15. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: prevalence, treatment, and control of high levels of low-density lipoprotein cholesterol---United States, 1999-2002 and 2005-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011.60(4). P.109–114.

16. Chen S., Conwell Y., Xue J., Li L.W., Tang W., Bogner H.R., Dong H. Protocol of an ongoing randomized controlled trial of care management for comorbid depression and hypertension: the Chinese Older Adult

Collaborations in Health (COACH) study. *BMC Geriatr*. 2018. №18 (1). P.124.

17. D'Agostino R.B. Sr, Vasan R.S., Pencina M.J. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008.117(6). P.743–53.

18. Gentil L., Vasiliadis H.M., Préville M., Berbiche D. Impact of Mental Disorders on the Association Between Adherence to Antihypertensive Agents and All-Cause Healthcare Costs. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017. Vol.19 (1). P.75-81.

19. Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011. №42(2). P.517–584.

20. Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014. №63(25 Pt B). P.2960–2984.

21. Flocke S.A., Clark A., Schlessman K. Exercise, diet, and weight loss advice in the family medicine outpatient setting. *Fam Med*. 2005.37(6).P.415–421.

22. Ford E.S., Bergmann M.M., Boeing H. Healthy lifestyle behaviors and all-cause mortality among adults in the United States. *Prev Med*. 2012. №55(1). P.23–27.

23. Haskell W.L., Lee I.M., Pate R.R. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*. 2007. №39(8). P.1423–1434.

24. Hennein R., Hwang S.J., Au R., Levy D., Muntner P., Fox C.S., Ma J. Barriers to medication adherence and links to cardiovascular disease risk factor control: the Framingham Heart Study. *Intern Med J*. 2018. Vol.48(4). P.414-421.

25. Hirabayashi K., Kawano N., Ohtaki M., Harada Y., Harada H., Muldagaliyev T., Apsalikov K., Hoshi M. Health status of radiation exposed residents living near the Semipalatinsk Nuclear Test Site based on health assessment by interview. *Hiroshima J Med Sci*. 2008. Vol.57(1). P.27-35.

26. Jacob L., Kostev K. Persistence with antihypertensive drugs in patients with depression in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2018. Vol.56(4). P.162-168.
27. Kuklina E.V., Carroll M.D., Shaw K.M. Trends in high LDL cholesterol, cholesterol-lowering medication use, and dietary saturated-fat intake: United States, 1976-2010. *NCHS Data Brief*. 2013. №117. P.1–8.
28. Lin J.S., O'Connor E.A., Evans C.V., Senger C.A., Rowland M.G., Groom H.C. *Behavioral Counseling to Promote a Healthy Lifestyle for Cardiovascular Disease Prevention in Persons With Cardiovascular Risk Factors: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force* [Internet] / Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2014. Report No.: 13-05179-EF
29. Loganovsky K.N., Vasilenko Z.L. Depression and ionizing radiation. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2013. №18. P.200-219.
30. Markabayeva A., Bauer S., Pivina L., Bjørklund G., Chirumbolo S., Kerimkulova A., Semenova Y., Belikhina T. Increased prevalence of essential hypertension in areas previously exposed to fallout due to nuclear weapons testing at the Semipalatinsk Test Site, Kazakhstan. *Environ Res*. 2018. №167:129-135.
31. McNellis R.J., Ory M.G., Lin J.S., O'Connor E.A. Standards of Evidence for Behavioral Counseling Recommendations. *Am J Prev Med*. 2015 Sep. №49(3 Suppl 2):S150-7.
32. Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008. №10(5). P. 348–354.
33. Nettleton J.A., Polak J.F., Tracy R. Dietary patterns and incident cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2009. №90(3). P.647–654.
34. Snaith R.P., Zigmond A.S. The hospital anxiety and depression scale. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 № 292(6516). P. 344.
35. Son Y.J., Won M.H. Depression and medication adherence among older Korean patients with hypertension: Mediating role of self-efficacy. *Int J Nurs Pract*. 2017. № 23(3).
36. Spielberger C. D., Gorsuch R. L., Lushene R., Vagg P. R., & Jacobs G. A. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press. 1983
37. Tanaka K., Shigematsu R., Henwood T., Sasai H. Exercise, diet, and weight loss. *J Phys Fitness Sports Med*. 2012. № 1(3). P. 457-465.
38. U.S. Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2008.
39. U.S. Department of Health and Human Services. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2014. [22 July 2014]. Healthy People 2020. Accessed at <http://www.healthypeople.gov/2020/topicsobjectives2020/>
40. U.S. Preventive Services Task Force. Procedure Manual. Rockville, MD: U.S. Preventive Services Task Force; 2011. [22 July 2014]. Accessed at <http://www.uspreventiveserVICEStaskforce.org/uspstf08/methods/procmanual.htm>.

Контактная информация:

Пивина Людмила Михайловна – ассистент кафедры скорой медицинской помощи Государственного медицинского университета г. Семей. г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 071400, Восточно-Казахстанская область, г. Семей, улица Абая 103.

E-mail: semskluda@rambler.ru

Телефон: 87055227300

Получена: 17 февраля 2018 / Принята: 28 августа 2018 / Опубликовано online: 30 августа 2018

УДК 616.12-005.4-056.257-06:616.71-007.233/.234-078

ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕ КАК ПРЕДИСПОЗИЦИЯ ДЛЯ РАЗВИТИЯ ОСТЕОПЕНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Екатерина В. Иванова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8843-5820>

Людмила М. Пасиешвили¹, <https://orcid.org/0000-0001-7527-782X>

¹ Кафедра общей практики – семейной медицины и внутренних болезней,
Харьковский национальный медицинский университет,
г. Харьков, Украина.

Резюме

Актуальность. В настоящее время признано, что кальцификация артериальной ткани представляет собой не просто пассивный процесс осаждения фосфата кальция или адсорбции его на конечной стадии атеросклероза сосудов, но и высокоорганизованный процесс, который регулируется механизмами, аналогичными при минерализации кости.

Цель: оптимизация диагностики структурно-функционального состояния костной ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца и ожирением, а также установление возможной взаимосвязи указанных параметров с показателями липидного обмена.

Материалы и методы: Когортное проспективное исследование, проведенное с 2016 по 2017 год на базе КУОЗ «Харьковская городская клиническая больница №11» г. Харькова. Было обследовано 98 пациентов с ИБС, которые были разделены на 4 группы в зависимости от индекса массы тела. В группу контроля вошли 20 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста. Состояние обмена костной ткани оценивали по содержанию костной щелочной фосфатазы (КЩФ) и тартрат-резистентной костной фосфатазы (ТРКФ) сыворотки крови; содержанию общего оксипролина в суточной моче. Активность ферментов изучалась кинетическим методом; уровень оксипролина - при окислении хлорамина Б. Показатели липидного спектра оценивали спектрофотометрическим методом с использованием стандартных тест-систем. Статистический анализ проводили с помощью программного пакета «Statistica 10.0» и Excel 2010. Для количественной оценки признаков результаты были представлены в виде медианы (Me) с межквартильным интервалом [Q25%; Q75%] с учетом отсутствия нормального распределения. Количественные и порядковые изменения сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни. Корреляционная связь рассчитывалась с помощью ранговых корреляций Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным или меньше 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты исследования: уровень КЩФ, как маркера ремоделирования костной ткани, статистически значимо повышался у пациентов с ИБС и ожирением I-II степени, при этом данные показатели выходили за пределы референтных значений. Показатель ТРКФ статистически значимо отличался во всех группах пациентов. В тоже время у лиц с ИБС и избыточной массой тела уровень ТРКФ был ниже по сравнению с контролем и в 2 раза ниже, чем у пациентов с ожирением I-II степени. Общий оксипролин мочи также статистически значимо повышался во всех группах пациентов, однако он был наименьшим у лиц с ИБС и избыточной массой тела и статистически значимо отличался от групп больных с ожирением I-II степени.

Выводы: Таким образом, уровни маркеров резорбции и синтеза костной ткани были наивысшими у пациентов с высокими степенями ожирения и наименьшими у лиц с ИБС и избыточной массой тела.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, индекс массы тела, метаболизм костной ткани, липидный профиль.

Summary

OVERWEIGHT AND OBESITY AS A PREDISPOSITION FOR OSTEOPENIC CONDITION DEVELOPMENT IN A PATIENT WITH CORONARY ARTERY DISEASE**Yekaterina V. Ivanova**¹, <https://orcid.org/0000-0002-8843-5820>**Lyudmila M. Pasiyeshvili**¹, <https://orcid.org/0000-0001-7527-782X>¹ Department of General Practice – Family Medicine and Internal Diseases, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.

Relevance. Calcification of arterial tissue is not just a passive process of calcium phosphate precipitation or adsorption in the terminal stage of arteriosclerosis, but also a highly organized process that is regulated by mechanisms analogous to bone mineralization.

Aim: to optimize the diagnosis of the structural and functional state of bone tissue in patients with coronary artery disease and obesity, and to determine the possible interrelation between these specified parameters and lipid metabolism indicators.

Materials and methods: A cohort prospective study conducted from 2016 to 2017 on the basis of the Ukrainian State Clinical Hospital "Kharkov City Clinical Hospital No. 11" in Kharkov. 98 patients with CAD who were divided into 4 groups depending on the body mass index were examined. The control group included 20 practically healthy people of the same sex and age. The state of bone tissue exchange was assessed by the content of bone alkaline phosphatase (BAP) and tartrate-resistant bone phosphatase (TRBP) of blood serum; the content of total hydroxyproline was assessed in daily urine. The enzyme activity was studied by the kinetic method; the level of hydroxyproline - during oxidation of chloramine B. The parameters of the lipid spectrum were evaluated spectrophotometrically using standard test systems. Statistical analysis was carried out using the software package "Statistica 10.0" and Excel 2010. The results were presented as a median (Me) with interquartile interval [Q25%; Q75%] taking into account the absence of a normal distribution. The quantitative and ordinal changes were compared using the Mann-Whitney test. The correlation relation was calculated with the help of rank correlations of Spearman. The significance level of p was taken equal to or less than 0.05 ($p < 0.05$) in all statistical analysis procedures

Results of the study: the level of BAP, as a marker of bone remodeling, was statistically significantly increased in patients with CAD and obesity I-II, with these values exceeding the limits of reference values. The TRBP index was statistically significantly different in all patient groups. At the same time, in patients with IHD and overweight, the level of TRBP was lower compared to the control group and in 2 times lower than in patients with obesity I-II. The total hydroxyproline in urine also statistically significantly increased in all patient groups. However, it was the smallest in individuals with CAD and overweight and statistically significantly different from groups of patients with obesity I-II.

Conclusions: Thus, the levels of bone resorption and bone synthesis markers were the highest in patients with obesity I-II and the lowest in patients with coronary artery disease and overweight.

Keywords: coronary artery disease, body mass index, bone tissue metabolism, lipid metabolism.

Түйіндеме

ЖҮРЕКТІҢ ИШЕМИЯЛЫҚ АУРУЫМЕН ПАЦИЕНТТЕРДЕГІ ОСТЕОПЕНИЯЛЫҚ ЖАҒДАЙДЫҢ ДАМУЫ ҮШІН ПРЕДИСПОЗИЦИЯ РЕТІНДЕ ДЕНЕНІҢ АРТЫҚ САЛМАҒЫ МЕН СЕМІЗДІГІ

Екатерина В. Иванова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8843-5820>

Людмила М. Пасиешвили¹, <https://orcid.org/0000-0001-7527-782X>

¹ Жалпы практика кафедрасы – отбасылық медицина және ішкі аурулар,
Харьков ұлттық медициналық университеті,
Харьков қ., Украина.

Өзектілігі. Қазіргі уақытта кальций фосфатын тұндыру немесе тамырлардың атеросклерозы оның соңғы кезеңіндегі адсорбциясы қарапайым енжар процесс қана емес, сонымен қатар сүйектің минерализациясы кезіндегі ұқсас механизмдермен реттелетін жоғары ұйымдастырылған процесс.

Мақсаты: жүректің ишемиялық ауруымен және семіздікпен пациенттердегі сүйек тіндерінің құрылымдық - қызметтік жағдайы диагностикасын оңтайландыру, сол сияқты липидті алмасу көрсеткіштерімен көрсетілген параметрлерді мүмкіндігінше өзара байланыстыруды тұрақтандыру

Материалдары мен әдістері: 2016 жылдан 2017 жылға дейін «№11 Харьков қалалық клиникалық аурухана» КУОЗ базасында өткізілген когортты проспективті зерттеу. ЖИА –мен 98 пациент тексерілді, олар дене салмағының индексіне байланысты 4 топқа бөлінген болатын. Бақылау тобында ұқсас жыныс пен жастағы дені сау 20 тұлға. Сүйек тіндерінің алмасуы жағдайын сүйек сілті фосфатазасының және қан сарысуы тартрат-резистентті сүйек фосфатазасының құрамы; тәуліктік несептегі жалпы оксипролиннің құрамы бойынша бағаланды. Ферменттер белсенділігі кинетикалық әдіспен зерделенді; оксипролин деңгейі - Б хлороминнің қышқылдануы кезінде. Липидті спектр көрсеткіштерін қарапайым тест-жүйелерді пайдаланумен спектрофотометриялық әдіспен бағалады. Статистикалық талдау «Statistica 10.0» және Excel 2010 бағдарламалық пакет көмегімен өткізді. Белгілерді сандық бағалау үшін квартильді интервалмен [Q25%; Q75%] медиана (Me) түрінде қалыпты бөлудің жоқтығын ескерумен нәтижелер ұсынылды. Сандық және реттік өзгерістерді Манна-Уитни критерилері көмегімен салыстырды. Корреляциялық байланыс Спирмен рангтік корреляциясы көмегімен есептелді. Статистикалық таолдаудың барлық процедураларында р маңыздылық деңгейі тең немесе аз 0,05 ($p < 0,05$) қабылданды.

Зерттеу нәтижелері: КЩФ деңгейі, сүйек тіні ремодельдеу маркері ретінде, ЖИА және I-II деңгейдегі семіздікпен пациенттерде статистикалық маңызды көтерілді, сонымен бірге осы көрсеткіштер референтті мәндер шегінен шықты. ТРКФ көрсеткіші пациенттердің барлық топтарында статистикалық маңызды ерекшеленді. Сондай-ақ ЖИА және семіздікпен тұлғалардағы ТРФК деңгейі бақылаумен салыстырғанда I-II деңгейдегі семіздікпен пациенттерге қарағанда 2 ретке төмен болды. Сондай-ақ несептің жалпы оксипролин пациенттердің барлық топтарында статистикалық маңызды көтерілді, бірақ ол ЖИА және артық салмақпен тұлғаларда төмен болды және I-II деңгейдегі семіздікпен пациенттерге қарағанда статистикалық маңызды ерекшеленді.

Қорытындылар: Сонымен, резорбция маркерлері мен сүйек тіні синтезі деңгейі ЖИА және артық салмақпен тұлғаларда төменірек және семіздіктің жоғары деңгейімен пациенттерде жоғарырақ болды.

Кілт сөздер: жүректің ишемиялық ауруы, дене салмағының индексі, сүйек тіндерінің метаболизмі, липидтік профиль.

Библиографическая ссылка:

Иванова Е.В., Пасиешвили Л.М. Избыточная масса тела и ожирение как предрасположение для развития остеопенических состояний у пациентов с ишемической болезнью сердца // Наука и Здоровье. 2018. 4 (Т.20). С. 50-60.

Ivanova Ye.V., Pasiyeshvili L.M. Overweight and obesity as a predisposition for osteopenic condition development in a patient with coronary artery disease. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 4, pp. 50-60.

Иванова Е.В., Пасиешвили Л.М. Избыточная масса тела и ожирение как предрасположение для развития остеопенических состояний у пациентов с ишемической болезнью сердца // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 4 (Т.20). Б. 50-60.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз являются важными причинами заболеваемости и смертности у людей старших возрастных групп. Ранее считалось, что сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и остеопороза (ОП) является результатом лишь возрастного проявления нозологий, то есть, время их возникновения приходится на пожилой или старческий возраст пациентов. Однако все большее число клинических и эпидемиологических исследований объясняет связь этих патологий общими патофизиологическими и генетическими факторами риска [7,9,10, 12,14,]. Возможная связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и ОП побуждает к поиску не только доказательств возможной ассоциации, но и выявления общего патогенетического пути развития данных нозологий.

Атеросклеротическое кальцинирование и минерализация кости имеют ряд общих черт. В настоящее время признано, что кальцификация артериальной ткани представляет собой не просто пассивный процесс осаждения фосфата кальция или адсорбции его на конечной стадии атеросклероза сосудов, но и высокоорганизованный процесс, который регулируется механизмами, аналогичными при минерализации кости [11,22]. Минерально-клеточный комплекс, наблюдаемый в кальциевых отложениях атеросклеротических бляшек, имеет очень похожий химический состав с кристаллами гидроксиапатита, образующими неорганическую костную матрицу [8,17]. Предполагается, что кальцинируемые везикулы, выделенные из аорты, пораженной атеросклерозом, могут участвовать в минеральном осаждении. Они

подобны «внеклеточным матричным везикулам», которые секретируются из хондроцитов и остеобластов и участвуют в начальной минерализации кости. Показано, что сосудистая кальцификация регулируется факторами, которые, как известно, в основном участвуют в процессе остеогенеза [21].

В качестве чувствительного маркера ускоренного метаболизма костной ткани рассматривают костную щелочную фосфатазу (КЩФ) - тетрамерный гликопротеин клеточной поверхности остеобластов. Специфичность и особенности метаболизма приближают КЩФ к идеальным маркерам активности остеобластов [4]. Воспаление и окислительный стресс индуцируют увеличение КЩФ в клетках гладкой мускулатуры *in vitro*, приводя к усилению минерализации сосудов.

В разрушении внеклеточного матрикса принимает участие тартратрезистентная кислая фосфатаза (ТРКФ) - фермент, секретируемый остеокластами в процессе резорбции костной ткани; он выделяется в сыворотку крови пропорционально ее интенсивности [3]. Поскольку элиминация изоферментов костной фосфатазы (КФ) проходит через печень, этот фермент является важным маркером резорбции костной ткани. Активность ТРКФ в сыворотке крови не зависит от функционального состояния печени и почек и отражает интенсивность костной резорбции за последние 24 часа. Ранее изоферменты ТРКФ рассматривались как маркеры резорбции костной ткани у пациентов с ревматоидным артритом, хронической почечной недостаточностью и костным мета-стазированием. Однако недавно проведенное исследование показало, что определение уровней ТРКФ может быть использовано для прогнозирования степени коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС [20].

Одной из основных аминокислот коллагена является оксипролин (производное пролина), что позволяет считать его маркером, отражающим катаболизм этого белка. Около 20% оксипролинсодержащих пептидов, высвобождаемых из коллагеновых молекул, экскретируется с мочой. Только 1% оксипролина мочи находится в свободном состоянии, остальные 99% являются компонентами пептидов. При нарушениях синтеза коллагена уменьшаются поперечные связи в фибриллах коллагена, что приводит к увеличению содержания белковосвязанного коллагена. Поэтому у больных с нарушенным метаболизмом соединительной ткани увеличивается экскреция оксипролина с мочой, содержание его белковосвязанной фракции и уменьшается содержание свободной. При этом выраженность биохимических изменений коррелирует с тяжестью патологического процесса [6].

Проведенные исследования показали, что повышение показателей липидного спектра имеет общую тенденцию - индуцировать размягчение артериальной стенки вследствие денатурации коллагена и эластина, которые являются структурными компонентами артериальной стенки и, как известно, играют доминирующую роль в управлении механическими свойствами сосудов крови. Исследования, проведенные на животных (кролики), установили достоверное повышение оксипролина у особей с атеросклеротическим поражением сосудов в сравнении со здоровыми животными [18].

Не менее важной проблемой современного общества является ожирение, занимающее лидирующие позиции среди факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и остеоартроза [15]. Связь между ожирением и остеопорозом активно изучалась с эпидемиологических, клинических и фундаментальных позиций, что дало возможность установить общие патофизиологические связи:

- как ожирение, так и остеопороз, находятся под влиянием генетических и экологических факторов или взаимодействия между ними;

- старение связано с этими заболеваниями, высокой частотой потери костной массы и ожирением костного мозга;

- ремоделирование кости и ожирение регулируются посредством сложного взаимодействия адипокинов и гормонов; адипоциты и остеобласты происходят от общего предшественника.

Высказанное предположение о том, что ожирение оказывает защитное действие на костную ткань, поддерживается не всеми исследователями [23]. В работах, где стадия ожирения определялась по индексу массы тела (ИМТ), его наличие рассматривается в качестве защитного фактора по сохранению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и предупреждения переломов. В случаях, когда ожирение представляют как процент жировой ткани и распределения жира, оно становится фактором риска остеопороза. В частности, имеются данные, свидетельствующие о том, что женщины с предожиением ($25-29,9 \text{ кг/м}^2$) «защищены» от остеопороза. В тоже время при индексе массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$ плотность костной ткани снижается [16].

Проведенные исследования показали, что различные степени ожирения могут по-разному влиять на состояние костной ткани: распределение исследуемых в соответствии с уровнем ИМТ изменяло структуру МПКТ. У пациентов с избыточным весом (индекс массы тела $26-29 \text{ кг/м}^2$) изменений в состоянии скелета не наблюдалось, в то время, как у людей с ожирением высокой степени (индекс массы тела более 30 кг/м^2), наблюдалось начителное изменение уровня минеральной плотности костной ткани с увеличением числа лиц, имеющих более низкую плотность костной ткани, чем можно было бы ожидать с учетом их возраста и массы тела [13,19]. Перекрестные механизмы метаболизма соединительной (костная ткань, стенки сосудов) и жировой ткани, вероятно, представляют собой систему гомеостатической обратной связи, в которой вещества, секретлируемые тканями, представляют собой ось «жировая ткань-эндотелий сосудов- костная ткань».

Неоднозначность представленных мнений позволяет продолжить изучение маркеров метаболизма соединительной ткани и липидного обмена у пациентов с ИБС, избыточным весом и ожирением разной степени тяжести.

Целью нашего исследования была оптимизация диагностики структурно-функционального состояния костной ткани у пациентов с ИБС и ожирением, а также установление возможной взаимосвязи указанных параметров с показателями липидного профиля.

Методы. Когортное проспективное исследование проводилось на базе КУОЗ «Харьковская городская клиническая больница №11» г. Харьков, Украина, которая была клинической базой кафедры пропедевтики внутренней медицины №1, основ биохимии и биобезопасности Харьковского национального медицинского университета по договору с кафедрой общей практики - семейной медицины и внутренних болезней Харьковского национального медицинского университета, в отделе лабораторной диагностики и иммунологии, лаборатории морфологии соединительной ткани ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко АМН Украины», Харьков, Украина с 2016 года по 2017 год.

Дизайн исследования: обследовано 98 пациентов с ИБС, которые в зависимости от ИМТ были разделены на четыре группы. Первая группа – лица с ИБС и нормальной массой тела ($n = 19$), 2-ая - ИБС с избыточной массой тела ($n = 24$), 3-я - ИБС и ожирением I степени ($n = 31$), 4-ая - ИБС на фоне ожирения 2 степени ($n = 24$). Средний возраст по группам составлял $51,8 \pm 1,94$ года; $52,4 \pm 1,44$ года; $52,2 \pm 1,54$ года; $53,1 \pm 1,23$ года соответственно; средняя продолжительность анамнеза по ИБС - $4,9 \pm 1,2$ года, $4,6 \pm 1,3$ года $5,2 \pm 1,25$ года, $4,7 \pm 1,2$ года соответственно. Распределение по гендерному признаку соответствовало следующему: во всех группах преобладали женщины - 54,8%; 52,9%; 51,2%; 53,6% соответственно.

ИМТ рассчитывался по формуле Кетле: масса (кг) / рост (m^2). Средний ИМТ по группам соответствовал $23,84 \pm 1,16$ кг / m^2 , $28,08 \pm 0,95$ кг / m^2 , $32,14 \pm 1,16$ кг / m^2 , $37,22 \pm 1,17$ кг / m^2 .

В группу контроля вошли 20 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста. На протяжении исследования не было случаев выбывания или замены участников. Диагноз «ИБС» верифицировали с использованием критериев унифицированного клинического

протокола Всемирной организации здоровья о сердечно-сосудистых заболеваниях, унифицированного клинического протокола МОЗ Украины №152, составленного на основании рекомендаций Европейской ассоциации кардиологов по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца от 2013г. [2,5] Верификация диагноза «ожирение» осуществлялась на основе унифицированного клинического протокола медицинской помощи «Ожирение» [1].

Исследование показателей костного обмена в крови и моче проводилось на базе отдела лабораторной диагностики и иммунологии ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов имени проф. Н.И. Ситенко» НАМН Украины, Харьков.

Состояние обмена костной ткани оценивали по содержанию костной щелочной фосфатазы (КЩФ) и тартратрезистентной костной фосфатазы (ТРКФ) сыворотки крови; содержанию общего оксипролина (ОП) в суточной моче. Активность ферментов изучалась кинетическим методом; уровень оксипролина - при окислении хлорамина Б. Показатели липидного обмена оценивали по содержанию общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой (ХС ЛПОНП) и липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) - спектрофотометрическим методом с использованием стандартных тест-систем. Индекс атерогенности (ИА) оценивали по формуле: $ИА = (ОХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$.

Критериями исключения из исследования было наличие острого коронарного синдрома, хронической сердечной недостаточности IV функционального класса (по NYHA), сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, острых и хронических воспалительных процессов, диффузных заболеваний соединительной ткани, онкологических заболеваний.

Статистический анализ проводили с помощью программного пакета «Statistica 10.0» и Excel 2010. Для количественной оценки признаков результаты были представлены в виде медианы (Me) с межквартильным интервалом [Q25%; Q75%] с учетом отсутствия нормального распределения. Количественные и

порядковые изменения сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни. Корреляционная связь рассчитывалась с помощью ранговых корреляций Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным или меньше 0,05 ($p < 0,05$).

Исследование выполнено в контексте научно-исследовательской работы кафедры общей практики - семейной медицины и внутренних болезней ХНМУ «Клинико-генетические, биохимические и иммунные характеристики заболеваний внутренних органов у больных с дегенеративными и дисметаболическими артропатиями и пути их медикаментозной коррекции», № гос. регистрации: 0116U004987.

Перед проведением исследования от каждого пациента было получено информированное согласие. К работе не привлекались субъекты, которые не были

способны к сознательному согласию о своем участии в исследовании.

В исследовании не использовались экспериментальные устройства и не испытывались медицинские средства.

Тема исследования была рассмотрена и утверждена на заседании комиссии по этике и биоэтике Харьковского национального медицинского университета от 12.02.2016г, протокол № 1.

Проведенное исследование соответствовало морально-этическим нормам и принципам Хельсинской декларации, Конвенции Совета Европы и соответствующих законов Украины относительно соблюдения прав человека.

Результаты.

При сравнительном анализе показателей костного обмена были установлены некоторые статистически значимые закономерности (табл. 1).

Таблица 1.

Показатели метаболизма костной ткани у пациентов с ИБС в зависимости от индекса массы тела.

Показатели	контроль, n=20	1 группа, n=19	2 группа, n=24	3 группа, n=31	4 группа, n=24
КЩФ ед/л	195 (155;249)	190 (170;220)	204 (174;236,5)	256* [^] (210;343)	310* [^] (231,5;338,0)
ТРКФ ед/л	1,55 (0,91;2,0)	1,9* [^] (1,5;2,0)	1,05 (0,82;1,45)	2,02* [^] (1,95;2,21)	2,05* [^] (1,8;2,2)
Оксипролин, мг/сут	34 (11;44)	70* [^] (63;85)	63,5* (55;68)	88* [^] (70,0;102)	113* [^] (108;121)

Примечания: $p < 0,05$ * - по отношению к группе контроля;

$p < 0,05$ [^] - по отношению ко 2 группе (больные ИБС и избыточной массой тела).

Так, уровень КЩФ, как маркера ремоделирования костной ткани, статистически значимо повышался у пациентов с ИБС и ожирением I-II степени, при этом данные показатели выходили за пределы референтных значений.

Показатель ТРКФ, который рассматривают в качестве маркера резорбтивных процессов костной ткани, статистически значимо отличался во всех группах пациентов. В тоже время у лиц с ИБС и избыточной массой тела уровень ТРКФ был по сравнению с контролем в 2 раза ниже, чем у пациентов с ожирением I – II степени.

Общий оксипролин мочи, как маркер резорбции костной ткани, также статистически значимо повышался во всех группах пациентов. Однако он был наименьшим у лиц

с ИБС и избыточной массой тела и статистически значимо отличался от групп больных с ожирением I-II степени.

Таким образом, уровни маркеров резорбции и синтеза костной ткани были наивысшими у пациентов с высокими степенями ожирения и наименьшими у лиц с ИБС и избыточной массой тела.

Сравнительный анализ показателей липидного обмена выявил достоверное повышение всех атерогенных классов по сравнению с контролем (табл.2).

Статистически значимая разница показателей ОХС при межгрупповом анализе была обнаружена только у больных ИБС с нормальной массой тела по сравнению с I степенью ожирения.

Содержание ТГ и ХС ЛПНП было достоверно выше в группах пациентов с нормальным и избыточным весом, тогда как у больных с ожирением I и II ст. эти показатели были высокими, но не отличались между собой.

Таблица 2..

Показатели липидного спектра крови у пациентов с ИБС с учетом ИМТ.

Показатели	контроль, n=20	1 группа, n=19	2 группа, n=24	3 группа, n=31	4 группа, n=24
ЗХС, ммоль/л	4,63 (4,25;4,79)	5,64* [^] (4,97;6,0)	6,62* (5,15;6,11)	6,0* (5,8;6,24)	5,8* (5,7;6,15)
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,73 (2,4;42,95)	4,24* [^] (3,69;4,61)	4,18 * [^] (3,79;4,74)	4,4* (4,2;4,7)	4,25 * (4,1;4,46)
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,38 (0,36;0,41)	0,6 (0,55;0,64)	0,6 (0,56;0,67)	0,74* (0,66;0,86)	0,78 * (0,69;0,95)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,23;1,55)	0,81* (0,77;0,92)	0,81* (0,72;0,92)	0,8* (0,76;0,88)	0,79* (0,78;0,86)
ТГ, ммоль/л	0,82 (0,78;0,9)	1,32* [^] (1,22;1,41)	1,32* [^] (1,25;1,48)	1,64* (1,47;1,9)	1,72* (1,5;2,09)
КА	2,29 (1,91;2,65)	5,63* [^] (5,13;6,6)	6,3 * (5,24;6,69)	6,45* (5,97;7,0)	6,3* (5,9; 6,6)

Примечания: $p < 0,05$ * - по отношению к группе контроля;
 $p < 0,05$ ^ - по отношению к 3 группе (больные ИБС и ожирения I степени).

Эти данные совпадают с ранее полученными результатами, в которых показано, что характерными потенциально атерогенными показателями липидного профиля крови является не столько повышение содержания ОХС, сколько повышенный уровень ТГ и пониженный - ХС ЛПВП [18].

Анализ корреляционных связей показателей липидного и костного обмена позволил установить статистически значимую зависимость между наиболее атерогенными фракциями липидного обмена и маркерами ремоделирования костной ткани: оксипролином и ОХС ($r=0,44$), оксипролином и ХС ЛПОНП ($r=0,6$), оксипролином и ТГ ($r=0,63$), а также с показателями ТРКФ ($r= 0,54$) и КЩФ ($r = 0,48$), $p < 0,05$. Положительная корреляционная зависимость установлена между содержанием КЩФ, ХС ЛПОНП ($r= 0,42$) и ТГ ($r= 0,45$), $p < 0,05$. Показатели ТРКФ статистически значимо коррелировали с уровнем оксипролина ($r= 0,54$), ХС ЛПОНП($r= 0,34$) и ТГ ($r= 0,36$), $p < 0,05$.

Обсуждение результатов. Таким образом, изменение индекса массы тела у пациентов с ИБС приводит к нарушению метаболических процессов в костной ткани с преобладанием резорбтивных процессов в кости. Преобладание процессов резорбции над синтезом костной ткани является предиктором формирования

остеопенических состояний у таких пациентов. По-видимому, данное обстоятельство можно объяснить взаимосвязью между жировой и соединительной тканью, как на уровне метаболических нарушений, так и регуляторных путей, которые имеют место, как при ожирении, так и при остеопорозе. Приведенные ранее результаты о том, что жировая ткань оказывает защитный эффект на метаболизм кости, не нашли однозначного подтверждения в нашем исследовании в группах пациентов с 1-2 степенью ожирения, тогда как данные, полученные в группе пациентов с избыточной массой тела иллюстрируют значительное замедление процессов резорбции у пациентов с ИБС. Такие результаты позволяют предположить зависимость плотности костной ткани не от степени ожирения, а от типа ожирения, количества преобладания жировой ткани и типа жировой ткани, что подтверждено ранее проведенными исследованиями [16,17,23] и является перспективой для продолжения нашей работы.

Выводы.

Течение ИБС у пациентов с различными вариантами массы тела сопровождается изменениями показателей костного метаболизма.

При сочетанном течении ИБС и ожирения 1-2 степеней отмечается наиболее достовер-

ное повышение уровней костной щелочной фосфатазы и тартратрезистентной костной фосфатазы, что указывает на активные метаболические процессы в костной ткани.

У пациентов с ИБС при повышении массы тела регистрируется повышение выделения оксипролина с мочой, специфической аминокислоты коллагена, что подтверждает преобладание процессов резорбции костной ткани у таких пациентов. Морфологической основой атеросклеротических изменений в сосудистой стенке при ИБС является увеличение потенциально атерогенных классов липопротеидов, изменения в которых коррелируют с показателями костного метаболизма. Данное обстоятельство может быть результатом взаимодействия метаболических составляющих при обеих нозологических формах.

Нормальные значения показателей резорбции костной ткани у пациентов с предожирением, предположительно, могут свидетельствовать о защитном механизме жировой ткани, однако полученные данные требуют дальнейшего изучения.

Сочетанное течение ИБС и ожирения на протяжении более 3-5 лет является основанием к проведению скрининга риска развития остеопенических состояний.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов

Вклад авторов:

Иванова Е.В. - корреспондирующий автор, разработка концепции исследования, составление манускрипта.

Пасиешвили Л.М. – научное руководство, корректировка выводов.

Результаты данного исследования публикуются впервые.

Данное исследование является инициативным.

Финансирование сторонними организациями не осуществлялось.

Литература:

1. ВОЗ. Центр СМИ. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень №311. 2015. [электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> дата обращения: 20.06.2018

2. ВОЗ. Центр СМИ. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень №317, 2015 [электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru>. дата обращения: 18.06.2018

3. Бойчук С. И., Дедков А. Г., Ковальчук П.А. Тартратрезистентная кислая фосфатаза как маркер костной резорбции у больных с метастазированием рака в кости // Опухоли кожи, мягких тканей, костей [Национальный институт рака]. Киев. 2012. 8(4). С.21-23

4. Раскина Т.А., Летаева М.В. Результаты исследования биохимических маркеров костного метаболизма у мужчин с ревматоидным артритом // Современная ревматология. 2013. №4. С.18-22

5. Унифицированный клинический протокол первичной и вторичной (специализированной) медицинской помощи: стабильная ишемическая болезнь сердца / Приказ МОЗ Украины от 02.03.2016, №152-61с.

6. Чурилина А.В., Москалюк О.Н. Нарушение метаболизма соединительной ткани при некоторых патологических состояниях у детей // Здоровье ребенка. 2006. №1. С.72-76.

7. Anagnostis P., Karagiannis A., Kakafika A.I., Tziomalos K., Athyros V.G., Mikhailidis D.P. Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities // OsteoporosInt, 2009. Feb. 20(2):197–207

8. Bostrom K., Watson K. E., Horn S., Wortham C., Herman I.M., Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions // J Clin Invest. 1993; 91: 1800–1809

9. Brandi M. L., Becherini L., Gennari L., Racchi M., Bianchetti A., Nacmias B., Sorbi S., Mecocci P., Senin U., Govoni S. Association of the estrogen receptor alpha gene polymorphisms with sporadic Alzheimer's disease // BiochemBiophys Res Commun. 1999. Nov 19;265(2):335–8.

10. Divers J., Register T.C., Langefeld C.D., Wagenknecht L.E., Bowden D.W., Carr J.J., Hightower R.C., Xu J., Hruska K.A., Freedman B.I. Relationships between calcified atherosclerotic plaque and bone mineral density in African Americans with type 2 diabetes // J Bone Miner Res. 2011. Jul;26(7):1554–60.

11. Doherty T.M., Detrano R.C. Coronary arterial calcification as an active process: a new perspective on an old problem // Calcif Tissue Int. 1994. Mar; 54(3):224-30.

12. Freedman B.I., Bowden D.W., Ziegler J.T., Langefeld C.D., Lehtinen A.B., Rudock M.E., Lenchik L., Hruska K.A., Register T.C., Carr J.J. Bone morphogenetic protein 7 (BMP7) gene polymorphisms are associated with inverse

relationships between vascular calcification and BMD: the Diabetes Heart Study // *J Bone Miner Res.* 2009. Oct;24(10): 1719–27

13. Gomez-Ambrosi J., Rodriguez A., Catalan V., Fruhbeck G. The bone-adipose axis in obesity and weight loss // *Obes Surg.* 2008;18:1134–1143.

14. McFarlane S.I., Muniyappa R., Shin J.J., Bahtiyar G., Sowers J.R. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? // *Endocrine*, 2004. Feb;23(1):1–10

15. Mohamed A., Abdelhalim K., Siddiqi N.J., Alhomida A.S., Mohammed S. Al-Ayed The changes in various hydroxyproline fractions in aortic tissue of rabbits are closely related to the progression of atherosclerosis // *Lipids in Health and Disease* 2010, 9: 26.

16. Reid I.R. Relationships among body mass, its components, and bone // *Bone*. 2002; 31: 547–555

17. Schmid K., McSharry W.O., Pameijer C.H., Binette J.P. Chemical and physicochemical studies on the mineral deposits of the human atherosclerotic aorta // *Atherosclerosis*. 1980;37:199–210

18. Siddiqi N. J., Alhomida A. S. Effect of mercuric chloride on various hydroxyproline fractions in rat serum // *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2005. 271:159-165

19. Silvia Migliaccio, Emanuela A Greco, Rachele Fornari, Lorenzo M. Doninils obesity in women protective against osteoporosis? // *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011; 4: 273–282

20. Taichirou Morisawa, Akihiro Nakagomi, Keiichi Kohashi, Yoshiki Kusama Serum Tartrate-resistant Acid Phosphatase-5b Levels are Associated with the Severity and Extent of Coronary Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2017 Oct 1; 24(10): 1058-1068

21. Hsu H.T., Camacho N.P. Isolation of calcifiable vesicles from human atherosclerotic aorta // *Atherosclerosis*. 1999;143: 353–362

22. Vattikuti R., Towler D.A. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004. May; 286(5): P:686-96

23. Zhao L.J., Jiang H., Papasian C.J. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis // *J Bone Miner Res.* 2008.23:17–29

References:

1. VOZ. Tsentr SMI. Ozhirenie I izbytochnyi ves. *Informatsionnyi byulleten'* [WHO. media center. Obesity and excess weight. Information bulletin] №311. 2015. [Electronic resource]. [Access mode]: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>. Data obrashheniya: 20.06.2018. [in Russian]

2. VOZ. Tsentr SMI. Serdechno- sosudistye zabolevaniya. *Informatsionnyi byulleten'* [WHO. Media Center. Cardiovascular diseases] №317, 2015. [Electronic resource] [Access mode]: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/r> udata obrashheniya:18.06.2018. [in Russian]

3. Boichuk S.I., Dedkov A.G., Koval'chuk P.A. Tartraterezistentnaya kislaya fosfotaza kak marker kostnoy rezorbtzii u bol'nykh s metastazirovaniem raka v kosti [Tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of bone resorption in patients with metastases of cancer in the bone]. *Opukholi kozhi, myagkikh tkanei, kostei. Natsional'nyi institut raka* [Tumors of the skin, soft tissues, bones Journal, National Cancer Institute] Kiev. 2012. 8(4):21-23 [in Ukrainian]

4. Raskina T.A., Letaeva M.V. Rezul'taty issledovaniya biokhimicheskikh markerov kostnogo metabolizma u muzhchin s revmatoidnym artritom [Results of an investigation of the biochemical markers of bone metabolism in males with rheumatoid arthritis]. *Sovremennaya revmatologiya.* [Modern Rheumatology Journal] 2013.№4: 18-22 [in Russian]

5. *Unifitsirovanniy klinicheskii protocol pervichnoi vtorichnoi (spetsializirovannoi) meditsinskoj pomoshchi: Stabil'naya ishemicheskaya bolezni' serdtsa* [Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care: stable ischemic heart disease]. Prikaz MZ Ukrainy ot 02.03.2016 № 152.- 61 p. [in Ukrainian]

6. Churilina A.V., Moskalyuk O.N. Narushenie metabolizma soedinitel'noi tkani pri nekotorykh patologicheskikh sostoyaniyakh u detei [Infringement of the metabolism of connective tissue in some pathological conditions in children]. *Zdorov'e rebenka* [Child health Journal]. 2006. №1:72-76 [in Russian]

7. Anagnostis P., Karagiannis A., Kakafika A.I., Tziomalos K., Athyros V.G., Mikhailidis D.P. Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities. *Osteoporos Int*, 2009. Feb;20(2):197–207

8. Bostrom K., Watson K.E., Horn S., Wortham C., Herman I.M. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1993;91:1800–1809
9. Brandi M.L., Becherini L., Gennari L., Racchi M., Bianchetti A., Nacmias B., Sorbi S., Mecocci P., Senin U., Govoni S. Association of the estrogen receptor alpha gene polymorphisms with sporadic Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999. Nov 19;265(2):335–8.
10. Divers J., Register T.C., Langefeld C.D., Wagenknecht L.E., Bowden D. W., Carr J.J., Hightower R.C., Xu J., Hruska K.A., Freedman B.I. Relationships between calcified atherosclerotic plaque and bone mineral density in African Americans with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res.* 2011. Jul; 26(7): 1554–60.
11. Doherty T.M., Detrano R.C. Coronary arterial calcification as an active process: a new perspective on an old problem. *Calcif Tissue Int.* 1994. Mar; 54(3): 224–30.
12. Freedman B.I., Bowden D.W., Ziegler J.T., Langefeld C.D., Lehtinen A.B., Rudock M.E., Lenchik L., Hruska K.A., Register T.C., Carr J.J. Bone morphogenetic protein 7 (BMP7) gene polymorphisms are associated with inverse relationships between vascular calcification and BMD: the Diabetes Heart Study. *J Bone Miner Res.* 2009. Oct; 24(10): 1719–27.
13. Gomez-Ambrosi J., Rodriguez A., Catalan V., Fruhbeck G. The bone-adipose axis in obesity and weight loss. *Obes Surg.* 2008;18:1134–1143.
14. McFarlane S. I., Muniyappa R., Shin J.J., Bahtiyar G., Sowers J.R. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? *Endocrine*, 2004. Feb;23(1):1–10
15. Mohamed A., Abdelhalim K., Siddiqi N.J., Alhomida A.S., Mohammed S. Al-Ayed The changes in various hydroxyproline fractions in aortic tissue of rabbits are closely related to the progression of atherosclerosis. *Lipids in Health and Disease.* 2010, 9:26
16. Reid I.R. Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone.* 2002;31:547–555
17. Schmid K., McSharry W.O., Pameijer C. H., Binette J.P. Chemical and physicochemical studies on the mineral deposits of the human atherosclerotic aorta. *Atherosclerosis.* 1980;37:199–210.
18. Siddiqi N.J., Alhomida A.S. Effect of mercuric chloride on various hydroxyproline fractions in rat serum. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2005. 271:159-165.
19. Silvia Migliaccio, Emanuela A Greco, Rachele Fomari, Lorenzo M Doninils obesity in women protective against osteoporosis? *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011. 4: 273–282.
20. Taichirou Morisawa, Akihiro Nakagomi, Keiichi Kohashi, Yoshiki Kusama Serum Tartrate-resistant Acid Phosphatase-5b Levels are Associated with the Severity and Extent of Coronary Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2017 Oct 1; 24(10): 1058-1068
21. Hsu H.T., Camacho N.P. Isolation of calcifiable vesicles from human atherosclerotic aorta. *Atherosclerosis.* 1999.143:353–362.
22. Vattikuti R., Towler D.A. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004. May; 286(5) P:686-96.
23. Zhao L.J., Jiang H., Papasian C.J. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2008;23:17–29.

Контактная информация:

Иванова Екатерина Владимировна – аспирант кафедры общей практики – семейной медицины и внутренних болезней, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина.

Почтовый адрес: Украина, 61146 г. Харьков, ул. Героев Труда д.32, кв.65.

e-mail: dr.kivanova@gmail.com

Телефон: +380956575103

Получена: 17 февраля 2018 / Принята: 5 августа 2018 / Опубликовано online: 30 августа 2018

УДК 617.587: 616.381-072

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ ЛОДЫЖЕК С ВЫВИХОМ СТОПЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АППАРАТА ДЛЯ ТОЧНОГО ПРОВЕДЕНИЯ СПИЦ

Аскар С. Серикбаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-6077-5065>

Алмас А. Дюсупов¹, <https://orcid.org/0000-0002-2086-8873>

Ажар А. Дюсупова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8857-4118>

Аскар А. Козыкенов¹, **Асхат К. Кабдешов**¹, **Асанали А. Сеиткабылов**

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

Резюме

Актуальность: Переломы лодыжек относятся к числу наиболее распространенных повреждений нижней конечности. Наибольшие затруднения при их лечении представляют многолодыжечные переломы с вывихом стопы. Трансартикулярная спицевая фиксация привлекает простотой проведения, стабильностью сустава. Однако вероятны осложнения, связанные с неправильным положением фиксирующих спиц. Устройство для точного проведения спиц способствует созданию условий для стабильной фиксации и уменьшению частоты осложнений.

Цель исследования: совершенствование методики проведения спиц для трансартикулярной фиксации при переломах лодыжек, сопровождающихся вывихом стопы.

Материалы и методы: Дизайн исследования: проспективное нерандомизированное клиническое исследование. Обследовано 142 пациента, в том числе 87 мужчин (61,3%) и 55 женщин (38,7%) в возрасте от 19 до 75 лет (средний возраст 46,1±2,5 года). В основную подгруппу были включены 97 пациентов, у которых в процессе лечения применялось разработанное устройство. В группе сравнения было 45 человек (31,7%), у которых проведение фиксирующих спиц осуществлялось без использования устройства. Осуществлялась оценка течения раннего (стационарного) и отдаленного (амбулаторного) периодов лечения пациентов обеих групп с учетом частоты и структуры осложнений, продолжительности лечения и его функциональных исходов. Статистический анализ частотных показателей проведен с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера (при $n < 10$ в любой из выделенных подгрупп). Анализ непрерывных показателей проводился с использованием параметрических (критерий t Стьюдента) и непараметрических (критерий Манна-Уитни) методов.

Результаты исследования: Частота осложнений в основной группе была в 5,5 раза ниже, чем в группе сравнения, а число лиц с осложнениями в группе сравнения было равно 22 (48,9%), в основной группе – 10 (10,3%), различия составили 4,7 раза.

Продолжительность стационарного лечения в основной группе была на 2,8 суток меньше, чем в группе сравнения (19,4%, $p=0,03$), амбулаторного лечения – на 19,9 суток (15,4%, $p=0,02$). Существенно выше в основной группе оказалась частота отличных результатов (на 45,6%, $p=0,02$). Удовлетворительные результаты в 4,3 раза чаще наблюдались в группе сравнения ($p=0,03$).

Заключение: Использование устройства для точного проведения спиц обеспечивает значительное улучшение результатов лечения переломов лодыжек с использованием трансартикулярной фиксации.

Ключевые слова: перелом лодыжек; вывих стопы; трансартикулярная фиксация; устройство для точного проведения спиц.

Abstract

CLINICAL RESULTS OF TREATMENT OF ANKLES FRACTURES WITH STOP RECOGNITION WITH USE OF THE APPARATUS FOR ACCURATE SPICE

Askar S. Serikbaev¹, <https://orcid.org/0000-0002-6077-5065>

Almas A. Dyussupov¹, <https://orcid.org/0000-0002-2086-8873>

Azhar A. Dyussupova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8857-4118>

Askar A. Kozykenov¹, **Askhat K. Kabdeshov**¹, **Asanali A. Seitkabylov**

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

Relevance: Ankle fractures are among the most common injuries of the lower limb. The greatest difficulties in their treatment are multi-ankles fractures with a dislocation of the foot. Transarticular spinal fixation attracts by the ease of holding, by the stability of the joint. However, the complications associated with the incorrect position of the locking spokes are likely. The device for exact carrying out of spokes promotes creation of conditions for stable fixation and reduction of frequency of complications.

The purpose of the study was to improve the technique of carrying the spokes for transarticular fixation in the case of ankles fractures accompanied by dislocation of the foot.

Materials and methods: 142 patients were examined, including 87 men (61,3%) and 55 women (38,7%) aged 19 to 75 years (mean age $46,1 \pm 2,5$ years). The main subgroup included 97 patients who used the developed device during the treatment. In the comparison group, there were 45 people (31,7%) who held the locking spokes without using the device. An assessment was made of the course of early (inpatient) and long-term (out-patient) treatment periods for patients in both groups, taking into account the frequency and structure of complications, the duration of treatment and its functional outcomes. Statistical analysis of the frequency indexes was carried out using the Pearson χ^2 criterion and the exact Fisher test (for $n < 10$ in any of the selected subgroups). Continuous indicators were analyzed using parametric (Student's t-test) and nonparametric (Mann-Whitney test) methods.

Results: The incidence of complications in the main group was 5,5 times lower than in the comparison group, and the number of people with complications in the comparison group was 22 (48,9%), in the main group - 10 (10,3%), the differences were 4,7 times.

The duration of inpatient treatment in the main group was 2,8 days less than in the comparison group (19,4%, $p=0,03$), outpatient treatment by 19,9 days (15,4%, $p=0,02$). Substantially higher in the main group was the frequency of excellent results (by 45,6%, $p=0,02$). Satisfactory results were 4,3 times more frequent in the comparison group ($p=0,03$).

Conclusion: The use of a device to accurately hold the spokes provides a significant improvement in the results of treatment of ankle fractures using transarticular fixation.

Key words: ankle fractures; dislocation of the foot; transarticular fixation; the device for exact carrying out of spokes.

Түйіндеме

БІЗДІ ТУРА ӨТКІЗУ ҮШІН АППАРАТТЫ ҚОЛДАНУ АРҚЫЛЫ ТАБАНЫҢ ТАЙҚУЫМЕН БОЛҒАН ТОБЫҚ СЫНЫҒЫН ЕМДЕУДЕГІ КЛИНИКАЛЫҚ НӘТИЖЕЛЕР

Аскар С. Серикбаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-6077-5065>

Алмас А. Дюсупов¹, <https://orcid.org/0000-0002-2086-8873>

Ажар А. Дюсупова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8857-4118>

Аскар А. Козыкенов¹, **Асхат К. Кабдешов**¹, **Асанали А. Сеиткабылов**

¹Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті,
Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі: Тобық сынықтары аяқ жарақаты кезіндегі кең тараған жарақат түріне жатады. Табан тайқуымен жүретін тобық сынықтары емі кезіндегі емнің қиыншылықтарын туғызады. Трансартикулярлы фиксация әдісі өзінің қарапайымдылығымен және буынды тұрақты фиксациялауымен бағаланады. Бірақта трансартикулярлы бекіту кезінде бізді өткізгенде кездесетін асқыну түрлері бар. Құрылғының көмегімен бізді өткізгенде буынның тұрақты фиксациясын және кездесетін асқыну түрлерін азайтады.

Зерттеу мақсаты: Табанның тайқуымен жүретін, тобықтың сынығы кезінде трансартикулярлы фиксация үшін бізді өткізу әдісін жетілдіру.

Материалдар мен әдістер: Тексерілген барлық науқастар саны 142, оның ішінде 87 ер адам (61,3%) және 55 әйел (38,7%), олардың жас аралықтары 19 дан 75 жасқа дейін (орташа жас $46,1 \pm 2,5$ құрады). Негізгі топта 97 науқас болды, олардың емінде осы науқастарға құрастырылған құрылғы қолданылды. Салыстырмалы топта 45 адам (31,7%) болды, бұл науқастарға бізбен бекіту құрылғыны қолданусыз жүргізілді.

Асқынулардың жиілігі мен құрылымын, емдеу ұзақтығын және оның функционалдық нәтижелерін ескере отырып, екі топтағы пациенттерге ерте (стационарлық) және ұзағырақ (амбулаториялық) емдеу кезеңіне баға берілді. Статистикалық талдауда көрсеткіштердің жиілігін анықтауда Пирсон χ^2 және Фишер белгілері қолданылды (кез-келген топтан іріктелген кезде $p < 10$). Уздіксіз талдаудағы көрсеткіштер (Стьюдент t критеріі) және параметрлік емес (Манна-Уитни критеріі) параметрлерді қолданумен жүргізілді.

Зерттеу нәтижелері: негізгі топтағы асқынулардың саны салыстырмалы топқа қарағанда 5,5 есе төмен болды, ал салыстырмалы топтағы асқынлары болған адамдар саны 22 (48,9%), негізгі топта – 10 (10,3%), айырмашылық 4,7 құрады.

Негізгі топтағы стационарлық емнің ұзақтығы, салыстырмалы топқа қарағанда 2,8 тәулікке аз болды (19,4%, $p=0,03$), амбулаториялық емдеу 19,9 күн болды (15,4%, $p=0,02$). Негізгі топта айтарлықтай жоғары нәтижелер (45,6% -ға, $p=0,02$) болды. Салыстырмалы топта қанағаттанарлық нәтижелер 4,3 есе жиі кездеседі ($p=0,03$).

Қорытынды: Трансартикулярлы фиксацияны қолдануда тобық сынығының емінде құрылғы көмегімен бізді тура өткізу әдісі айрықша жақсы нәтиже көрсетті.

Түйінді сөздер: тобық сынығы; табанның тайқуы; трансартикулярлы бекіту; біздерді тура өткізуге арналған құрылғы.

Библиографическая ссылка:

Серикбаев А.С., Дюсупов А.А., Дюсупова А.А., Козыкенов А.А., Кабдешов А.К., Сеиткабылов А.А. Клинические результаты лечения переломов лодыжек с вывихом стопы с использованием аппарата для точного проведения спиц // Наука и Здравоохранение. 2018. 4 (Т.20). С. 61-72.

Serikbaev A.S., Dyussupov A.A., Dyussupova A.A., Kozykenov A.A., Kabdeshov A.K., Seitkabylov A.A. Clinical results of treatment of ankles fractures with stop recognition with use of the apparatus for accurate spice. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 4, pp. 61-72.

Серикбаев А.С., Дюсупов А.А., Дюсупова А.А., Козыкенов А.А., Кабдешов А.К., Сеиткабылов А.А. Бізді тура өткізу үшін аппаратты қолдану арқылы табанның тайқуымен болған тобық сынығын емдеудегі клиникалық нәтижелер // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 4 (Т.20). Б. 61-72.

Актуальность

Переломы костей нижних конечностей доминируют в структуре травматизма в современных условиях [5,16,21]. В их числе переломы голени и лодыжек, которые встречаются, по данным различных авторов, в 10-20% от повреждений нижних конечностей [1,20,22].

На этот сегмент приходится вся масса тела при ходьбе, что определяет один из аспектов сложности лечения и реабилитации таких пациентов [6]. Вторым моментом является необходимость достаточно продолжительной фиксации, которая может далее негативно отразиться на функциональных результатах [18,23].

Ведущим моментом, определяющим эффективность лечения, является фиксация стопы в голеностопном суставе. Она может быть достигнута путем интраартикулярного проведения спиц [12]. Этот метод обладает в целом малой травматичностью, однако в этом плане недостатком его остается неминуемое развитие артроза за счет прохождения спицы через сустав [4,8]. Выраженность этого артроза зависит от нескольких факторов: числа проведенных спиц, их положения, обеспечивающего устойчивость фиксации.

В условиях произошедшего уже травматического повреждения, приводящего к развитию отека, смещению костных ориентиров, достаточно трудной задачей является нахождение положения спиц, обеспечивающего их наиболее адекватную локализацию после завершения фиксации. На практике в значительной части случаев одна или несколько проведенных спиц оказываются вне большеберцовой кости [10]. Осуществление повторного их проведения и повторного рентгеновского контроля удлиняют

и удорожают манипуляцию. Более выраженное повреждение суставных поверхностей костей голеностопного сустава повышает риск развития артроза [7,15].

Это требует совершенствования методики проведения спиц, что и являлось целью нашего исследования.

Цель исследования: совершенствование методики проведения спиц для трансартикулярной фиксации при переломах лодыжек, сопровождающихся вывихом стопы.

Материалы и методы

Дизайн исследования - проспективное нерандомизированное клиническое исследование.

Обследовано 142 пациента, в том числе 87 мужчин (61,3%) и 55 женщин (38,7%) в возрасте от 19 до 75 лет (средний возраст 46,1±2,5 года). Все пациенты обследованы в условиях травматологического стационара Больницы скорой медицинской помощи г. Семей в 2010-2017 гг.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- наличие перелома лодыжек и заднего края большеберцовой кости со смещением отломков и подвывихом и вывихом стопы;
- проведение лечения перелома с использованием трансартикулярной фиксации стопы;
- наличие информированного согласия на применение соответствующих методов лечения и анонимное использование полученных данных для проведения научного исследования.

Критерии исключения:

- неполное обследование и отсутствие данных отдаленного периода наблюдения;
- отказ от участия в исследовании.

В основную подгруппу были включены 97 пациентов, у которых в процессе лечения

применялось разработанное устройство. В группе сравнения было 45 человек (31,7%), у которых проведение фиксирующих спиц осуществлялось без использования устройства.

В таблице 1 представлены данные в распределении больных по универсальной классификации переломов АО в зависимости от клинической группы.

Таблица 1.

Распределение больных по группам и характеру перелома.

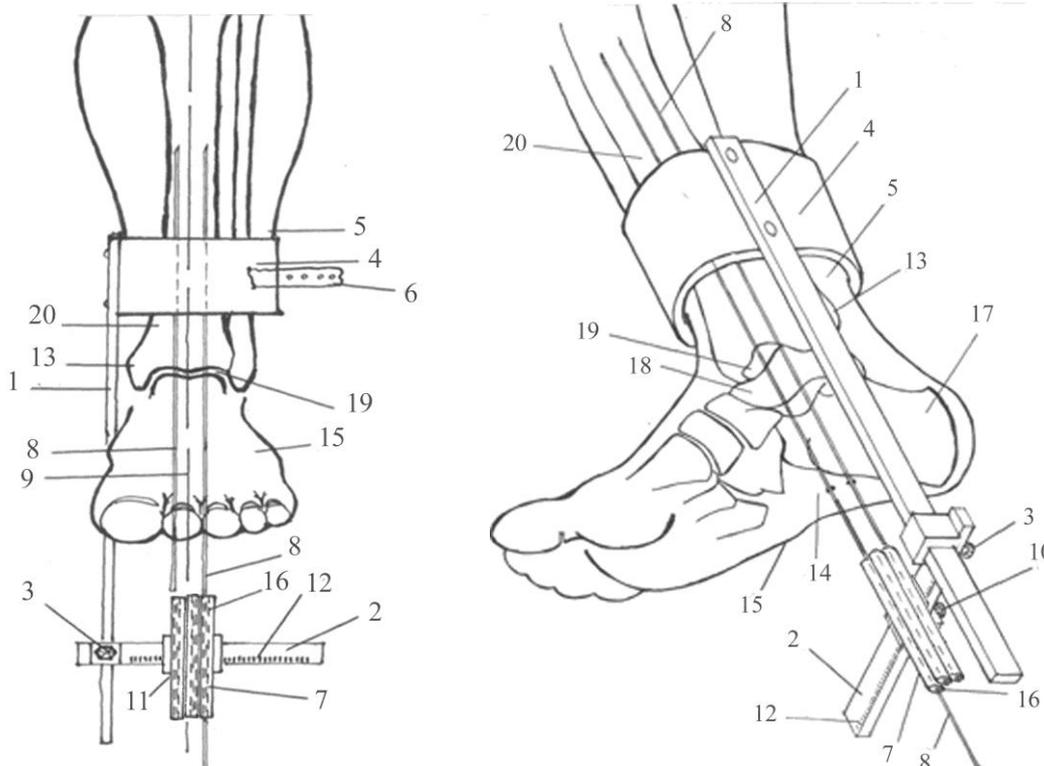
Характер перелома	Группы					
	основная		сравнения		всего	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
A3	6	6,2	3	6,7	9	6,3
B2	40	41,2	18	40,0	58	40,8
B3	32	33,0	15	33,3	47	33,1
C1	13	13,4	6	13,3	19	13,4
C2	3	3,1	1	2,2	4	2,8
C3	3	3,1	2	4,4	5	3,5
Итого	97	68,3	45	31,7	142	100

Из данных таблицы видно, что различий между группами практически не было, что позволило получить результаты, зависящие только от примененной методики фиксации.

Осуществлялась оценка течения раннего (стационарного) и отдаленного (амбулаторного)

периодов лечения пациентов обеих групп с учетом частоты и структуры осложнений, продолжительности лечения и его функциональных исходов.

Для точного проведения спиц было разработано специальное устройство (рисунок 1).



1 – стержень; 2 – горизонтальная направляющая; 3, 10 – стопорный винт; 4 – фиксатор; 5 – голень; 6 – крепежный элемент; 7 – направляющее устройство; 8 – спица; 9 – осевая линия; 11 – отметка; 12 – шкала на направляющей; 13 – медиальная лодыжка; 14 – поверхность стопы; 15 – мягкие ткани стопы; 16 – направляющее устройство (отверстие для спицы); 17 – пяточная кость; 18 – таранная кость; 19 – голеностопный сустав; 20 – большеберцовая кость

Рисунок 1 - Устройство для трансартикулярного проведения спиц через стопу к большеберцовой кости

Его применение осуществляется следующим образом. Под общей или проводниковой анестезии после ручной одномоментной репозиции лодыжки, а так же передних и задних краев большеберцовой кости производится вправление вывихов или подвывихов стопы по общепринятому методу [Каплан А.В. Повреждения костей и суставов. – М., 1979. – С.510-514.].

После этого фиксатор (4) располагают на внутренней стороне нижней части поврежденной голени (5) и прочно фиксируют с помощью элементов для закрепления (6). В это время стержень (1) располагают в центре ширины медиальной лодыжки (13) и крепко удерживают руками на неповрежденных тканях. При этом ассистент удерживает направляющее устройство (7) установленное на 5-6 мм вправо от отметки (11) и прочно прижимает его к неповрежденным тканям (14). Направляющее устройство, представляющее собой три трубки с внутренним диаметром, соответствующим диаметру спицы, и размещенные по углам треугольника со стороной 0,7 см, фиксируют стопорным винтом к горизонтальной направляющей (2) аппарата. Спицы ставят в канал направляющего устройства острым концом к стопе и с помощью сверла проводят в большеберцовую кость (20) через неповрежденные при травме ткани стопы (15), пяточную кость (17), таранную кость (18) и голеностопный сустав (19). Снимают стопорный винт (3), расслабляют закрепленную

горизонтальную направляющую (2), отодвигают ее к дистальной части. Затем спицы (8) над кожей укорачивают, оставляя 1,5-2,0 см. Устройство снимают с ноги. В области спицы накладывают асептическую повязку. Положение отломков, спиц и устранение вывиха стопы контролируют путем рентгеновского исследования в трех проекциях.

Статистический анализ проводился в специализированном программном продукте SPSS Statistica 20.0. Анализ частотных показателей проведен с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера (при $p < 10$ в любой из выделенных подгрупп).

Анализ непрерывных показателей проводился с использованием параметрических (критерий t Стьюдента) и непараметрических (критерий Манна-Уитни) методов при неприменимости t-критерия по причине отсутствия нормального распределения вариационного ряда [2].

Граничным уровнем статистической значимости для опровержения нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$.

Исследование выполнено в рамках диссертационной работы на соискание степени PhD. Тема исследования одобрена Этическим комитетом ГМУ г. Семей, № 4 протокола от 14.10.2015г.

Результаты исследования

Для оценки клинических результатов был проведен анализ частоты развившихся осложнений (таблица 2).

Таблица 2.

Частота осложнений, связанных с особенностями проведения спиц для трансартикулярной фиксации.

Осложнения	Группы			
	основная, n=97		сравнения, n=45	
	абс. число	%	абс. число	%
Неправильное положение спицы при введении	0	0,0	13	28,9
Вторичный подвывих стопы за счет изгиба спиц	7	7,2	9	20,0
Излом спиц	0	0,0	4	8,9
Спицевой остеомиелит	0	0,0	1	2,2
Воспаление мягких тканей вокруг спиц	8	8,2	11	24,4
Всего	15	15,5	38	84,4

Наиболее частым было неправильное положение спицы при введении. Оно имело место только в группе сравнения, и полностью

предотвращалось при применении разработанного устройства. В ряде случаев в обеих группах развивалось вторичное

смещение (подвывих или вывих) стопы в результате изгиба спиц. Особенности их проведения при применении разработанного устройства позволили существенно снизить частоту данного осложнения – с 20,0% в группе сравнения до 7,2% в основной ($p=0,006$). Излом спиц в процессе фиксации наблюдался только в группе сравнения (8,9% случаев, $p>0,05$). Как мы полагаем, данные различия также были связаны с более благоприятным распределением нагрузок при положении спиц в вершинах равностороннего треугольника. Также значимые различия были прослежены по частоте развития воспаления мягких тканей вокруг спиц. В группе сравнения она составила 24,4% и была втрое ниже в основной. В целом частота осложнений в основной группе была почти в 5,5 раза ниже, чем в группе сравнения. Если учитывать то, что часть осложнений развилась у одних и тех же пациентов, число таковых в группе

сравнения было равно 22 (48,9%), в основной группе – 10 (10,3%), а различия составили 4,7 раза.

Фиксация, как при использовании устройства, так и при его отсутствии предусматривала проведение 5 спиц, в том числе трех через голеностопный сустав. В основной группе введение во всех случаях ограничивалось этими спицами, в группе сравнения, как уже указывалось выше, в 28,9% случаев, первично спицы были проведены неправильно. С учетом их повторного проведения, среднее количество спиц, проведенных через сустав, в группе сравнения равнялось $4,1 \pm 0,1$, что было значимо выше показателя основной группы ($p=0,002$, критерий χ^2).

На рисунке 2 представлены данные, характеризующие продолжительность стационарного и амбулаторного лечения в сравниваемых группах.

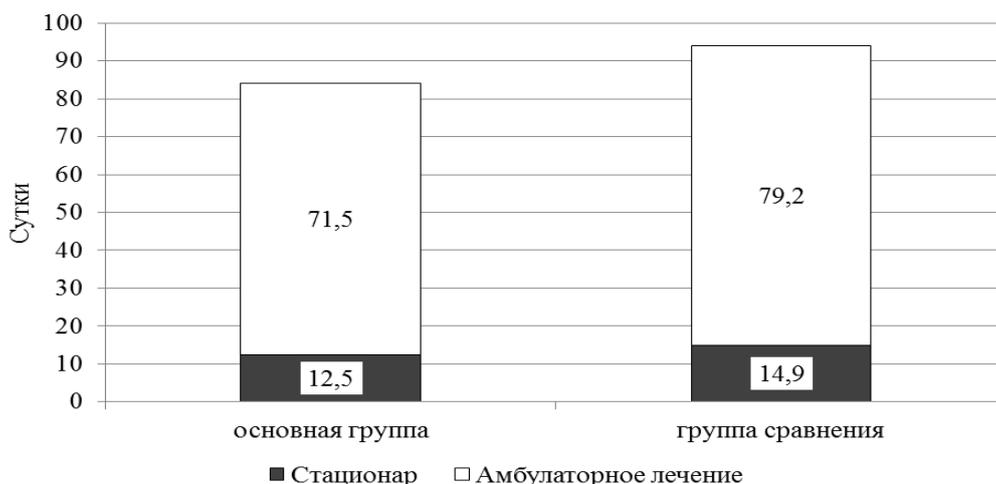


Рисунок 2. Сравнительная продолжительность лечения больных в зависимости от группы.

Продолжительность стационарного лечения в основной группе была на 2,8 суток меньше, чем в группе сравнения (19,4%, $p=0,03$ по критерию Стьюдента).

Аналогичный анализ продолжительности амбулаторного лечения показал различия в 19,9 суток (15,4%, $p=0,02$ по критерию Стьюдента). В целом применение методики позволило сократить лечение на 22,7 суток.

Для определения причин формирования данных различий нами был дополнительно проведен анализ продолжительности лечения больных в зависимости от наличия осложнений

и их характеристики. Результаты его представлены на рисунке 3.

Существенных различий между группами по продолжительности лечения как при неосложненном течении послеоперационного периода, так и при развитии осложнений не было. В то же время, само по себе развитие осложнений в обеих группах определяло значимое увеличение сроков госпитализации. То есть, представленные выше различия средней продолжительности лечения были обусловлены, главным образом, большей частотой развития осложнений в группе

сравнения. Аналогичное заключение можно сделать и по продолжительности долечивания в амбулаторных условиях. Определенные показатели в этом случае также были

практически идентичными между группами и имели существенные различия внутри групп.

На рисунке 4 представлен анализ функциональных результатов.

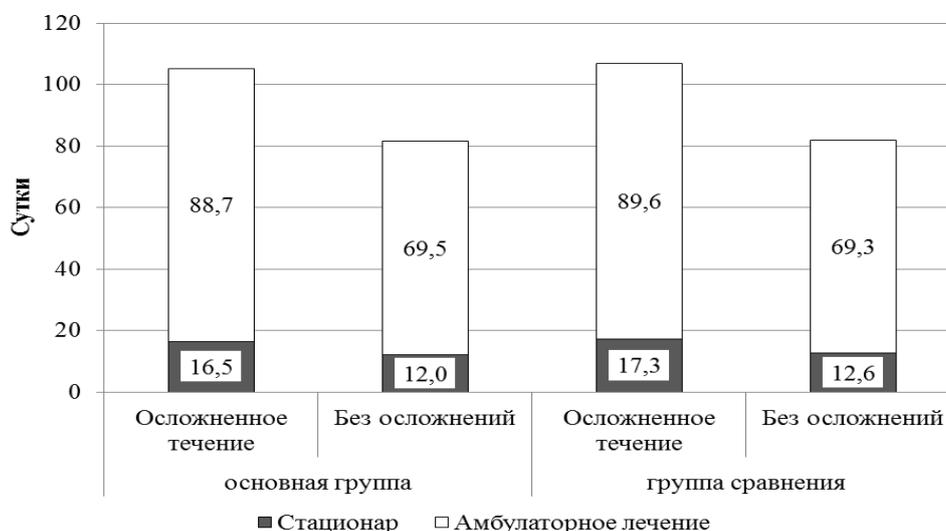


Рисунок 3. Сравнение продолжительности лечения в зависимости от развившихся осложнений.

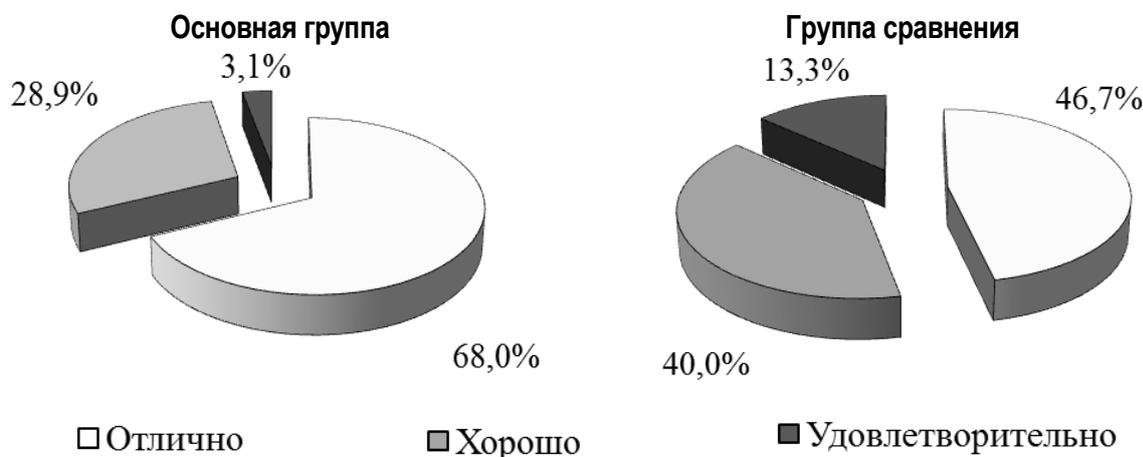


Рисунок 4. Функциональные результаты лечения переломов лодыжек в зависимости от клинической группы.

Следует заметить, что неудовлетворительных результатов в целом по группе не было, и подавляющее большинство составляли отличные и хорошие. Тем не менее, имелись определенные различия в группах, выделенных в зависимости от применения разработанного устройства. Существенно выше оказалась частота отличных результатов (на 45,6% по

сравнению с пациентами, у которых устройство не применялось, $p=0,02$, по точному критерию Фишера). Напротив, удовлетворительные результаты в 4,3 раза чаще наблюдались в группе сравнения ($p=0,03$ по критерию χ^2).

Был также проведен анализ результатов лечения в зависимости от осложнений (рисунок 5).

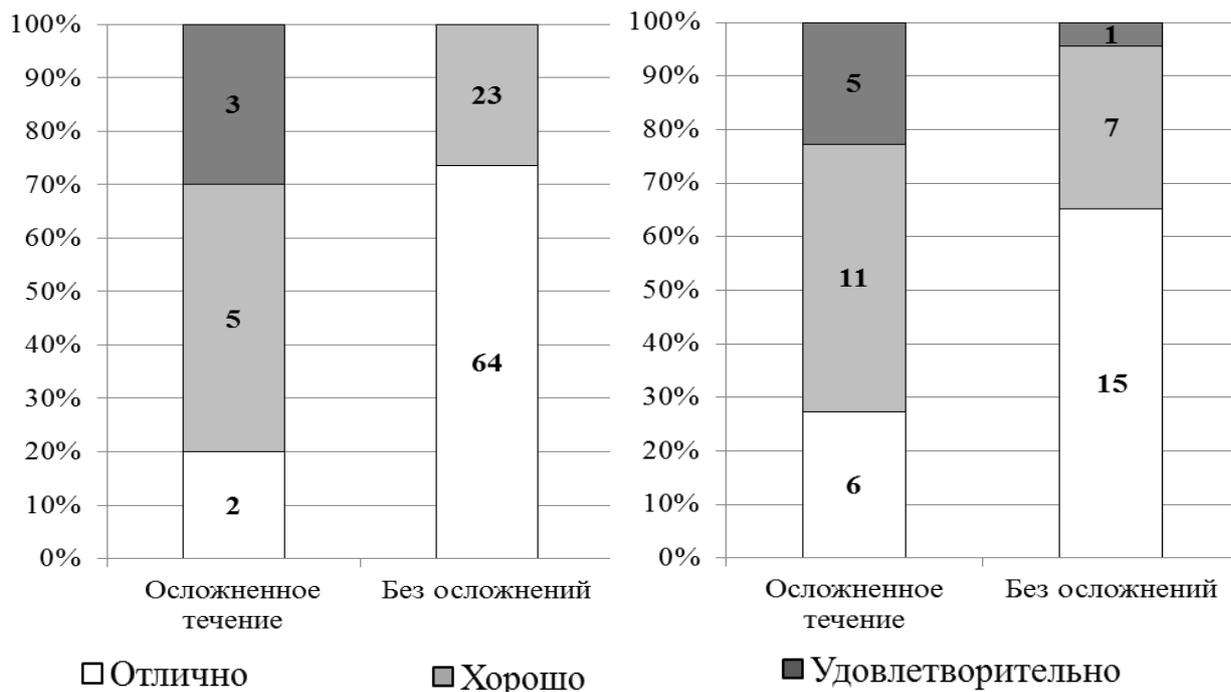


Рисунок 5. Сравнительный анализ функциональных результатов в группах в зависимости от осложнений

Обращает на себя внимание практическая идентичность распределения результатов в подгруппах без осложнений и с развитием осложнений при сравнении между группами. Подавляющее большинство удовлетворительных результатов (кроме одного) отнесены к случаям осложненного течения. При отсутствии осложнений наблюдалось явное преобладание отличных результатов в обеих группах.

Обсуждение полученных результатов

Лечение повреждений костей, особенно находящихся под большой нагрузкой с учетом необходимости восстановления функции требует применение методик, прошедших хорошую клиническую апробацию и зарекомендовавших себя вполне эффективными и безопасными. Их разработка и внедрение должны осуществляться на научной основе.

К числу хорошо зарекомендовавших себя способов лечения переломов лодыжек с вывихом стопы относится трансартикулярная фиксация [13,14]. Однако имевшиеся недостатки способа снижали его конкурентоспособность в отношении методик, предусматривающих проведение открытого оперативного вмешательства [3,17,19]. Одной из основных проблем являлась невозможность

гарантированно точного проведения спиц для фиксации и их расположения наиболее выгодным с точки зрения кинематики способом. В результате возникал целый ряд проблем, связанных с:

- необходимостью повторного проведения спиц с рентгенологическим контролем;
- увеличением непосредственной травматизации суставных поверхностей и покровных тканей при проведении спиц;
- потребностью в пролонгировании анестезиологического пособия при вмешательстве;
- возможностью сохранения неправильного положения спиц даже после повторного введения с риском нестабильности конструкции и/или прорезывания спиц;
- при нахождении спиц в одной плоскости – гарантированной нестабильности фиксации за счет возможности изгиба, приводящей к замедлению консолидации отломков и восстановления связочного аппарата сустава;
- увеличением травматизации суставной поверхности при наличии подвижности конструкции [9,11].

Как мы полагаем, разработанное устройство снимает эту проблему и позволяет с первого же раза обеспечить точную и стабильную фиксацию стопы. Существенным моментом

улучшения оказывается сокращение средней продолжительности вмешательства, длительности наркоза и числа рентгеновских исследований. К сожалению, в настоящее время устройство не получило широкого распространения и эксплуатируется только в рамках травматологических клиник г. Семей, что определяет представление в данной публикации исчерпывающих результатов и не дает возможности для сравнения с другими аналогичными исследованиями.

Заключение

Использование устройства для точного проведения спиц обеспечивает значительное улучшение результатов лечения переломов лодыжек с использованием трансартикулярной фиксации.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов при выполнении данного исследования.

Авторы гарантируют, что в статье нет фактов плагиата.

Некоторые результаты данного исследования были опубликованы в других издательствах, в настоящем объеме с полным комплексом исследований и интерпретации предлагается к печати впервые.

Финансирование: в финансировании статьи сторонние организации участия не принимали.

Вклад авторов:

Серикбаев А.С., Козыкенов А.А., Кабдешов А.К. – непосредственное выполнение исследований, сбор материала, его анализ и интерпретация, участие в написании статьи;

Дюсупов А.А. – руководство исследованием, участие в анализе и интерпретации материала, написании статьи.

Дюсупова А.А., Сеиткабылов А.А. – подбор литературных источников, набор материала для обсуждения результатов.

Литература:

1. *Беленький И.Г., Кутянов Д.И., Спасивцев А.Ю.* Структура переломов длинных костей конечностей у пострадавших, поступающих для хирургического лечения в городской многопрофильный стационар // *Вестн. СПб университета.* 2013. Сер.11 (1). С.134-139.

2. *Гланц С.* Биомедицинская статистика. М., 2008. 462 с.

3. *Горбатов Р.О., Павлов Д.В., Малышев Е.Е.* Современное оперативное лечение переломов лодыжек и их последствий //

Современные технологии в медицине. 2015. Т.7, №2. С.153-167.

4. *Десятерик В.И., Дунай О.Г., Заболотный С.В.* Анализ результатов лечения свежих закрытых повреждений голеностопного сустава // *Травма.* 2009. Т.10, №1. С.29-32.

5. *Егуазарян К.А., Черкасов С.Н., Ратьев А.П., Атнаева Л.Ж.* Анализ структуры травматизма среди взрослого населения в разрезе федеральных округов Российской Федерации // *Травматология и ортопедия.* 2017. 1(21). С.28-30.

6. *Ключевский В.В.* Повреждение голеностопного сустава и стопы. Хирургия повреждений. Ярославль: ДИА-пресс, 1999. С.330-335.

7. *Ключевский В.В., Терентьев А.С., Кульзеров П.Н., Крендиков В.В.* 20-летний опыт лечения повреждений голеностопного сустава // *Сб. тез. IX Съезда травматологов-ортопедов России.* Саратов, 2010. Т.1. С.163-164.

8. *Корзун О.А.* Ошибки и осложнения в хирургии повреждений лодыжек // *Материалы Междунар. конгр. «Современные технологии в травматологии и ортопедии: ошибки и осложнения — профилактика, лечение».* М., 2004. С.64.

9. *Морозов А.А.* Травматические вывихи голени и их осложнения: автореф. дисс. к.м.н. – М., 2015. – 28 с.

10. *Самодай В.Г., Летников А.Н.* Ошибки и осложнения при лечении переломов лодыжек // *Материалы Междунар. конгр. «Современные технологии в травматологии и ортопедии: ошибки и осложнения профилактика, лечение».* М., 2004. С.121-122.

11. *Сергеев С.В., Загородний Н.В., Абдулхабирова М.А., Гришанин О.Б., Карпович Н.И., Папоян В.С.* Современные методы остеосинтеза костей при острой травме опорно-двигательного аппарата. М.: РУДН, 2008. 222 с.

12. *Телицын П.Н., Жила Н.Г.* Тактика лечения переломов и переломовывихов костей голеностопного сустава // *Дальневосточный мед. журн.* 2016. №3. С.31-35.

13. *Травматология: национальное руководство / под ред. Г.П. Котельникова, С.П. Миронова.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 808 с.

14. *Филимендинов Ю.А.* Лечение переломовывихов голеностопного сустава:

автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ярославль, 2003. 33 с.

15. Шукуров Э.М. Современные аспекты лечения больных с множественными переломами костей нижних конечностей (Обзор литературы) // Гений ортопедии. 2014. №3. С.89-93.

16. Щетинин С.А., Щетинин С.А. Анализ частоты и последствий травматизма в России // Современные проблемы науки и образования. 2015. №2. 10-12.

17. Hamid N., Loeffler B.J., Braddy W., Kellam J.F., Cohen B.E., Bosse M.J. Outcome after fixation of ankle fractures with an injury to the syndesmosis: the effect of the syndesmosis screw // J Bone Joint Surg Br. 2009. 91(8). P.1069-1073.

18. Molloy A.P., Roche A., Narayan B. Treatment of nonunion and malunion of trauma of the foot and ankle using external fixation // Foot Ankle Clin. 2009. 14(3). P.563-87.

19. Noh J.H., Roh Y.H., Yang B.G., Kim S.W., Lee J.S., Oh M.K. Outcomes of operative treatment of unstable ankle fractures: a comparison of metallic and biodegradable implants // J Bone Joint Surg Am. 2012. 94(22): e166.

20. Olerud C., Molander H. Bi and trimalleolar ankle fractures operated with nonrigid internal fixation // Clin. Orthop. 2006. 206. P.253-260.

21. Păun S., Beuran M., Negoii I., Runcanu A., Gaspar B. Trauma – epidemiology: where are we today? // Chirurgia (Bucur). 2011. 106(4). P.439-443.

22. Shibuya N., Davis M.L., Jupiter D.C. Epidemiology of foot and ankle fractures in the United States: an analysis of the National Trauma Data Bank (2007 to 2011). J Foot Ankle Surg. 2014. 53(5). P.606-608.

23. Wei N., Yuwen P., Liu W., Zhu Y., Chang W., Feng C., Chen W. Operative versus nonoperative treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures: A meta-analysis of current evidence base // Medicine (Baltimore). 2017. 96(49): e9027.

Referensec:

1. Belen'kii I.G., Kutzhanov D.I., Spesivtsev A.Yu. Struktura perelomov dlennykh kostei konechnostei u postradavshikh, postupayushhikh dlya khirurgicheskogo lecheniya v gorodskoi mnogoprofil'nyi stacionar [Structure of fractures of

long bones of extremities in the victims entering for surgical treatment in the city multiprofile hospital]. *Vestn. SPb universiteta*. 2013. Ser.11 (1). pp.134-139. [In Russian]

2. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. [Primer of Biostatistics]. (per. s angl.). M., *Praktika*, 2008. 462 p. [In Russian]

3. Gorbatov R.O., Pavlov D.V., Malyshev E.E. Sovremennoe operativnoe lechenie perelomov lodyzhek i ikh posledstviy [Modern operative treatment of fractures of the ankles and their consequences]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2015. T.7, №2. pp.153-167. [In Russian]

4. Desyaterik V.I., Dunai O.G., Zabolotnyi S.V. Analiz rezul'tatov lecheniya svezhikh zakrytykh povrezhdenii golenostopnogo sustava [Analysis of results of treatment of acute closed ankle joint injuries]. *Travma*. 2009. T.10, №1. pp.29-32. [In Russian]

5. Egiazaryan K.A., Cherkasov S.N., Rat'ev A.P., Attaeva L.Zh. Analiz struktury travmatizma sredi vzroslogo naseleniya v razreze federal'nykh okrugov Rossiiskoi Federatsii [Analysis of the structure of injuries among adults in the context of the federal districts of the Russian Federation.]. *Travmatologiya i ortopediya [The Traumatology and orthopedics]*. 2017. 1(21). pp.28-30. [In Russian]

6. Klyuchevskii V.V. Povrezhdenie golenostopnogo sustava i stopy [Damage to the ankle and foot]. *Hirurgiya povrezhdenij*. Jaroslavl': DIA-press, 1999. p.330-335. [In Russian]

7. Klyuchevskii V.V., Terent'ev A.S., Kul'zerov P.N., Krendikov V.V. 20-letnii opyt lecheniya povrezhdenii golenostopnogo sustava [20-year experience in the treatment of ankle injury]. *Sb. tez. IX S'ezda travmatologov-ortopedov Rossii*. [Proceedings of IX Congress of Traumatologists-Orthopedists of Russia], Saratov, 2010. T.1. pp.163-164. [In Russian]

8. Korzun O.A. Oshibki i oslozhneniya v hirurgii povrezhdenij lodyzhek [Errors and complications in ankle injury surgery]. *Materialy Mezhdunar. kongr. «Sovremennye tekhnologii v travmatologii i ortopedii: oshibki i oslozhneniya — profilaktika, lechenie»* [Materials of Intern. congress. "Modern technologies in traumatology and orthopedics: mistakes and complications - prevention, treatment"]. M., 2004. p.64. [In Russian]

9. Morozov A.A. *Travmaticheskie vyivki goleni i ikh oslozhneniya* [Traumatic leg dislocations and

their complications]: avtoref. diss. k.m.n. – M., 2015. – 28 p. [In Russian]

10. Samodai V.G., Letnikov A.N. Oshibki i oslozhneniya pri lechenii perelomov lodyzhek [Errors and complications in the treatment of ankle fractures]. *Materialy Mezhdunar. kongr. «Sovremennye tehnologii v travmatologii i ortopedii: oshibki i oslozhneniya profilaktika, lechenie»* [Materials of Intern. congress. "Modern technologies in traumatology and orthopedics: mistakes and complications - prevention, treatment"]. M., 2004. pp.121-122. [In Russian]

11. Sergeev S.V., Zagorodnii N.V., Abdulhabirov M.A., Grishanin O.B., Karpovich N.I., Papoyan V.S. *Sovremennye metody osteosinteza kostei pri ostroi travme oporno-dvigatel'nogo apparata* [Modern methods of osteosynthesis of bones in acute trauma of the musculoskeletal system]. M.: RUDN, 2008. 222 p. [In Russian]

12. Telitsyn P.N., Zhila N.G. Taktika lecheniya perelomov i perelomovyvikhov kostei golenostopnogo sustava [Tactics of treatment of fractures of the ankle bones]. *Dal'nevostochnyj med. zhurn.* [Far East Medical Journal]. 2016. №3. pp.31-35. [In Russian]

13. *Travmatologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Traumatology: national guide] / pod red. G.P. Kotelnikova S.P. Mironova. M.: GJeOTAR-Media, 2008. 808 s. [In Russian]

14. Filimendikov Yu.A. *Lechenie perelomovyvikhov golenostopnogo sustava* [Treatment of ankle fractures]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Jaroslavl', 2003. 33 s. [In Russian]

15. Shukurov Je.M. *Sovremennye aspekty lecheniya bol'nykh s mnozhestvennymi perelomami kostei nizhnikh konechnostei (Obzor literatury)* [Modern aspects of treatment of patients with multiple fractures of the bones of the lower extremities (Review)]. *Genii ortopedii* [The

Geniuses of orthopedics]. 2014. №3. pp.89-93. [In Russian]

16. Shhetinin S.A., Shhetinin S.A. *Analiz chastoty i posledstviy travmatizma v Rossii* [Analysis of frequency and consequences of injuries in Russia]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2015. №2. pp.10-12. [In Russian]

17. Hamid N., Loeffler B.J., Braddy W., Kellam J.F., Cohen B.E., Bosse M.J. Outcome after fixation of ankle fractures with an injury to the syndesmosis: the effect of the syndesmosis screw. *J Bone Joint Surg Br.* 2009. 91(8). P.1069-1073.

18. Molloy A.P., Roche A., Narayan B. Treatment of nonunion and malunion of trauma of the foot and ankle using external fixation. *Foot Ankle Clin.* 2009. 14(3). P.563-87.

19. Noh J.H., Roh Y.H., Yang B.G., Kim S.W., Lee J.S., Oh M.K. Outcomes of operative treatment of unstable ankle fractures: a comparison of metallic and biodegradable implants. *J Bone Joint Surg Am.* 2012. 94(22): e166.

20. Olerud C., Molander H. Bi and trimalleolar ankle fractures operated with nonrigid internal fixation. *Clin. Orthop.* 2006. 206. P.253-260.

21. Păun S., Beuran M., Negoii I., Runcanu A., Gaspar B. Trauma – epidemiology: where are we today? *Chirurgia (Bucur).* 2011. 106(4). P.439-443.

22. Shibuya N., Davis M.L., Jupiter D.C. Epidemiology of foot and ankle fractures in the United States: an analysis of the National Trauma Data Bank (2007 to 2011). *J Foot Ankle Surg.* 2014. 53(5). P.606-608.

23. Wei N., Yuwen P., Liu W., Zhu Y., Chang W., Feng C., Chen W. Operative versus nonoperative treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures: A meta-analysis of current evidence base. *Medicine (Baltimore).* 2017. 96(49): e9027.

Контактная информация:

Серикбаев Аскар Сейткабылович – PhD докторант кафедры скорой медицинской помощи Государственного медицинского университета г. Семей. г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 071400, Восточно-Казахстанская область, г. Семей, улица Абая, 103.

E-mail: askar.s_79@mail.ru

Телефон: 87754012011

Получена: 2 мая 2018 / Принята: 25 августа 2018 / Опубликовано online: 30 августа 2018

УДК 616.6-007.26-053.2-08-004.057.4

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ ГИПОСПАДИИ У ДЕТЕЙ. ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Альмира Д. Жаркимбаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-3487-0170>

Азат А. Дюсембаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-3398-7329>

Маратбек Т. Аубакиров¹, <https://orcid.org/0000-0002-8650-2225>

Есмира М. Гамзаева¹

¹ Кафедра интернатуры по педиатрии,
Государственный медицинский университет города Семей,
г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Гипоспадия относится к распространенным аномалиям половых органов. Лечение гипоспадии у детей проводится только хирургическим путем. Разнообразие применяемых методов лечения обусловлено большим количеством осложнений и поиском оптимального способа операции для коррекции гипоспадии.

Цель улучшение результатов лечения передних и средних форм гипоспадии у детей путем внедрения модифицированного метода уретропластики лоскутом крайней плоти на «питающей ножке» и снижение послеоперационных осложнений.

Задачи исследования:

1. Проведение ретроспективного анализа результатов одно- и двухэтапных методик хирургической коррекции гипоспадии, ранее использованных в г. Астане «Национальный научный центр Материнства и Детства, «Городская детская больница №2, в г. Усть-Каменогорске «Центр Матери и Ребенка» за период с 2010-2015 год;

Изучение мирового опыта лечения гипоспадии в зарубежных странах на основании результатов исследований глубиной 7-8 лет в поисковых базах данных как: PubMed/Medline, Web of Science, EBSCO, Cochrane Library.

2. Проведение клинического осмотра пациентов: наличие жалоб, оценка местного статуса - форма и внешний вид полового члена, расположение меатуса, отсутствие уретрально-кожного свища, а также стеноза и дивертикула неоуретры;

3. Оценка эффективности примененного модифицированного метода лечения путем проведения уретрографии с водорастворимым йодсодержащим контрастным веществом и урофлоуметрии.

Материалы и методы. Дизайн исследования – нерандомизированное клиническое, контролируемое исследование.

Изучаемые нозологии: гипоспадия со следующими формами с дистальной, средне-стволовой, нижней трети ствола полового члена; осложнения уретропластики: уретрально-кожный свищ, дистопия меатуса.

Ожидаемые результаты и выводы. Использование в Медицинском Центре Государственного медицинского университета г. Семей с 2014 года инициированного способа оперативного лечения (изобретение №90249 от 13.10.2014г.) у детей с дистальными формами гипоспадии показало абсолютное преимущество модифицированного метода по сравнению с ранее применявшимися методами коррекции гипоспадии в плане развития осложнений.

Применение модифицированного метода (изобретение №102547 от 29.08.2016г.) пластики уретры «лоскутом крайней плоти на питающей ножке» со средне- и проксимально-стволовой формами гипоспадии у пациентов позволит улучшить результаты оперативного лечения, снизить число послеоперационных осложнений, кратность оперативных вмешательств, обеспечит раннюю адаптацию детей к обществу.

Ключевые слова: гипоспадия, дети, урофлоуметрия, пластика уретры, результаты.

Abstract

IMPROVEMENT OF METHODS OF TREATMENT OF GIOSPADIA IN CHILDREN. STUDY PROTOCOL.**Almira D. Zharkimbaeva**¹, <https://orcid.org/0000-0003-3487-0170>**Azat A. Dyusembayev**¹, <https://orcid.org/0000-0002-3398-7329>**Maratbek T. Aubakirov**¹, <https://orcid.org/0000-0002-8650-2225>**Yesmira M. Gamzayeva**¹

¹ Department of internship in pediatrics,
Semey State Medical University,
Semey, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Hypospadias refers to widespread anomalies of the genital organs. Treatment of hypospadias in children is performed only surgically. The variety of applied methods of treatment is caused by a large number of complications and the search for the optimal method of surgery for the correction of hypospadias.

The aim: to improve the results of treatment of anterior and middle hypospadias in children by introducing a modified urethroplasty method with a flap of the foreskin on the “feeding leg” and reducing postoperative complications.

Objectives:

1. Retrospective analysis of the results of one-two-stage surgical correction of hypostadines, previously used in Astana, “The National Science Center for Maternity and Childhood”, “City Hospital #2 in Ust'-Kamenogorsk “The center for mother and child” in the period of 2010 and 2015;

The study of the world experience of the treatment of hypospadias in foreign countries on the basis of the results of deep-seated 7-8 years research in search databases as:

PubMed/Medline, Web of Science, EBSCO, Cochrane Library.

2. Clinical examination of patients: the presence of complaints, assessment of local status-form and appearance of the penis, the location of the meatus, the absence of the urethral-cutaneous fistula, as well as stenosis and diverticulum and neurethra;

3. Evaluation of the effectiveness of the applied modified method of treatment by performing urethrography with a water-soluble iodine-containing contrast agent and uroflowmetry.

Materials and methods.

Design of the study: a nonrandomized clinical, controlled trial.

Studied nosologies: hypospadias with the following forms from the distal, middle-stem, lower third of the trunk of the gently sloping member; complications of urethroplasty: urethral-dermal fistula, dystopia meatus.

Expected result and conclusions.

The use of the initiated method of surgical treatment in the Medical Center Of the Semey State Medical University in 2014 (invention №90249 of 13.10.2014) children with distal forms of hypospadias showed the absolute advantage of the modified method in comparison with previously used methods correction of hypospadias in terms of complications.

Application of the modified method (invention №102547 of 29.08.2016) of urethral plasty with a flap of the prepuce on the feeding leg in patients with mid-stem and proximal-stem forms of hypostadines will improve the results of surgical treatment, reduce the number of postoperative complications, the multiplicity of surgical interventions, and ensure early adaptation of children to society

Keywords: *hypospadias, children, uroflowmetry, urethra plastic, outcomes.*

Түйіндеме

**БАЛАЛАРДА ГИПОСПАДИЯНЫ ЕМДЕУ ӘДІСТЕРІН
ЖЕТІЛДІРУ. ЗЕРТТЕУ ХАТТАМАСЫ.****Альмира Д. Жаркимбаева** ¹, <https://orcid.org/0000-0003-3487-0170>**Азат А. Дюсембаев** ¹, <https://orcid.org/0000-0002-3398-7329>**Маратбек Т. Аубакиров** ¹, <https://orcid.org/0000-0002-8650-2225>**Есмира М. Гамзаева** ¹

¹ Педиатрия бойынша интернатура кафедрасы,
Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті,
Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Гипоспадия жыныс мүшелерінің кең тараған ақауларына жатады.

Балаларда гипоспадияны емдеу тек хирургиялық жолмен жүргізіледі. Балаларда гипоспадияны емдеудің көп түрлілігі асқынулардың көптілігі мен гипоспадияның коррекциясын жасау үшін тиімді ота әдістерін іздестіруімен байланысты.

Мақсаты: балаларда гипоспадияның алдыңғы және ортаңғы бөлігінің емін жақсарту үшін жетілдірілген «қоректендіргіш аяқшасы бар» қиынды уретропластика әдісін қолдану арқылы, отадан кейінгі асқынуларды азайту.

Зертеу міндеттері:

1. 2010-2015 жылдар аралығында Өскемен қаласының «Ана мен бала Орталығы», Өскемен қаласының «№2 Қалалық балалар ауруханасы», Астана қаласының «Ана мен Бала Ұлттық ғылыми орталығының» бұрын қолданылған бір және екі кезенді гипоспадияның хирургиялық емдеу әдістеріне ретроспективті анализдің нәтижесі шығарылды. PubMed/Medline, Web of Science, EBSCO, Cochrane Library іздеу базаларында 7-8 жыл тереңдікте шетел мемлекеттерінің негізгі зерттеу нәтижелеріне сүйеніп гипоспадияны емдеудің әлемдік тәжірибесін зерттеу.

2. науқастарға клиникалық бақылау жүргізу: шағымдардың болуы, жергілікті статусты бағалау-жыныс мүшесінің сыртқы көрініс мен пішіні, меатустың орналасуы, уретральды-терілік жылпнкөздің болмауы, сонымен бірге неоуретраның дивертикулы мен стенозы;

3. Қолдылған емдеу ойлап табылған әдісінің тиімділігін анықтау үшін суға еритін құрамында йоды бар контрасты затымен уретрография мен урофлоуметрия.

Материалдар мен әдістер.

Зерттеу дизайны – рандомизирленбеген клиникалық, бақыланатын зерттеу.

Зерттелетін аурулар: ЖМ төменгі үштен бір бөлігі, бағанның ортаңғы бөлігі, гипоспадияның дистальды түрлері; уретропластиканың асқынулары: уретральды-терілік жылпнкөз, меатус дистопиясы.

Күтілетін нәтижелер мен қорытынды. Семей қаласының Мемлекеттік Медицина университетінің Медициналық Орталығында 2014 жылдан бастап енгізілген инициирленген оталық емдеу әдісі (13.10.2014 жылдан №90249 ойлап табылған әдіс) баладарда гипоспадияның дистальды түрін емдеу кезінде туындайтын асқынуларға байланысты, жетілдірілген әдіс бұрын қолданылған гипоспадияның коррекция әдісімен салыстырғанда абсолютті тиімділігін көрсетті.

Жетілдірілген науқастарда гипоспадияның бағанның ортаңғы және төменгі бөлігінің емін жақсарту үшін жетілдірілген «қоректендіргіш аяқшасы бар» қиынды уретропластика әдісін (29.08.2016 жылдан №102547 ойлап табылған әдіс) қолдану оперативті емнің нәтижесін жақсартады, отадан кейінгі асқынуларды санын азайтады, оперативті кірісулердің бір кезенді, балалардың қоғамға ерте бейімделуін қамтамасыз етеді.

Негізгі сөздер: гипоспадия, балалар, урофлоуметрия, уретраның пластикасы, нәтижелер.

Библиографическая ссылка:

Жаркимбаева А.Д., Дюсембаев А.А., Аубакиров М.Т., Гамзаева Е.М. Совершенствование способов лечения гипоспадии у детей. Протокол исследования // Наука и Здравоохранение. 2018. 4 (Т.20). С. 73-85.

Zharkimbaeva A.D., Dyusembayev A.A., Aubakirov M.T., Gamzayeva Ye.M. Improvement of methods of treatment of gipospadia in children. Study protocol. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 4, pp. 73-85.

Жаркимбаева А.Д., Дюсембаев А.А., Аубакиров М.Т., Гамзаева Е.М. Балаларда гипоспадияны емдеу әдістерін жетілдіру. Зерттеу хаттамасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 4 (Т.20). Б. 73-85.

Актуальность

Гипоспадия является самой частой патологией развития полового члена у мальчиков.

Гипоспадия – широко распространенный в мире порок развития наружных половых органов у мальчиков, встречающийся по разным данным от 1:150 до 1:300-400 новорожденных мальчиков [5].

Разные формы гипоспадии наблюдают с неодинаковой частотой. По данным (J.Barcat, 1969) наиболее часто выявляют легкие формы порока: головчатая, венечная и дистальная стволочная формы гипоспадии, которые составляют - 73,4% [10, 18].

Согласно данным других авторов распространенность данного порока у урологических больных варьирует от 1% до 4%. За последние 30 лет происходит увеличение частоты встречаемости данного порока развития почти на 1% в год [1, 2, 21, 19].

Количество ближайших послеоперационных осложнений варьирует от 10 до 80%, а в отдаленном периоде неудовлетворительный результат составляет более 25% [13].

Зарубежные хирурги придерживаются различных сроков оперативного лечения гипоспадии. Так P. Mollard, P.Mouriguand (1989) рекомендуют радикальную коррекцию порока с 6 месячного возраста, W. Hendren, E. Horton, H. Snyder (1990) с годовичного возраста [6], а M. Samuel, S. Capps, A. Worth (2001); W. Snodgrass (2004); J.E. Nuininga, R.P. DeGier, R. Verschurenetal., (2005) отдают предпочтение одноэтапному лечению [12].

По данным исследований некоторых авторов возраст ребенка, а также длина дефекта уретры по волярной поверхности полового члена являются факторами риска образования кожно-уретрального свища после оперативного лечения методом «onlay island flap». Согласно результатам ретроспективного

анализа (Huang L.Q. и соавт.) с января 2009 г. по декабрь 2012 года, наибольший процент осложнения наблюдался у детей старшего возраста - 38,9% (6-12лет), тогда как у детей в возрасте 0-2 лет процент осложнений составил - 3,9%. Что касается длины дефекта уретры, частота UCF составила 8,2% (5/61) у пациентов с длиной ≤ 2 см, 12,8% (9/70) в 2-3 см, 22,6% (7/31) в 3-4 см и 0% (0/5) выше 4 см [17].

Для коррекции дистальных и средне-стволовых форм гипоспадии наиболее широко применяются следующие виды оперативных методик одноэтапных операций: уретропластика тубуляризированной рассеченной уретральной площадкой (tubulirized incised plate - TIP), уретропластика с использованием тубуляризированной рассеченной уретральной площадкой со вставкой свободного лоскута крайней плоти (grafted tubulirized incised plate - GTIP), методика накладного лоскута на сосудистой ножке (Mathieu и Onlay Island Flap).

Несмотря на высокую частоту встречаемости гипоспадии, в настоящее время нет единого критерия оценки результатов операции и соответственно эффективности лечения [16,20]. Оценка косметических, функциональных (качество мочеиспускания) и психологических (качество сексуальной жизни) результатов лечения гипоспадии крайне субъективна [15]. Предложенные авторами опросники позволили получить объективную и субъективную оценки результатов операции TIP (уретропластика тубуляризированной рассеченной уретральной площадкой), Methieu [8].

В настоящее время для коррекции проксимальных форм гипоспадии у детей применяются такие методики хирургического лечения, как «onlay-tube», «onlay-tube- onlay»

Hodgson III, Duckett, Faizulin VIII, это разнообразные одноэтапные операции с использованием лоскута крайней плоти на сосудистой ножке, в более сложных случаях (мошоночной и промежностной) в сочетании с грубой деформацией кавернозных тел (30-90°) предпочтение отдается двухэтапным операциям *Bracka u Cukcow*.

По мнению многих авторов, несмотря на то, что уретральные свищи встречаются чаще других осложнений, одним из наиболее серьезных осложнений являются стриктуры созданной уретры. Уретральный стеноз приводят к увеличению внутриуретрального и пузырного давления, нарушению пассажа мочи с развитием хронического воспалительного процесса в мочевыводящих путях (*Nesbit R.M., 1965, Hodgson N.B., 1981, Русаков В.И., 1991, Файзулин А.К., 2007*).

Результаты исследования показывают эффективность проведения урофлоуметрии для выявления осложнений в послеоперационном периоде у детей. Данные урофлоуметрии у пациентов после коррекции гипоспадии изменяются с течением времени: до операции у трети пациентов отмечается снижение скорости мочеиспускания; максимальное снижение отмечается через 1 месяц после операции, когда процесс рубцевания наиболее выражен. Поэтому использовать данные урофлоуметрии для оценки качества мочеиспускания после коррекции гипоспадии наиболее целесообразно не ранее, чем через два месяца после операции [7].

По данным ряда авторов наиболее часто наблюдали осложнения в виде свища уретры 25% после одномоментной операции пластики уретры поперечным тубуляризованным лоскутом крайней плоти ПТЛКП (*W. Duckett*), 14% по модифицированной методики ПТЛКП (*Ю.Э. Рудин*).

Осложнения этапных операций составили 15% при пластики уретры лоскутом ствола ПЧ с укрытием неоуретры в члено-мошоночном анастомозе (*Secile I-II*) [9].

Общая частота осложнений при применении свободного лоскута слизистой щеки для уретропластики при проксимальных формах составил 32% (11), в том числе свищ в 5, проксимальной стриктуры в 4 и Meatal

стеноза 2 (*Fine R., Reda E.F., Zelkovic P., Gitlin J., Freyle J., Franco I., Palmer L.S. 2015r*).

Частыми осложнениями после пластики уретры являются свищи мочеиспускательного канала, которые образуются по разным причинам, но встречаются практически при всех видах уретральных пластик. К причинам, способствующим формированию уретральных свищей, можно отнести локальную ишемию тканей с последующим некрозом и формированием фистулы, дезадаптацию краев искусственной уретры, использование грубого шовного материала, травматизацию тканей хирургическим инструментарием, инфицирование, неадекватную деривацию мочи в послеоперационном периоде, неверное наложение повязки и др. [11].

Большая часть осложнений после операции Snodgrass выявляется при первом контрольном осмотре пациента или же в течение первого года после выполнения операции TIP у пациентов с гипоспадией. Из 125 осложнений 64% были выявлены при первом визите пациента после операции, 81% в течение первого года после операций. Средние сроки выявления осложнения составили 6 месяцев для свищей уретры, меатостеноза/стриктур уретры и дивертикулов против 2 месяцев (1неделя–24 месяца) для несостоятельности головки полового члена. Несостоятельность головки чаще всего выявляется через 2 месяца, тогда как свищи и стриктуры уретры - через 6 месяцев. Через 1 год наблюдали 14 мальчиков без осложнений для выявления возможных осложнений [14].

Изучение результатов хирургического лечения дистальной формы гипоспадии, по данным отечественных и зарубежных авторов, показало, что проблема лечения данного порока не решена до настоящего времени, поскольку различного рода неудачи в послеоперационном периоде достигают иногда 50% и более [12].

По приведенным данным зарубежных авторов с 2002-2013г частота повторных операций по поводу устранения осложнений у детей, подвергшихся традиционной одноэтапной коррекции данного порока с использованием лоскута препуциальной кожи выше, чем сообщалось ранее. Средний возраст пациентов составил 14,1 месяцев.

Средний период наблюдения составил 38,6 месяцев. Свищи уретры 57% (32), дивертикулов в 14%(8), Meatal стеноза 9%(2), стриктуры уретры в 14%(8) (Stanasel I., Le H.K., Bilgutay A., Roth D.R., Gonzales E.T. Jr, Janzen N., Koh C.J., Gargollo P., Seth A. 2015г).

В настоящее время в Республике Казахстан коррекция врожденной аномалии развития мочевыделительной системы проводится согласно утвержденному клиническому протоколу диагностики и лечения гипоспадии у детей [4].

Правильный выбор методики операции позволяет добиться хорошего функционального и косметического результата, снизить риск послеоперационных осложнений [3].

Задачи:

1. Проведение ретроспективного анализа результатов одно- и двухэтапных методик хирургической коррекции гипоспадии, ранее использованных в г. Астане ННЦМид, ГДБ№2, г. Усть-Каменогорске ЦМиР за период с 2010-2015 год;

Изучение мирового опыта лечения гипоспадии в зарубежных странах на основании результатов исследований глубиной 7-8 лет в поисковых базах данных как: PubMed/Medline, Web of Science, EBSCO, Cochrane Library.

2. Проведение клинического осмотра пациентов: наличие жалоб, оценка местного статуса - форма и внешний вид полового члена, расположение меатуса, отсутствие уретрально-кожного свища, а также стеноза и дивертикула неоуретры;

3. Оценка эффективности примененного метода лечения путем проведения уретрографии с водорастворимым йодсодержащим контрастным веществом и урофлоуметрии.

Целью исследования является улучшение результатов лечения передних и средних форм гипоспадии у детей путем внедрения модифицированного метода уретропластики лоскутом крайней плоти на «питающей ножке» и снижение послеоперационных осложнений.

Материалы и методы планируемого исследования

Дизайн исследования - нерандомизированное клиническое, контролируемое исследование.

Статистическая обработка

Анализ данных. Выбор статистического критерия для анализа данных будет зависеть от типа анализируемых переменных. Для количественных переменных: параметрические и непараметрические методы статистического анализа, линейный и логистический регрессионный анализ, корреляционный анализ. Для качественных данных: хи-квадрат Пирсона, отношение правдоподобия, хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера. Значение $p < 0,05$ будет принято за статистически значимое.

Статистический анализ будет проводиться при помощи программы SPSS версия 20.0 (IBM Ireland Product Distribution Limited, Ireland). Для определения доверительного интервала (95% ДИ) будет использована программа CIA (Confidence Intervals Analysis version 2.2.0)

Этические вопросы.

Исследование будет проведено в соответствии с Хельсинской декларацией и Кодексом «О здоровье народа и системе здравоохранения РК», Приказом министра здравоохранения РК № 53 «Об утверждении Инструкции по проведению клинических исследований и (или) испытаний фармакологических и лекарственных средств в Республике Казахстан» от 14 февраля 2005 г., Приказом министра здравоохранения РК №442 "Об утверждении правил проведения доклинических исследований, медико-биологических экспериментов и клинических испытаний в Республике Казахстан» от 25.07.2007 г.

На проведение данного исследования получено разрешение Этического комитета Государственного медицинского университета г. Семей от 27.04.2017г протокол №6. У всех участников исследования будет получено информационное согласие на операцию и разрешение на освещение результатов исследования в научно-практических журналах.

Сбор, защита и хранение данных исследования. Конфиденциальность:

Защита индивидуальных данных участников исследования гарантируется. Участники будут закодированы уникальным кодом. Соответствие между этим кодом и личной идентификационной информацией хранится в файле, к которому имеет доступ только хранитель базы данных. При оглашении результатов исследования, в

публикациях и статьях личные данные участников использоваться не будут.

Научная работа будет проведена на базе Медицинского Центра Государственного медицинского университета г. Семей.

Дизайн планируемого исследования представлен на Рисунок 1.

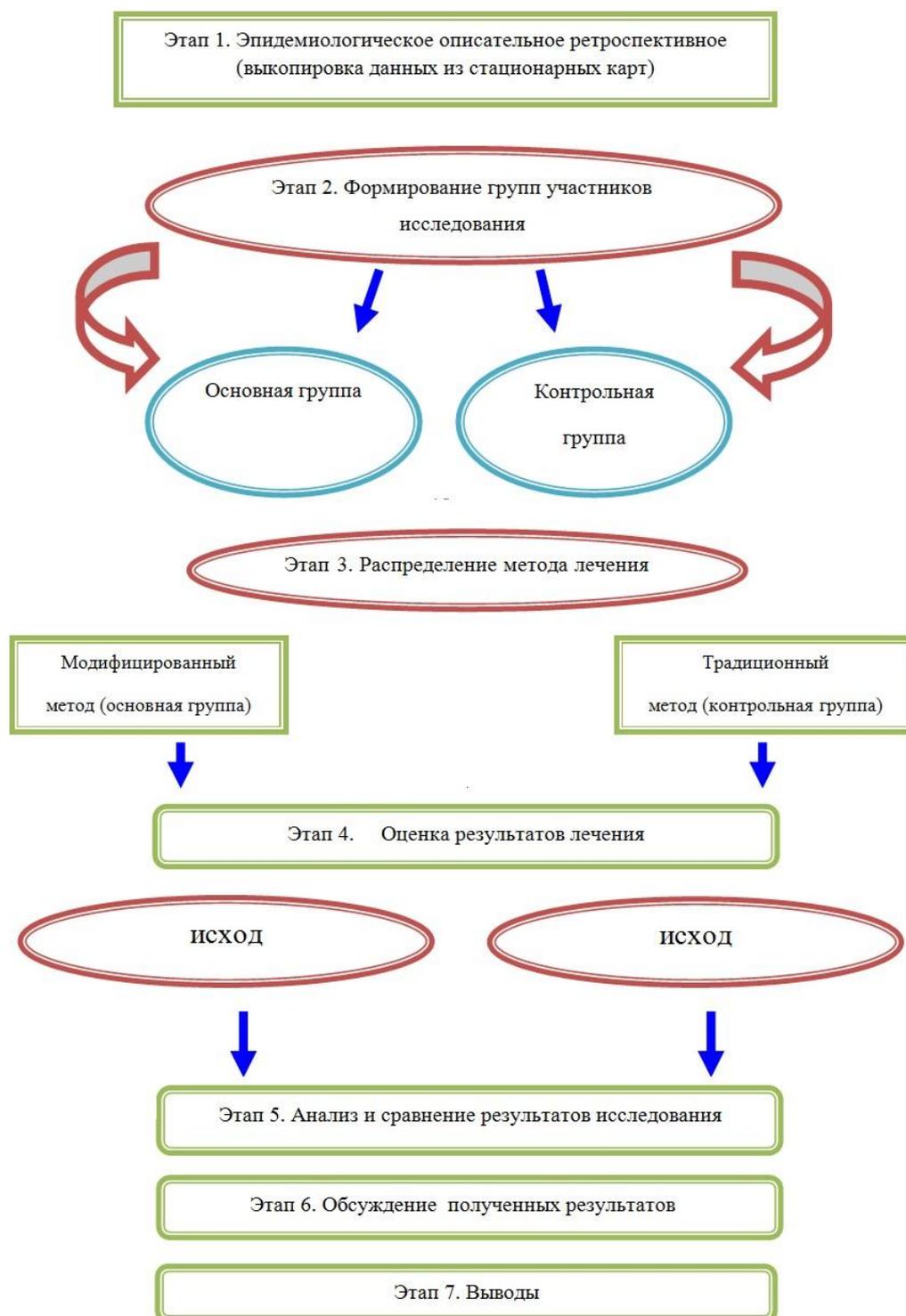


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Для выполнения 1 задачи выбран аналитический, статистический методы: будет проведен анализ результатов ранее использованных методов лечения гипоспадии в г. Астане ННЦМид, ГДБ №2, г. Усть-Каменогорске ЦМиР с 2010-2015 годы. Для этого предполагается сбор и анализ результатов традиционно применяемых одно- и двух этапных методик оперативного лечения гипоспадии у детей.

Критерии включения пациентов в выборку для ретроспективного анализа:

- пациенты, госпитализированные с 2010 года по 2015 год с установленным клиническим диагнозом гипоспадия: головчатая, венечная, верхней, средней и нижней трети ствола полового члена;

- пациенты с осложнениями, такими как уретрально-кожный свищ, дистопия меатуса,

- после неоднократно перенесших операций по поводу устранения различных форм гипоспадии и послеоперационных осложнений;

Критерии исключения в выборку:

- пациенты с диагнозом ложный гермафродитизм;

- пациенты, у которых ранее проведена операция иссечение крайней плоти;

- пациенты с врожденными пороками развития верхних отделов мочевыделительной системы;

Объект исследования: медицинская документация Форма 003у утвержденная приказом и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от «23» ноября 2010 года № 907 - медицинская карта стационарного больного, статистические данные Медицинского Центра.

Для изучения опыта лечения гипоспадии в зарубежных странах будет проведен литературный обзор: «Методы хирургической коррекции гипоспадии у детей и эффективность использованных методик».

Стратегия поиска: для изучения мирового опыта лечения гипоспадии у детей будут использованы полнотекстовые статьи оригинальных исследований, глубиной 7-8 лет в таких базах данных как: PubMed/Medline, Web of Science, EBSCO, Cochrane Library. Ключевые слова поиска: hypospadias, children, surgical treatment, outcomes, obstruction,

urethrocutaneous fistula, dystopia, meatus, questionnaire functional results, uroflowmetry, voided volum.

Для выполнения второй, третьей задач выбран клинический, аналитический, статистический методы:

Объект исследования: пациенты, госпитализированные в Медицинский Центр Государственного медицинского университета г. Семей, соответствующие критериям включения в исследование:

1) пациенты с дистальной, средне-стволовой, нижней трети ствола полового члена;

2) пациенты с мочевым свищем и дистопией устья неоуретры;

3) глубина выборки данных с 2016 по 2019 год.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1) пациенты с задней формой гипоспадии (мошоночная, промежностная);

2) пациенты с диагнозом ложный гермафродитизм;

3) пациенты с послеоперационными осложнениями стеноз и дивертикул неоуретры;

4) пациенты после circumcisio;

5) пациенты с врожденными пороками развития верхних отделов мочевыделительной системы;

В основную группу войдут пациенты, которым будут проводится операции следующими методами: модифицированная методика для дистальной и проксимальной формы гипоспадии.

В контрольную группу будут включены пациенты, для которых будут использованы одноэтапные операции такие, как TIP, GTIP, Methieu, пластика уретры поперечным тубуляризованным лоскутом крайней плоти ПТЛКП (W.Duckett), модифицированная методика ПТЛКП (Ю.Э. Рудин). А также пациенты, которым будут применен метод двухэтапной операции Враска.

Размер выборки: в данном исследовании примут участие пациенты, госпитализированные на оперативное лечение в плановом порядке по portalу «Бюро госпитализации Республики Казахстан» (Portal Бюро госпитализации (Астана) был

создан по указу «О внедрении портала Бюро госпитализации» Министерства здравоохранения РК от 01.07.2010 года). Выборка будет сформирована сплошным методом.

Методика выбора операции:

Лечение всех форм гипоспадии осуществляется исключительно хирургическим способом. Перед оперативным вмешательством необходимо провести комплексное обследование пациента. В случаях задних форм гипоспадии и в сочетании гипоспадии с крипторхизмом проводят кариотипирование, позволяющее дифференцировать гипоспадию с другими нарушениями формировании пола.

Для проведения оперативного лечения модифицированной методикой будут

включены пациенты с дистальной, средней-трети и нижней трети формами гипоспадии, а также пациенты после уретропластики с сохранным «капюшоном» крайней плоти.

В основную группу с применением модифицированных методик не будут включены пациенты с задней формой гипоспадии, с диагнозом ложный крипторхизм, а также пациенты в возрасте до 1 года.

В группу с применением традиционных методов лечения войдут пациенты с дистальной, средней-трети и нижней трети формами гипоспадии.

Исследуемые параметры исследования

Исследуемые параметры исследования представлены в Таблица 1

Таблица 1.

Параметры исследования для статистического анализа

№	Переменная	Характеристика	Варианты ответов
1.	Возраст	Количественная	Цифра
2.	Диагноз при поступлении	Номинальная	- Гипоспадия передняя форма - Гипоспадия средняя форма - Состояние после уретропластики. - Дистопия меатуса. - Кожно-уретральный свищ. - Состояние после циркумцизио
3.	Метод операции	Номинальная	- Новый модифицированный метод - Традиционный метод
4.	Кратность оперативных вмешательств	Количественная	Цифра
5.	Осложнения	номинальная	- Кожно-уретральный свищ - Дистопия меатуса - Расхождение краев раны - Стеноз неоуретры - Дивертикул неоуретры - Деформация ПЧ
6.	Время пребывания в стационаре (койко-дней)	количественная	Цифра
7.	Сроки катетеризации (длительность нахождения уретростомы)	количественная	Цифра

Для выполнения 3 задачи (Оценка эффективности внедренного способа пластики уретры, метода устранения послеоперационных осложнений и сравнение полученных результатов лечения с традиционными используемыми методами) будут использованы: клинико-инструментальный, аналитический, статистический методы. Планируется проведение сравнения исходов лечения в основной и контрольной группах по следующим критериям:

1) оценка местного статуса в предоперационном и послеоперационном периоде - форма и внешний вид полового члена, расположение меатуса, отсутствие уретрально-кожного свища, а также наличие стеноза и дивертикула неоуретры;

2) с целью оценки акта мочеиспускания и выявления нарушений уродинамики нижних мочевых путей будет проведена урофлоуметрия в пред- и послеоперационном периоде детям старше 3-4 лет;

3) проведение уретрографии с применением водорастворимого йодсодержащего контраста для оценки проходимости неоуретры;

Объект исследования:

1) пациенты, госпитализированные с передней и средней формами гипоспадии с 2013 по 2019 год и перенесшие операции по новой методике и оперированные традиционным способом;

2) пациенты, госпитализированные в г. Астане, ЦМиР г. Усть-Каменогорске с передней и средней формами гипоспадии с 2013-2019 годы, оперированные традиционным способом;

3) пациенты с осложнениями после традиционной уретропластики.

Источник информации: медицинская документация Форма 003/у утвержденная приказом и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от «23» ноября 2010 года № 907 - медицинская карта стационарного больного.

Критерии включения:

1) форма и внешний вид полового члена, расположение меатуса, отсутствие уретрально-кожного свища, стеноза и дивертикула неоуретры;

2) параметры урофлограммы: длительность задержки мочеиспускания, продолжительность потока мочи, длительность акта мочеиспускания, эффективный объем мочеиспускания, объемная скорость потока мочи через 1 секунду от начала микции, средняя и максимальная объемная скорость потока мочи;

3) данные уретрограммы, других инструментальных исследований;

Критерии исключения:

1) результаты экскреторной урографии и микционной цистографии, данные УЗИ почек предоперационного исследования;

2) результаты лечения у пациентов с врожденные пороки развития верхних отделов мочевыделительной системы, задних форм гипоспадии.

Статистический анализ:

Анализ данных. Выбор статистического критерия для анализа данных будет зависеть от типа анализируемых переменных. Для количественных переменных: параметрические и непараметрические методы статистического анализа, линейный и

логистический регрессионный анализ, корреляционный анализ. Для качественных данных: хи-квадрат Пирсона, отношение правдоподобия, хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера. Значение $p < 0,05$ будет принято за статистически значимое. Статистический анализ будет проводиться при помощи программы SPSS версия 20.0 (IBM Ireland Product Distribution Limited, Ireland). Для определения доверительного интервала (95%ДИ) будет использована программа CIA (Confidence Intervals Analysis version 2.2.0)

Ожидаемые результаты:

Применение разработанного (модифицированного) способа пластики уретры в Медицинском Центре г. Семей, позволит:

1) снизить число повторных послеоперационных осложнений;

2) кратность оперативных вмешательств, так как сама пластика уретры предусматривает одноэтапность;

3) внедренный метод хирургического лечения обеспечит раннюю адаптацию детей к обществу.

Научная новизна:

Совершенствование и внедрение метода уретропластики при дистальной и проксимальной форме гипоспадии.

Научно-практическая значимость исследования:

- Будет проведен анализ результатов лечения и оценка эффективности оперативного лечения гипоспадии традиционными методами, проведенными в ННЦМид г. Астана, ЦМиР г. Усть-Каменогорска.

– Будет разработан и внедрен в клинику одномоментный способ пластики уретры путем применения лоскута из внутренней оболочки крайней плоти на «питающей ножке» при дистальной и проксимальной форме гипоспадии у детей;

– Будет внедрен хирургический метод лечения для устранения послеоперационных осложнений, таких как кожно-уретральный свищ, дистопия устья неоуретры после применения различных видов пластик уретры.

Преимущества данного исследования:

1) исследование проводится в точном соответствии с тщательно спланированным

протоколом и под контролем этического комитета;

2) сравнение результатов модифицированного метода с результатами контрольной группы.

Ограничения данного исследования:

Исследование не подлежит рандомизации и исследование проводится с историческим контролем.

Благодарность

Выражаю особую благодарность заведующему кафедрой общественного здравоохранения РГП на ПХВ «Государственный медицинский университет города Семей», ассоциированному профессору, PhD Мысаеву А.О. за оказанную помощь в написании протокола исследования в рамках дисциплины «Написание протокола исследования в медицине».

Мусиной Д.С. - PhD докторанту по специальности «Общественное здравоохранение» Государственного медицинского университета города Семей.

Финансирование

Данная работа выполняется в рамках научной работы кафедры интернатуры по педиатрии, Государственного медицинского университета города Семей и в рамках исследования по программе PhD-докторантуры «Совершенствование способов лечения гипоспадии у детей».

Финансирование сторонними организациями при выполнении исследования не предполагается. Тема исследования утверждена на заседании Ученого совета Государственного медицинского университета г. Семей от 20.10.2016г протокол №3.

Литература:

1. *Абекенов Б.Д.* Одномоментная коррекция дистальных форм гипоспадии у детей. Научный Центр педиатрии и Детской Хирургии, Минздрава РК, г. Алматы // Педиатрия и детская хирургия. 2012г. №4. С. 54-55.

2. *Ашкрафт К.У., Холдер Т.М.* Детская хирургия. СПб., ООО «Раритет-М», 1999, С. 28-50.

3. *Зоркин С.Н., Апакина А.В.* Оценка результатов одномоментной уретропластики при различных формах гипоспадии у мальчиков // Материалы и научно-

практической конференции научного центра педиатрии и детской хирургии. Алматы, 16 января 2004. С. 212.

4. Клинический протокол МЗ РК. Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 29 сентября 2016 года. Протокол №12. - <http://docplayer.ru/44559564-Klinicheskiy-protokol-diagnostiki-i-lecheniya-gipospadii-u-detey.html>, (дата обращения: 3.05.12.2017), режим доступа свободный.

5. *Лозовой В.М., Ангелов А.В., Лозовая Е.А.* Коррекция гипоспадии в детском возрасте // Материалы и научно-практической конференции научного центра педиатрии и детской хирургии. Алматы, 16 января 2004. С. 212.

6. *Мажобаев К.А., Балтабеков М.Т., Муратбаева А.Б., Токпанов А.К.* Лечение гипоспадии у детей // Материалы и научно-практической конференции научного центра педиатрии и детской хирургии. Алматы, 16 января 2004. С. 212.

7. *Рудин Ю.Э., Ромих В.В., Гарманова Т.Н., Марухненко Д.В.* Функциональные результаты коррекции гипоспадии на основании данных урофлоуметрии // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. №3. С.88-91.

8. *Рудин Ю.Э., Гарманова Т.Н., Марухненко Д.В.* Сравнительная оценка косметических результатов операции пластики уретры по Snodgrass и Methieu с применением опросников у пациентов с гипоспадией // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. №3. С.96-99.

9. *Рудин Ю.Э., Марухненко Д.В., Сайедов К.М.* Выбор метода коррекции проксимальной гипоспадии в детском возрасте // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. №1. С.81-87.

10. *Суходольский А.А.* Оценка эффективности двухэтапной коррекции гипоспадии у мальчиков с использованием свободного кожного лоскута крайней плоти: дис. канд. мед. наук. Москва, 2011. 118с.

11. *Файзулин А.К.* Современные аспекты хирургического лечения гипоспадии у детей: дис. д-ра мед. наук. Москва, 2003. 247с.

12. *Шангичев В.А.* Хирургическое лечение осложнений первичной уретропластики при

гипоспадии: автореф. дис. канд. мед. наук. Саратов, 2010. 106с.

13. Шарабидзе Г.Г. Пред - и послеоперационное лечение мальчиков с гипоспадией: дис. канд. мед. наук. Уфа, 2010. 102с.

14. Adorisoa O., Elia A., Landi L., Taverna M., Malvasio V., D'Asta F., Danti D. The importance of patient selection in the treatment of distal hypospadias using modified Koff procedure // *Journal of Pediatric Urology*. 2010. №4. P.139-142.

15. Aigrain Y., Cheikhelard A., Lottmann H., Lortat-Jacob S. Hypospadias: surgery and complications // *Horm Res Pediatr*. 2010. Vol. 74, № 3. P. 218-222.

16. Castagnetti M., El-Ghoneimi A. Surgical management of primary severe hypospadias in children: systematic 20-year review // *J Urol*. 2010. Vol. 184. P. 1469–1474.

17. Huang L.Q., Ge Z., Tian J., Ma G., Lu R.G., Deng Y.J., Wang L.X., Chen C.J., Zhu H.B., Zhu X.J., Guo Y.F. Retrospective analysis of individual risk factors for urethrocutaneous fistula after onlay hypospadias repair in pediatric patients // *Journal of Pediatric*. 2015. April. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0140-8> (accessed 07.12.2017).

18. King L.R. Hypospadias. Urologic surgery in infant and children. Philadelphia, WB Saunders Cop. 1998: 194-208,

19. Martin I.R., Andrew C.N. Urology secrets. A guide to urology 2003; P.400.

20. Snodgrass W., Macedo A., Hoebeke P., Mouriquand P.D. Hypospadias dilemmas: a round table // *J Pediatr Urol*. 2011. Vol. 7. P. 145–157.

21. Yoshiyuki K., Kenjiro K., Yutaro H. Genetic pathway of external genitalia formation and molecular etiology of hypospadias // *J Urol*. Vol 6, Is 4. 2010. № 8. P. 346.

References:

1. Abekenov B.D. Odnomomentnaya korrektsiya distal'nykh form gipospadii u detei [One-step correction of distal hypospadias in children]. *Nauchnyi Tsentr pediatrii i Detskoi Khirurgii, Minzdrava RK, g.Almaty Pediatriya i detskaya khirurgiya* [Pediatrics and Pediatric Surgery]. 2012g. №4. pp. 54-55. [in Russian]

2. Ashkraft K.U., Kholder T.M. *Detskaya khirurgiya* [Children's surgery], St. Petersburg OOO «Raritet-M», 1999, S. 28-50. [in Russian]

3. Zorkin S.N., Apakina A.V. Otsenka rezul'tatov odnomomentnoi uretrotplastiki pri razlichnykh formakh gipospadii u mal'chikov. [Evaluation of the results of one-stage urethroplasty in various forms of hypospadias in boys]. *Materialy i nauchno-prakticheskoi konferentsii nauchnogo tsentra pediatrii i detskoi khirurgii. Almaty, 16 yanvarya* [Materials and scientific-practical conference of the scientific center of pediatrics and pediatric surgery. Almaty, 2004. January 16]. Almaty, 2004. 16 yanvarya. p. 212. [in Russian]

4. *Klinicheskii protokol MZ RK. Odobreno Ob"edinennoi komissiei po kachestvu meditsinskikh uslug Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Respubliki Kazakhstan ot 29 sentyabrya 2016 goda. Protokol №12.* [Clinical protocol of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Approved by the Joint Commission on the Quality of Medical Services of the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan dated September 29, 2016. Protocol No.12]. <http://docplayer.ru/44559564-Klinicheskii-protokol-diagnostiki-i-lecheniya-gipospadii-u-detey.html>, (data obrashcheniya: 05.12.2017), rezhim dostupa svobodnyi. [in Russian]

5. Lozovoi V.M., Angelov A.V., Lozovaya E. A. Korrektsiya gipospadii v detskom vozraste. [Correction of hypospadias in childhood]. *Materialy i nauchno-prakticheskoi konferentsii nauchnogo tsentra pediatrii i detskoi khirurgii. Almaty, 16 yanvarya 2004. p. 212.* [Materials and scientific-practical conference of the scientific center of pediatrics and pediatric surgery. Almaty, January 16, 2004. p. 212.]. Almaty, 16 yanvarya 2004. p. 212. [in Russian]

6. Mazhibaev K.A., Baltabekov M.T., Muratbaeva A.B., Tokpanov A.K. Lechenie gipospadii u detei [Treatment of hypospadias in children]. *Materialy i nauchno-prakticheskoi konferentsii nauchnogo tsentra pediatrii i detskoi khirurgii.* [Materials and scientific-practical conference of the scientific center of pediatrics and pediatric surgery. Almaty, January 16, 2004. p. 212.] Almaty, 16 yanvarya 2004. p. 212. [in Russian]

7. Rudin Yu.E., Romikh V.V., Garmanova T.N., Marukhnenko D.V. Funktsional'nye rezul'taty korrektsii gipospadii na osnovanii dannykh urofloumetrii. [Functional results of correction of

hypospadias based on uroflowmetry data]. *Экспериментальная и клиническая урология* [Experimental and clinical urology]. 2015. №3. p.88-91. [in Russian]

8. Rudin Yu.E., Garmanova T.N., Marukhnenko D.V. Sravnitel'naya otsenka kosmeticheskikh rezul'tatov operatsii plastiki uretry po Snodgrass i Methieu s primeneniem oprosnikov u patsientov s gipospadiiei. [Comparative evaluation of the cosmetic results of the urethral plastic surgery for Snodgrass and Methieu using questionnaires in patients with hypospadias]. *Экспериментальная и клиническая урология*. [Experimental and clinical urology]. 2014. №3. p.96-99. [in Russian]

9. Rudin Yu.E., Marukhnenko D.V., Saiedov K.M. Vybor metoda korrektsii proksimal'noi gipospadii v detskom vozraste. [Choosing a method for correcting proximal hypospadias in childhood]. *Экспериментальная и клиническая урология*. [Experimental and clinical urology]. 2014. №1. p.81-87. [in Russian]

10. Sukhodol'skii A.A. Otsenka effektivnosti dvukhetapnoi korrektsii gipospadii u mal'chikov s ispol'zovaniem svobodnogo kozhnogo loskuta krainei ploti (dis. kand. med. nauk.) [Evaluation of the effectiveness of a two-stage correction of hypospadias in boys using a free cutaneous flap of the foreskin. Cand. Diss.]. Moskva, 2011. p.118. [in Russian]

11. Faizulin A.K. *Sovremennye aspekty khirurgicheskogo lecheniya gipospadii u detei (dokt. diss.)* [Modern aspects of surgical treatment of hypospadias in children. Doct. Diss.]. Moskva, 2003. 247p. [in Russian]

12. Shangichev V.A. *Khirurgicheskoe lechenie oslozhnenii pervichnoi uretroplastiki pri gipospadii (avtoref. dokt. diss.)* [Surgical treatment of complications of primary urethroplasty with hypospadias. Author's Abstract of Doct. Diss.]. Saratov, 2010. 106p. [in Russian]

13. Sharabidze G.G. *Pred - i posleoperatsionnoe lechenie mal'chikov s gipospadiiei (dis. kand. med. nauk.)* [Pre - and postoperative treatment of boys with hypospadias. Cand. Diss.]. Ufa, 2010. 102p. [in Russian]

14. Adorisiao O., Elia A., Landi L., Taverna M., Malvasio V., D'Asta F., Danti D. The importance of patient selection in the treatment of distal hypospadias using modified Koff procedure. *Journal of Pediatric Urology*. 2010. № 4. p.139-142.

15. Aigrain Y., Cheikhelard A., Lottmann H., Lortat-Jacob S. Hypospadias: surgery and complications. *Horm Res Pediatr*. 2010. Vol. 74, № 3. p. 218-222.

16. Castagnetti M., El-Ghoneimi A. Surgical management of primary severe hypospadias in children: systematic 20-year review. *J Urol*. 2010. Vol. 184. p. 1469-1474.

17. Huang L.Q., Ge Z., Tian J., Ma G., Lu R.G., Deng Y.J., Wang L.X., Chen CJ, Zhu HB, Zhu XJ, Guo YF. Retrospective analysis of individual risk factors for urethrocutaneous fistula after onlay hypospadias repair in pediatric patients. *Journal of Pediatric*. 2015. April. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0140-8> (accessed 07.12.2017).

18. King L.R.: *Hypospadias. Urologic surgery in infant and children*. Philadelphia, WB Saunders Cop., 1998. p. 194-208.

19. Martin I.R., Andrew C.N. *Urology secrets. A guide to urology 2003*; p.400.

20. Snodgrass W, Macedo A, Hoebeke P, Mouriquand PD. Hypospadias dilemmas: a round table. *J Pediatr Urol*. 2011. Vol. 7. p. 145-157.

21. Yoshiyuki K, Kenjiro K, Yutaro H. *Genetic pathway of external genitalia formation and molecular etiology of hypospadias*. *J Urol*. Vol 6, Is 4. 2010. № 8. p. 346.

Контактная информация:

Жаркимбаева Альмира Далелевна – PhD-докторант кафедры интернатуры по педиатрии Государственного медицинского университета города Семей, г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 071412, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Физкультурная 9/6, к.41.

E-mail: zhar_77@mail.ru.

Телефон: 8778 339 92 09

Получена: 19 июля 2018 / Принята: 20 августа 2018 / Опубликовано online: 30 августа 2018

УДК 618.3+519.6+556.16.06

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЕЁ ОСЛОЖНЕНИЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Гульнара Т. Нургалиева ¹, <https://orcid.org/0000-0002-2161-105X>

Гульяш А. Танышева ², <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>

Гульшат К. Манабаева ¹, <https://orcid.org/0000-0002-8217-7680>

¹ Кафедра акушерства и гинекологии,

² Кафедра интернатуры по акушерству и гинекологии,
Государственный медицинский университет города Семей,
г. Семей, Республика Казахстан.

Введение: Гипертензивные расстройства во время беременности являются одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всём мире. После установления диагноза преэклампсии тяжелой степени для определения приоритетности и планирования дальнейшей тактики ведения необходима точная оценка риска, как для матери, так и для плода, в различные моменты времени. Прогностическая модель - это альтернативная основа для клинической практики, для прогнозирования будущих результатов пациентов и для принятия решений по их улучшению.

Цель исследования: анализ литературных данных моделей прогнозирования преэклампсии и ее осложнений.

Методы: был проведен анализ 55 англо- и русскоязычных публикаций из баз данных PubMed, Clinical Key, Web of Science Core Collection, eLibrary, Google Scholar за последние 10 лет, с января 2009 года по июнь 2018 г. Критерии включения: публикации, в которых содержался инструмент прогнозирования (модель), содержащий три или более переменных, и которые обеспечивали вероятность исхода, либо предлагали диагностические или лечебные действия, для описания производительности модели прогнозирования использовались дискриминация и/или калибровка, проводилась внутренняя и внешняя валидация модели. Для поиска были использованы следующие поисковые запросы: «preeclampsia AND prognosis», «preeclampsia AND complications» «EPH AND probability learning», «Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis AND prediction», «прогнозирование преэклампсии», «предикторы гестоза», «осложнения преэклампсии».

Результаты: Найденные опубликованные исследования содержали модели раннего прогнозирования преэклампсии и неблагоприятных материнских и перинатальных исходов. Данный литературный обзор помог найти проблемы с прогнозированием неблагоприятного перинатального исхода при преэклампсии, все существующие модели имеют одно важное ограничение для обобщения – все они предназначены для одноплодной беременности, имеет место относительная дороговизна моделей, а также не было найдено сведений о влиянии модели на клиническую практику: количество койко-дней, количество ненужных диагностических и лечебных мероприятий, осложнения.

Выводы: вследствие наличия в найденных исследованиях систематических ошибок и ограничений, а также отсутствие адекватных внешних проверок валидации, надёжность и достоверность существующих моделей прогнозирования преэклампсии и ее осложнений весьма сомнительны.

Ключевые слова: «преэклампсия», «прогнозирование», «предикторы».

Summary

**THE MODERN POSSIBILITIES OF PREDICTION
OF PRE-ECLAMPSIA AND ITS COMPLICATIONS.
A LITERATURE REVIEW****Gulnara T. Nurgaliyeva**¹, <https://orcid.org/0000-0002-2161-105X>**Gulyash A. Tanysheva**², <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>**Gulshat K. Manabaeva**¹, <https://orcid.org/0000-0002-8217-7680>¹ Department of obstetrics and gynecology,² Department of internship for obstetrics and gynecology,
Semey State Medical University,
Semey, Republic of Kazakhstan.

Background: One of the main causes of maternal and perinatal morbidity and mortality around the world is hypertensive disorder during pregnancy. After diagnosis of severe preeclampsia it is necessary of accurate risk assessment and management for both the mother and the fetus at different times. The prognostic model is an alternative basis for clinical practice, for predicting patient's future outcomes and for making decisions to improve them.

The aim: analysis of literature data of models for the prediction of pre-eclampsia and its complications.

Materials and methods. During the article's preparation an analysis was conducted of 55 English and Russian publications from PubMed, Clinical Key, Web of Science Core Collection, eLibrary, Google Scholar databases for the last 10 years, from January 2009 to June. Inclusion criteria: publications that contained a forecasting tool (model) containing three or more variables and that provided a probability of outcome, or suggested diagnostic or therapeutic actions, used discrimination and/or calibration to describe the performance of the forecasting model, internal and external validation of the model. The following search queries were used for the search: "preeclampsia and prognosis", "preeclampsia and complications" "EPH AND probability learning", "Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis AND prediction", "prediction of preeclampsia", "predictors of gestosis", "complications of preeclampsia".

Results. The research publications contained models for early prediction of preeclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes. This literature review helped to find problems with predicting adverse perinatal outcome in preeclampsia, all existing models have one important limitation for generalization-they are all designed for single pregnancy, there is a relative high cost of models, and there was no information about the impact of the model on clinical practice: the number of days of treatment, the number of unnecessary diagnostic and therapeutic measures, complications.

Conclusions. due to the presence of systematic failure and limitations in the studies found, as well as the lack of adequate external validation checks, the reliability and reliability of existing models for predicting preeclampsia and its complications are very questionable.

Key words: "preeclampsia", "prediction", "predictors".

Түйіндеме

ПРЕЭКЛАМПСИЯНЫ БОЛЖАУДЫҢ ҚАЗІРГІ ЗАМАН МҮМКІНДІКТЕРІ ЖӘНЕ ОНЫҢ АСҚЫНУЛАРЫ. ӘДЕБИЕТТЕРДІ ШОЛУ.

Гульнара Т. Нургалиева ¹, <https://orcid.org/0000-0002-2161-105X>

Гуляш А. Танышева ², <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>

Гульшат К. Манабаева ¹, <https://orcid.org/0000-0002-8217-7680>

¹ Акушерия және гинекология кафедрасы,

² Акушерия және гинекология бойынша интернатура кафедрасы,
Семей қаласының Мемлекеттік медициналық университеті,
Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Бүкіл дүние жүзінде жүктілік кезіндегі гипертензиялық бұзылулар аналар мен перинаталдық аурулардың және өлімнің негізгі себебі болып табылады. Ауыр дәрежедегі преэклампсия диагнозы қойылғаннан кейін, науқасты одан ары қаратай жүргізу тактикасы мен жоспарлаудың басымдылығын анықтау үшін әртүрлі кезеңде ана мен дамып келе жатқан ұрыққа келтірілетін тәуекелді бағалау. Болжамды модель - бұл клиникалық тәжірибенің альтернативтік негізі, пациенттің алдағы уақыттағы нәтижелерін болжау және оларды жақсарту мақсатында шешімдер қабылдау үшін қажет.

Зерттеу мақсаты: преэклампсияны болжау моделдері мен оның асқину жағдайлары жөніндегі әдеби мәліметтерді талдау.

Әдістері: Соңғы 10 жыл 2009 жылдың қаңтарынан 2018 жылдың маусым айлары аралығында PubMed, Clinical Key, Web of Science Core Collection, eLibrary, Google Scholar 55 ағылшын және орыс тілді жарияланған басылымдарының мәліметтер базасына талдау жасалынды. Енгізілген өлшемдер: болжау құралдары (моделі), құрамында үш немесе одан көп айнымалысы бар басылымдар қолданды және бұл нәтиже ықтималдығын қамтамасыз етеді, не диагностикалық немесе емдік әсері болуы ықтимал, болжау моделінің өнімділігін сипаттау үшін кем-кетігін көрсету немесе/және калибровка қолданды, модельдің ішкі және сыртқы тексерілуі жүргізілді. Іздеу үшін келесі іздеуге қажетті сұраулар қолданылды: «preeclampsia AND prognosis», «preeclampsia AND complications» «EPH AND probability learning», «Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis AND prediction», «преэклампсияны болжау», «предикторы гестоза», «преэклампсияның асқынулары».

Нәтижелері: Табылған және басылымдарда жарияланған зерттеулерде преэклампсия мен аналардың және перинатальдық кезеңнің жағымсыз нәтижелер моделі анықталды. Осы әдеби шолу преэклампсия туындағанда перинатальдық кезеңнің жағымсыз нәтижелерін алдын ала болжау мәселелерін анықтауға көмек берді, осы аталған модельдердің барлығы жалпылама маңызды шектеулерге ие – осылардың барлығы жалғыз ұрықты жүктілік жағдайына қолдануға арналған, модельдердің бағасы салыстырмалы түрде алғанда қымбаттырақ, сондай ақ клиникалық практикаға арналған үлгілердің әсері, төсек-орын саны, қажетсіз диагностикалық және терапиялық шаралар саны, асқынулар жөнінде ешқандай ақпарат табылған жоқ.

Қорытынды: зерттеулерде жүйелі қателер мен шектеулердің болуына байланысты, сондай-ақ валидацияға тиісті сыртқы тексерулердің болмауы, преэклампсияны болжаудың қазіргі модельдері мен оның асқынуларының сенімділігі мен шынайылығы өте күмән тудырады.

Түйінді сөздер: «преэклампсия», «болжау», «предикторлар».

Библиографическая ссылка:

Нурғалиева Г.Т., Танышева Г.А., Манабаева Г.К. Современные возможности прогнозирования преэклампсии и её осложнений. Обзор литературы // Наука и Здоровоохранение. 2018. 4 (Т.20). С. 86-106.

Nurgaliyeva G.T., Tanysheva G.A., Manabaeva G.K. The modern possibilities of prediction of pre-eclampsia and its complications. A literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 4, pp. 86-106.

Нурғалиева Г.Т., Танышева Г.А., Манабаева Г.К. Преэклампсияны болжаудың қазіргі заман мүмкіндіктері және оның асқынулары. Әдебиеттерді шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 4 (Т.20). Б. 86-106.

Актуальность

Гипертензивные расстройства во время беременности являются основной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности и остаются одной из самых важных мировых проблем, как общественного здравоохранения, так и перинатальной медицины [57, 58, 61]. Согласно глобальному анализу ВОЗ, преэклампсия тяжелой степени осложняет от 2 до 8 % всех беременностей [9] и в структуре прямых причин материнской смертности (МС) по прежнему занимает второе место и составляет около 14 % [58].

Преэклампсия (ПЭ) – это тяжелое осложнение беременности, патогенез которого до сих пор недостаточно изучен, несмотря на многочисленные исследования, проводимые ежегодно в всем мире, а также с отсутствием патогенетического лечения и достоверных методов прогнозирования. Диагностика преэклампсии чаще всего не вызывает затруднений, но она часто бывает запоздалой. Поэтому в настоящее время поиск ранних предикторов развития данного осложнения беременности остается актуальным [52] и, несмотря на большое количество исследований, посвященных прогнозированию преэклампсии, до сих пор ни одна модель не доказала своей эффективности [52, 54]. Кроме этого, до сих пор ученые разных стран проводят исследования для получения ответа на главный вопрос, какая тактика при недоношенной беременности при преэклампсии тяжелой степени будет более предпочтительна, как для матери, так и для плода: выжидательная или активная [9, 20]. Решение о сроке родоразрешения беременных с преэклампсией тяжелой степени при недоношенной беременности – очень сложная клиническая задача. С одной стороны каждый день отсрочки для плода

является важным для снижения риска развития в последующем РДС-синдрома у новорожденного, с другой стороны – это тяжелые осложнения у матери, которые прогрессируют с течением беременности, т.к. единственным лечением преэклампсии на сегодняшний день до сих пор является родоразрешение. После точного установления диагноза преэклампсии тяжелой степени для определения приоритетности и планирования дальнейшей тактики ведения необходима точная оценка риска в различные моменты времени. С одной стороны прогнозирование риска неблагоприятного исхода имеет неоспоримое значение, как для матери, так и для плода с клинической точки зрения, с другой стороны – это большой потенциал для снижения расходов акушерских стационаров, потому что направлено на выявление тех пациентов, кому дополнительные диагностические и лечебные мероприятия действительно необходимы, а кому – нет [20]. К сожалению, до сих пор очень трудно точно определить, какие беременные с преэклампсией находятся в группе повышенного риска развития неблагоприятных материнских и/или перинатальных осложнений. Исторически сложилось так, что диагностика рассматривалась как основное руководство по лечению и прогнозу («что может произойти в будущем») и по-прежнему считается основным компонентом клинической практики. Например, артериальная гипертензия и патологическая протеинурия (диагностические критерии преэклампсии) признаются многими учеными и клиницистами как факторы риска (ФР) неблагоприятных материнских и/или перинатальных исходов при преэклампсии [29, 74]. Деление преэклампсии на умеренную и тяжелую не связано с количественной оценкой

материнского риска. И для того, чтобы улучшить материнские и перинатальные исходы при преэклампсии, мы должны иметь возможность сравнить количественно материнский и перинатальный риски, а также определить в каких случаях беременность при ранней тяжелой преэклампсии может быть безопасно пролонгирована, как для матери, так и для плода, а так же решить вопрос о сроке проведения курса антенатальных кортикостероидов [43, 67].

Кроме этого важно различать понятия фактор риска и прогностический фактор. Эти понятия часто используются взаимозаменяемо в медицинской литературе, но на самом деле они очень разные. Факторы риска предоставляются отдельным пациентам в виде соотношений шансов или относительных рисков и описывают причинную связь между неблагоприятным исходом и наличием или отсутствием биомаркера или клинической симптоматики. Прогностические факторы дают информацию об абсолютной вероятности исхода с учетом наличия или отсутствия предиктора, независимо от причинно-следственной связи. При многих заболеваниях наиболее изученными прогностическими факторами являются биомаркеры [34, 41]. Прогностическая модель - это альтернативная основа для клинической практики, которая выходит за рамки заболевания и включает широкий спектр информации для прогнозирования будущих результатов пациентов и для принятия решений по их улучшению [22, 55, 62], а так же для стратифицированных исследований в области медицины: от определения условий с клинически значимыми различиями в абсолютном риске исхода у пациентов, выявления факторов, которые предсказывают индивидуальный ответ на лечение, а также для изучения стоимости лечения в персонализированной медицине [35]. Конечной целью многих моделей прогнозирования является улучшение состояния пациента, но в идеале основными конечными точками должны быть параметры клинического ухода (количество койко-дней, количество ненужных диагностических и лечебных мероприятий, осложнения или качество жизни), полученные в результате РКИ; возможно, вместе с

фармако-экономическим анализом. Потому что, даже самая высокая прогнозирующая способность модели не гарантирует положительного влияния на исход [72]. Несмотря на большое количество опубликованных статей, посвященных моделям прогнозирования, качество отчетности в них, описывающих разработку или валидацию многомерных моделей прогнозирования очень низкое. Отсутствие подробного отчета о ключевых деталях исследования, делает невозможным объективно оценить научному и медицинскому сообществу сильные и слабые стороны исследования модели прогнозирования [21]. Кроме того, что страдает качество первичных источников информации, существует несколько проблем, уникальных для систематических обзоров прогнозирования: отсутствие ясности в индексировании этих исследований для библиографических поисков; плохая отчетность и трудности в объединении результатов в различных исследовательских проектах [25, 42].

Цель исследования: проведение структурированного анализа литературных данных моделей прогнозирования преэклампсии и ее осложнений.

Стратегия поиска: нами был проведен электронный поиск публикаций по следующим базам данных: PubMed, Clinical Key, Web of Science Core Collection, eLibrary, Google Scholar. Глубина литературного поиска – 10 лет, с января 2009 года по июнь 2018 г. В исследование были включены только полнотекстовые публикации на русском и английском языках, описывающие только клинические и обсервационные исследования. В качестве стандарта и критериев для включения в настоящее исследование мы использовали правила клинического прогнозирования: исследования, в которых содержался инструмент прогнозирования (модель), содержащий три или более переменных, полученных из анамнеза, физического обследования или диагностических тестов, и которые обеспечивали вероятность исхода, либо предлагали диагностические или лечебные действия, для описания производительности модели прогнозирования использовались

дискриминация и/или калибровка, проводилась внутренняя и внешняя валидация модели[55, 62]. Для поиска были использованы следующие поисковые запросы: «preeclampsia AND prognosis», «preeclampsia AND complications» «EPH AND probability learning», «Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis AND prediction», «прогнозирование преэклампсии», «предикторы гестоза», «осложнения преэклампсии». На этапе первичного поиска было найдено 5345 англоязычных и 2760 русскоязычных статей. После исключения повторяющихся публикаций и не соответствующих критериям включения, 55 статей было включено в исследование.

Результаты:

Найденные опубликованные исследования условно можно разделить на три группы:

- прогнозирование преэклампсии;

- прогнозирование неблагоприятных исходов (материнских и/или перинатальных) при преэклампсии;

- прогнозирование преэклампсии и ее осложнений (материнских и/или перинатальных).

Прогнозирование преэклампсии.

- прогнозирование преэклампсии в первом триместре: основным преимуществом модели является неоценимая помощь в индивидуальном планировании антенатального ухода и своевременном назначении профилактики преэклампсии. Для построения прогностической модели использовались факторы риска, биохимические маркеры и параметры доплерографии. Основные параметры моделей прогнозирования приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Основные параметры моделей прогнозирования.

№	Авторы	Кол-во участников	Компоненты модели	AUC ROC (95% ДИ)	Внутренняя валидация AUC ROC (95% ДИ)	Внешняя валидация AUC ROC (95% ДИ)
1	2	3	4	5	6	7
1.	Grigorios A. et al.[32]	541	Материнские характеристики: среднее артериальное давление (САД), индекс массы тела (ИМТ); б/х тесты (PAPP-A, PIGF, sFlt-1, липокалин-2/NGAL), доплерография (УЗДГ).	0,73 (0,47-0,99)	-	-
2.	Akolekar R. et al.[12]	33602	Материнские характеристики: (САД), УЗДГ, б/х анализы (PAPP-A, PIGF, ингибин-А, sFlt-1)	Нет данных	-	0,71 (0,65-0,77)[56]
3.	Crovetto F. et al.[24]	9462	Материнские характеристики: (САД), УЗДГ, б/х анализы (PAPP-A, PIGF, sFlt-1)	0,98 (0,97-0,99)		0,66(0,59-0,72) [56]
4.	Crovetto F et al.[23]	5759	Материнские характеристики: (САД), УЗДГ, б/х анализы (PAPP-A, VEGF, PIGF, sFlt-1, sENG)	0,888 (0,840-0,936)		0,58(0,51-0,65) [56]
5.	Odibo A. et all.[46]	477	УЗДГ, б/х анализы (PAPP-A, PP13)	0,77 (0,63-0,81)		0,56(0,49-0,62) [56]
6.	Poon L. et all.[53]	8366	Материнские ФР (из КР «Antenatal care: routine care for the healthy pregnant Woman» NICE 2008)	0,794 (0,720-0,869)		0,71(0,66-0,76) [56]

Продолжение таблицы 1.

1	2	3	4	5	6	7
7.	Goetzinger K. et all.[30]	1200	Материнские характеристики (ИМТ), доплерография, б/х анализы (PAPP-A)	0,76 (0,69-0,83)	0,78 (0,69-0,86)	0,56(0,50-0,61) [56]
8.	Scazzocchio E. et all.[59]	5759	Материнские характеристики (АД), УЗИГ, б/х анализы (PAPP-A, β-ХГЧ)	0,95 (0,94-0,98)	0,88 (0,78-0,99) [60]	0,67(0,61-0,73) [56]
9.	Baschat A. et all.[18]	2441	Материнские характеристики (АД, ИМТ), УЗИГ, б/х анализы (PAPP-A, β-ХГЧ)	0,82 (0,78-0,86)		0,68(0,61-0,74) [56]
10.	Wortelboer E. et all.[70]	566	б/х анализы (PAPP-A, β-ХГЧ, PIGF, PP13, ADAM12)	Нет данных	0,79 [31]	0,67(0,61-0,74) [56]
11.	Antwi E. et all.[16]	3176	Материнские характеристики (возраст, сахарный диабет, ГБ у родителей, АД, ИМТ, протеинурия)	0,70 (0,67-0,74)	0,68 (0,60-0,77)	
12.	Antwi E. et all. [17]	1010	Материнские характеристики (возраст, сахарный диабет, ГБ у родителей, АД, ИМТ, протеинурия), б/х анализы (PAPP-A, PIGF)	0,82 (0,74-0,89)	0,95 (0,87-1,00)	
13.	O’Gorman N et all. [31]	8775	Материнские характеристики (САД), б/х анализы (PAPP-A, PIGF)	0,89 (0,79-0,96)		
14.	Chung Y et all. [19]	5000	Материнские характеристики (САД), доплерография, б/х анализы (PAPP-A, PIGF, PP 13, sENG)	0,76 (0,61-0,83)		
15.	Ruiter M. et all. [53]	7929	Материнские характеристики (САД, ИМТ), доплерография, б/х анализы (PAPP-A, PIGF, ингибин-А, sFit-1)	0,72 (0,61-0,81)		0,63 (0,57-0,69)[28]
16.	Myat L. et all. [44]	2434	Материнские характеристики (САД), б/х анализы (PAPP-A, PIGF, sFit-1, эндоглин, β-ХГЧ)	0,75 (0,68-0,81)		0,64 (0,58-0,70) [56]

Почти все модели, представленные в таблице 1. имели хорошую прогнозирующую способность, но не все имели внутреннюю и внешнюю валидацию. Прогнозирующая способность только одной модели (Roop L. et all [53]) была сходной с внешней валидацией [56].

- прогнозирование преэклампсии в течении всей беременности:

Одно из таких исследований: многоцентровое (Окленд (Новая Зеландия), Аделаида (Австралия), Лондон и Манчестер (Великобритания), Корк (Ирландия))

проспективное когортное исследование с участием 3529 нерожавших беременных. При использовании переменных: возраст, САД, ИМТ, семейная история преэклампсии, семейный анамнез ишемической болезни сердца коэффициент AUC ROC составил 0,71. Добавление показателей доплерографии, проведенное в 14-16 недель не улучшало прогностической способности модели, коэффициент AUC ROC - 0,71; при проведении внутренней валидации, данные были идентичными)[45]. Заслуживает внимания бесплатный онлайн-калькулятор (Fetal

Medicine Foundation), который позволяет оценивать риск развития ранней преэклампсии (до 32 недель), preterm-PE (до 37 недель), term-PE (37 недель и более). В приложении используются материнские характеристики и ФР: рост, вес, раса, метод зачатия, курение, семейный анамнез преэклампсии, наличие заболеваний (ХАГ, СД, СКВ, АФС), САД, УЗДГ и биохимические тесты (PIGF, PAP-A, sFLT-1) [15, 26, 47, 64, 71]. Прогнозирующая эффективность данного приложения была оценена в проспективном когортном исследовании (617 беременных женщин) в Бразилии. Наилучшая прогнозирующая способность была зарегистрирована в группе беременных с ранним началом преэклампсии AUC ROC 0,946 (95% ДИ 0,199-0,973) [37]. Прогнозирующая способность данного приложения оценена исследователями Республики Беларусь (518 беременных). Чувствительность скрининга прогнозирования преэклампсии в группе высокого риска составила - 64,29%, при частоте ложноположительных результатов -19,33% [5], а так же в России (511 беременных) - AUC ROC 0,82 (0,768-0,872)[6].

Следующие исследования прогнозирования преэклампсии предоставили данные о хорошей дискриминации моделей с эффективностью 78-90% [1, 3, 4, 7, 8], но описанный ими дизайн проводимого исследования, не используется для проведения построения модели прогнозирования [55], поэтому не будут включены в данный обзор.

Прогнозирование неблагоприятных исходов (материнских и/или перинатальных) при преэклампсии.

PIERS (Pre-eclampsia Integrated Estimate of Risk) – проспективное многоцентровое (Канада, Австралия, Новая Зеландия, Великобритания, Уганда, Фиджи, ЮАР) когортное исследование, включающее в себя две прогностические модели прогнозирования неблагоприятных материнских осложнений при всех гипертензивных состояниях, начиная с 20 недель до конца беременности в первые 24 часа от момента поступления до 7 дней при выжидательной тактике ведения преэклампсии тяжелой степени: fullPIERS –

для стран с высоким уровнем доходов и miniPIERS – для стран с ограниченными ресурсами[68]. Модель fullPIERS включала переменные: срок беременности, боль в груди или одышка, SpO₂, количество тромбоцитов, уровень креатинина и АСТ в сыворотке крови. 261 из 2023 женщин с преэклампсией имели неблагоприятный материнский исход, 106 (5%) беременных в течение 48 часов после приема. Авторы пришли к выводу, что модель fullPIERS точно прогнозировала неблагоприятные материнские исходы до 48 ч (самый важный период для принятия решения проведения или отсрочки антенатальных кортикостероидов и индукции родов), кроме этого, fullPIERS сохранила хорошую прогнозирующую способность (AUC ROC > 0,88 95% ДИ 0,84-0,92) до 3 дней, умеренную способность прогнозировать неблагоприятные материнские исходы до 7 дней (AUC ROC > 0,7)[69]. Эффективность модели fullPIERS только при ранней преэклампсии тяжелой степени (24-34 недели беременности) была проверена с помощью когортного исследования 1388 беременных, находящихся в больницах третичного уровня Канады, Великобритании и Нидерландах. Модель имела хорошую дискриминацию, AUC ROC - 0,80 (95% ДИ 0,75-0,86)[65]. Также было проведено исследование модели PIERS с использованием только материнских характеристик у 2023 беременных женщин. Комплекс симптомов боли в правом верхнем квадранте и боль в эпигастральной области имел наибольшую предсказательную способность AUC ROC 0,605 (95% ДИ 0,545-0,664), боль в груди и / или одышка AUC ROC 0,576 (95% ДИ 0,515-0,638). Ни один индивидуальный материнский симптом не показал AUC ROC \geq 0,7. Авторы исследования считают, что использование только клинических симптомов в модели fullPIERS может быть оправдано для использования в странах с ограниченными ресурсами[73]. При проведении внешней валидации модели были получены противоречивые данные. Одни исследователи сообщили о высокой прогнозирующей способности модели fullPIERS при применении к набору данных PETRA, т.к. предсказала неблагоприятные материнские исходы в течение 48 часов (AUC

ROC 0,97 95% ДИ: 0,87-0,99) и до 7 дней после включения в исследование (AUC ROC 0,80, 95% ДИ: 0,70-0,87) [2, 10, 11]. Другие исследователи пришли к выводу, что у модели fullPIERS умеренная прогнозирующая способность (AUC ROC > 0,68 95 % ДИ 0,6-0,76)[33]. Кроме этого, проводилась внешняя валидация модели fullPIERS в странах с низким и средним уровнем доходов (Фиджи, Уганда, ЮАР, Бразилия и Пакистан) на когорте miniPIERS (757 беременных). Модель fullPIERS имела хорошую предсказательную способность в течении первых 48 часов (AUC ROC 0,77, 95 ДИ 0,72-0,82), с умеренной эффективностью в дальнейшем (AUC ROC - 5,9 95% ДИ 4,23-8,35)[14, 66].

Модель miniPIERS предназначалась для использования в качестве помощи в решении на местах, позволяющей работникам здравоохранения на амбулаторном уровне более эффективно идентифицировать и управлять случаями преэклампсии, выявляя тех женщин, которые подвергаются наибольшему риску неблагоприятных материнских исходов задолго до их развития и своевременно транспортировать на более высокий уровень оказания помощи. Исследование проводилось в 5 странах: Фиджи, Уганда, ЮАР, Бразилия и Пакистан. Во всех учреждениях, участвующих в исследовании применялась выжидательная тактика ведения преэклампсии тяжелой степени. Данные для исследования были собраны средним медицинским персоналом. Модель miniPIERS включала переменные: паритет, срок беременности, головная боль / нарушения зрения; боль в груди / одышка, влагалищное кровотечение с болью в животе; уровень систолического АД и протеинурии. В исследовании приняло участие 2081 беременная женщина. Модель MiniPIERS имела хорошую прогностическую способность (AUC ROC 0,768, 95% ДИ 0,735-0,801) в первые 48 часов. Внешняя валидация была проведена с использованием данных 1300 женщин из базы данных Pre-eclampsia Integrated Assessment (fullPIERS); прогностическая способность составила - AUC ROC 0,713 (95% ДИ 0,68-0,768). Данное исследование имело свои ограничения: комбинированный результат и широкие

критерии включения любого гипертензивного расстройства во время беременности, что было сделано для оптимизации обобщаемости модели [49, 50]. В дальнейшем модель MiniPIERS была использована для создания мобильного приложения PIERS On The Move (POTM) для электронного здравоохранения (mHealth). Это приложение соединило две успешные инновации: прогностическая модель неблагоприятных материнских исходов miniPIERS и Phone Oximeter - телефонный оксиметр (состоящий из приложения смартфона и датчика пульсоксиметра для определения уровня насыщения крови кислородом - SpO₂). Кроме этого в рамках модели miniPIERS было проведено проспективное когортное исследование 1688 женщин для проверки прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов у женщин гипертензивными состояниями во время беременности в странах с ограниченными ресурсами в рамках мобильного приложения здравоохранения (mHealth). Данное исследование имело свои ограничения, связанные с условиями ограниченных ресурсов: одноплодная беременность, срок гестации 32 недели и более, отсутствие ВИЧ-индикаторных заболеваний. Основными критериями неблагоприятных перинатальных исходов были мертворождения или неонатальная смертность до 28 суток после родов. Модель включала переменные: возраст матери; наличие симптомов – головная боль, одышка, нарушение зрения и т.д (0, 1 или ≥2); и протеинурия; прогностическая способность составила - AUC ROC 0,75 (95% ДИ 0,71-0,80)[51].

PREP (Early-onset Pre-eclampsia) большое перспективное когортное исследование (PREP-946) беременных с ранней преэклампсией тяжелой степени с участием 53 родильных домов в Великобритании с использованием логистической регрессии (PREP-L) для прогнозирования риска возникновения неблагоприятного исхода, а также для прогнозирования времени неблагоприятного материнского исхода (PREP-S). Внешняя валидация моделей проводилась в многонациональной когорте (PIERS-634) и в Нидерландах (PETRA-216).

Неблагоприятные материнские исходы в первые 48 часов развились у 169 (18%) женщин. Показатель AUC для прогнозирования осложнений в течении 48 часов составил 0,84 (95% ДИ 0,81-0,87, PREP-S) и 0,82 (95% ДИ 0,80-0,84, PREP-L), соответственно. Модель PREP-S включала переменные: материнский возраст, срок гестации, преэклампсия/эклампсия в анамнезе, систолическое АД, соотношение креатинин/ протеинурия, количество тромбоцитов, уровень АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, насыщения кислородом и использование антигипертензивных средств и/или сульфата магния. Модель PREP-L включала все вышеуказанные переменные, кроме уровня АЛТ, АСТ и креатинина. При проведении внешней валидации модели PREP-S показатель AUC составил 0,75; в модели PREP-L - 0,81. Авторы исследования предлагают использовать PREP-S как инструмент сортировки, т.е. нуждается ли беременная для перевода в родовспомогательное учреждение III уровня, а так же нуждается беременная или нет в зависимости от прогнозируемой вероятности осложнений в назначении антенатальных кортикостероидов. Конечно, для того, чтобы качественно оценить использование данных моделей в клинической практике, необходимо будет провести РКИ [63].

Еще одно большое когортное исследование проводилось в Израиле с участием 1141 беременной женщины с 20-34 недели беременности. Была использована простая двумерная модель sFlt1 / PIGF для прогнозирования неблагоприятных материнских исходов при гипертензивных состояниях до 34 недель беременности. Риски выше 5: 1 (в 10 раз по сравнению с фоном) наблюдались у 77% беременных с тяжелой преэклампсией (95% ДИ от 66 до 87%) Положительные коэффициенты правдоподобия для моделей и валидационных наборов были 19 (95% CI 6.2-58) и 15 (95% CI 5.8-40). Авторы предлагают проводить использование данной модели при выжидательной тактике ведения преэклампсии тяжелой степени каждые две недели (до 34 недель беременности), для выбора дальнейшей тактики ведения [48].

Прогнозирование преэклампсии и ее осложнений (материнских и/или перинатальных)

Проспективное исследование с участием 12996 беременных женщин прогнозирования преэклампсии и сопутствующих осложнений беременности – преждевременные роды и недоношенность. Модель была основана на материнских ФР (ИМТ, рост, возраст, паритет, курение, преэклампсия в анамнезе, диабет и этническая принадлежность), САД в первом триместре беременности, САД в 20 недель, САД в 36 недель. Авторы пришли к выводу, что добавление в модель регулярного измерения АД улучшает ее прогностическую способность: индекс AUC ROC - 0,81, при внешней валидации -0,83 [38].

Следующие исследования показали хорошую прогнозирующую способность своих моделей для развития ПЭ и её осложнений, но эти данные не были подтверждены внешней валидацией: 45287 беременных женщин, участвующих в программе скрининга в Великобритании, Канаде в течении 3 лет (2010-2012гг). На основании данных биохимических тестов сыворотки крови матери (РАРР-А, β -ХГЧ, АФП, ингибин А и неконъюгированный эстриол) и клинических факторов риска были разработаны модели прогнозирования развития тяжелой преэклампсии и перинатальных осложнений (мертворождение, недоношенность <32 недели) с использованием логистической регрессии. Показатель для прогнозирования тяжелой преэклампсии составил AUC ROC - 0,78, для прогнозирования осложнений для плода AUC ROC -0,62 [40]. Проспективное исследование (1045 беременных) проводилось в первом триместре для прогнозирования гипертензивных состояний при беременности и перинатальных осложнений (недоношенность, мертворождение). Проводилась оценка эффективности биохимических тестов (PIGF, АФП, РАРР-А, β -ХГЧ) в сочетании с данными доплерографии. AUC ROC для прогнозирования ПЭ - 0,81 (95% ДИ 0,69-0,9); для недоношенности - AUC 0,608 (95% ДИ 0,54-0,68), для мертворождения данные получены не были [59]. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование UTOPIA

(Uterine Test to detect Pre-eclampsia) в 4 университетских госпиталях Испании, с участием 11667 беременных для прогнозирования преэклампсии и материнских (ПОНРП, ДВС-синдром, материнская смертность, послеродовое кровотечение, отек легких, ТЭЛА, сепсис) и перинатальных (мертворождение, тяжелая неонатальная заболеваемость - тяжелый РДС-синдром, внутрижелудочковое кровоизлияние III-IV степени, НЭК, сепсис, БЛД, РНС) осложнений. Все беременные проходили УЗИ в 19-22 недели, основная группа дополнительно проходила УЗДГ. Эффективность прогнозирования преэклампсии составила AUC ROC- 0,71 (95% ДИ, 0,67-0,75), ранней преэклампсии - 0,68 (95% ДИ, 0,64-0,72); был сделан вывод, что для прогнозирования материнских и перинатальных осложнений рутинное использование доплерографии не эффективно, к тому же, в основной группе было зарегистрировано увеличение медицинских вмешательств, таких как введение кортикостероидов (относительный риск (RR), 1,79 (95% ДИ, 1,4-2,3)) и индукция родов (RR, 1,36 (95% ДИ, 1,07-1,72) [27].

Обсуждение

Данный литературный обзор, с элементами стандарта CHARMS [25] и правил клинического прогнозирования [55, 62] для критической оценки, извлечения и включения данных в наше исследование, является первой русскоязычной публикацией о существующих на сегодняшний день моделях прогнозирования преэклампсии и ее осложнений, использующий как англо-, так и русскоязычные источники информации. Мы обнаружили 28 моделей, в которых чаще всего использовались материнские характеристики и биомаркеры. Прогностическая способность данных моделей варьировала от очень хороших (AUC ROC >0,9) [10, 24, 37, 59] до низких (AUC ROC <0,7) [27, 40]. К сожалению, большинство моделей не прошли внутреннюю и/или внешнюю валидацию. При проведении внешней валидации чаще всего предсказательная способность модели была намного ниже заявленной. То, что преэклампсия и ее осложнения являются проблемой всего мира, доказывает

проведение проспективных международных многоцентровых когортных исследований PIERS, которое изначально планировалось, как создание модели прогноза и материнских, и перинатальных неблагоприятных исходов [39]. Но в дальнейшем, авторы сделали вывод, что модель fullPIERS точно прогнозировала только неблагоприятные материнские исходы до 48 ч AUC ROC > 0,88 [69]. Эффективность модели fullPIERS при ранней преэклампсии тяжелой степени (24-34 недели беременности), проверенной внешней валидацией была доказана AUC ROC - 0,80 (95% ДИ 0,75-0,86) [65]. В дальнейшем, для внедрения в клиническую практику данной модели, предстоит проведение хорошо запланированных и организованных РКИ.

Данный литературный обзор помог найти проблемы с прогнозированием неблагоприятного перинатального исхода при преэклампсии: найдено всего три исследования, одна модель имела высокую прогнозирующую способность AUC ROC 0,75 (95% ДИ 0,71-0,80), но исследование имело свои ограничения, связанные с условиями стран с ограниченными ресурсами: одноплодная беременность и срок гестации 32 недели и более [51], а у двух других моделей - низкая прогнозирующая способность AUC ROC 0,608-0,62 [13, 40]. Кроме этого все существующие модели имеют еще одно важное ограничение для обобщения – все они предназначены для одноплодной беременности. Обращает на себя внимание и относительная дороговизна моделей, если даже учесть тот факт, что программа биохимических скринингов во многих странах внесена в государственные программы и осуществляется бесплатно, то проведение доплерографии с одной стороны требует затрат (пациента или лечебного учреждения) на проведение манипуляции, с другой стороны проведение данной процедуры до 16 недель имеет определенные стандарты и требования как к аппаратуре, так и к врачу-сонологу (в частности для использования FMF-калькулятора врач - сонолог должен быть обучен данным стандартам и сертифицирован).

При проведении литературного обзора мы так же не нашли сведений о влиянии модели

на клиническую практику: количество койко-дней, количество ненужных диагностических и лечебных мероприятий, осложнения.

Наше исследование имело небольшие ограничения, связанные с анализом только полнотекстовых публикаций, что неизбежно привело к потере первичного материала, но оно было не значительным (в основном русскоязычные статьи) и не повлияло на обзор в целом.

Заключение

Таким образом, анализируя существующие модели прогнозирования преэклампсии и ее осложнений, можно сделать вывод об ограничениях в надежности и достоверности большинства из них, вследствие наличия в исследованиях систематических ошибок и ограничений и для большинства моделей требуются адекватные внешние проверки валидации. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены либо на оптимизации уже существующих инструментов прогноза, либо на разработке моделей с простым, малозатратным набором компонентов, доступным на всех уровнях оказания медицинской помощи и в странах, как с высоким, так и с низким уровнем доходов.

Все авторы принимали активное участие при написании данной статьи.

Нургулиева Г.Т. - поиск литературных данных и их обработка.

Танышева Г.А. и Манабаева Г.К. - разработка плана литературного обзора, редактирование текста и утверждение окончательного варианта статьи.

Авторы утверждают об отсутствии конфликта интересов, связанных с написанием и содержанием данной статьи.

При проведении данной работы не было финансирования какими-либо сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Данный обзор литературы не подавался для рассмотрения в другие печатные издания и не был опубликован в открытой печати.

Литература:

1. Буштырева И.О., Курочка М.П., Гайда О.В. Прогностические критерии преэклампсии // Российский вестник Акушера-гинеколога. 2017. №4. С. 59–63.

2. Долгушина В.Ф., Сяндюкова Е.Г., Чулков В.С. Оценка значимости клинической прогностической модели PIERS для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности при преэклампсии // Журнал Международной Научной школы "Парадигма". 2015. №7. С. 100–105.

3. Костенко И.В., Оленко Е.С., Кодочигова А.И., Сушкова Н.В., Субботина В.Г., Делиникайтис Е.Г. Возможность развития преэклампсии у клинически здоровых женщин // Вестник медицинского института "Реавиз". 2017. №1. С. 73–78.

4. Лахно И.В. Современные возможности прогнозирования и профилактики преэклампсии // Здоровье женщины. 2016. №7. С. 44–48.

5. Лемешевская Т.В., Прибушеня О.В. Возможности раннего прогнозирования гестоза по маркерам комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. 2015. №8. С. 85–90.

6. Лемешевская Т.В., Прибушеня О.В. Прогнозирование преэклампсии при проведении расширенного комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности // Акушерство и гинекология. 2017. №12. С.52–59.

7. Слободина А.В., Рудакова Е.Б., Резванцев М.В., Толкач Ю.В. Прогнозирование развития преэклампсии и степени ее тяжести у беременных пациенток при помощи математической модели, основанной на результатах оценки содержания регуляторных аутоантител в крови // Уральский медицинский журнал. 2013. № 8. С. 22–27.

8. Сяндюкова Е.Г. Оценка эффективности анамнестической модели прогноза развития преэклампсии // Современные проблемы науки и образования. 2017. №2. С. 85–89.

9. Abalos E., Cuesta C., Carroli G., Qureshi Z., Widmer M., Vogel J., Souza J. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization multicountry survey on maternal and newborn health // BJOG: an international journal of obstetrics and gynecology. 2014. №121. P.14–24.

10. Agrawal S., Maitra N. Prediction of adverse maternal outcomes in preeclampsia using a risk prediction model // *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2016. № 66. P.104–111.
11. Akkermans J., Payne B., Von Dadelszen P., Groen H., Vries J., Magee L., Mol B., Ganzevoort W. Predicting complications in pre-eclampsia: external validation of the fullPIERS Model using the PETRA trial dataset // *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2014. №179. P.58–62.
12. Akolekar R., Syngelaki A., Sarquis R., Zvanca M., Nicolaides, K. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 Weeks // *Prenatal diagnosis*. 2011. №31(6). P.66–74.
13. Allen R., Aquilina J. Prospective observational study to determine the accuracy of first trimester serum biomarkers and uterine artery Dopplers in combination with maternal characteristics and arteriography for the prediction of women at risk of preeclampsia and other adverse // *Matern Fetal Neonatal Med*. 2017. № 16. P.1–17.
14. Almeida S., Katz L., Coutinho I., Amorim M. Validation of fullPIERS Model for prediction of adverse outcomes among women with severe pre-eclampsia // *Int J Gynaecol Obstet*. 2017. № 138(2). P. 142-147.
15. Andrietti S., Silva M., Wright A., Wright D., Nicolaides K. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35-37 weeks' gestation // *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016. №48. P. 72–79.
16. Antwi E., Groenwold R., Browne J., Franx A., Agyepong I., Kwadwo K., Klipstein-Grobush K., Grobbee D. Development and validation of a Prediction Model for gestational hypertension in a Ghanaian Cohort // *BMJ Open*. 2017 (7). e012670.
17. Antwi E., Klipstein-Grobush K., Browne J., Schielen P., Koram K., Agyepong I., Grobbee D. Improved prediction of gestational hypertension by inclusion of placental growth factor and pregnancy associated plasma protein-a (PAPP-A) in a sample of Ghanaian women // *Reproductive Health*. 2018. №15.1 P.1–10.
18. Baschat A.A., Magder L.S., Doyle L.E., Atlas R.O., Jenkins C.B., Blitzer M.G. Prediction of Preeclampsia Utilizing the First Trimester Screening Examination // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014.№ 211.5 P 514–514.
19. Chang Y., Chen X., Cui H., Li X., Xu Y. New Predictive Model at 11⁺⁰ to 13⁺⁶ Gestational Weeks for Early-Onset Preeclampsia With Fetal Growth Restriction // *Reproductive Sciences*. 2017. № 24 (5) P. 783–789.
20. Churchill D., Duley L., Thornton J.G., Jones L. Interventionist versus Expectant Care for Severe Pre-Eclampsia between 24 and 34 Weeks' Gestation // *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013 (7). P. 1-44.
21. Collins G.S., Reitsma J.B., Altman D.G., Moon K.G. Reporting guideline for prediction model studies : TRIPOD Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis // *Annals of Internal Medicine*.2015. (162.1) P.55–63.
22. Croft P., Altman D.G., Croft P., Deeks J.J., Dunn K.M., Hay A.D., Hemingway H., LeResche L., Peat G., Perel P., Petersen S.E., Riley R.D., Roberts I., Sharpe M., Stevens R.J., Van Der Windt D.A., Von Korff M., Timmis A. The science of clinical practice: disease diagnosis or patient prognosis? Evidence about 'What is likely to happen' should shape clinical practice // *BMC Medicine*. 2015. №13(1) P.1–8.
23. Crovetto F., Figueras F., Truinfo S., Crispi F., Rodriguez-Sureda V., Peguero A., Dominguez C., Gratacos E. Added value of angiogenic factors for the prediction of Early and Late Preeclampsia in the first trimester of pregnancy // *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2014. №35(4). P.258–266.
24. Crovetto F., Figueras F., Truinfo S., Crispi F., Rodriguez-Sureda V., Dominguez C., Llorca E., Gratacos E. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors // *Prenatal Diagnosis*.2015. № 35(2). P.183–191.
25. Debray T.P., Damen J.A., Snell K.I., Ensor J., Hooft L., Reitsma J.B., Riley R.D., Moons K.G. A guide to systematic review and meta-analysis of prediction model performance // *Bmj*. 2017. № 356. P. 60–64.

26. Gallo D.M., Wright D., Casanova C., Campanero M., Nicolaidis K.H. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19-24 weeks' gestation // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016. №214(5). P. 619e1–619.e17.
27. García B., Llurba E., Valle L., Gómez-Roig, M., Juan M., Perez-Matos C., Fernandez M., Garcia-Hernandez J.A., Alijotas-Reig J., Higuera M.T., Calero I., Perez-Hoyos S., Carreras E., Cabero L. Do knowledge of Uterine Artery resistance in the second trimester and Targeted surveillance Improve maternal and Perinatal Outcome? UTOPIA Study: a randomized controlled trial // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016. №47(6). P.680–689.
28. Giguère Y., Masse J., Theriault S., Bujold E., Lafond J., Rousseau F., Forest J. Screening for pre-eclampsia early in pregnancy: performance of a multivariable model combining clinical characteristics and biochemical markers // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2015. №122(3). P.402–410.
29. Gillon T.E., Pels A., Von Dadelszen P., MacDonell K., Magee L.A. Hypertensive disorders of pregnancy: A Systematic Review of international clinical practice guidelines // *PLoS ONE*. 2014 № 9(12). P.1–20.
30. Goetzinger K.R., Tuuli M., Cahill A.G., Macones G., Odibo A. Development and validation of a risk factor scoring system for first-trimester prediction of pre-eclampsia // *Am J Perinatol*. 2014. № 31(12). P.1049–1056.
31. Gorman.N.O., Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L., Sygelaki A., Akolekar R., Cicero S., Janga D., Jani J., Francisca S., Matallana C., Papantoniou N. Accuracy of competing risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 Weeks' Gestation // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017. №49(6). P.751–755.
32. Grigorios A., Karampas A., Makarios I., Konstantinos C. Prediction of pre-eclampsia combining NGAL and other biochemical markers with Doppler in the first and/or second trimester of pregnancy. A pilot study // *Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016 №205. P.153–157.
33. Hadley E.E., Poole A., Herrera S.R., Bradley L., Dutta E., Sukhvasi N., Ayad M., Costantine M., Pacheco L., Jain S., Saade G. External validation of the fullPIERS (Preeclampsia Integrated Estimate of RiSk) Model // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016 №214(1). P.259–260
34. Hemingway Harry., Croft P., Perel P., Hayden J.A., Abrams K., Timmis A., Briggs A., Udumyan R., Moon K., Steyerberg E.W., Roberts I., Schroter S., Altman D.G., Riley R.D., Brunner N., Hingorani A.D., Kyzas P., Malats N., Peat G., Sauerbrei W. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: Prognostic Factor Research // *BMJ (Online)*. 2013. P.1–11.
35. Hingorani A.D., Van Der Windt D.A., Riley R.D., Abrams K., Moons K., Steyerberg E.W., Schroter S., Sauerbrei W., Altman D.G., Hemingway H., Briggs A., Brunner N., Croft P., Hayden J., Kyzas P., Malats N., Peat G., Perel P., Roberts I., Timmis A. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 4: Stratified Medicine Research // *BMJ (Online)*. 2013. № 346 (2). P.1–9.
36. Kuc S., Koster M., Franx A., Schielen P., Visser G. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia // *PLoS ONE*. 2013 №8(5).P.1–8.
37. Lobo G., Nowak P., Panigassi A., Lima A., Araujo J., Nardoza L., Pares D. Validation of Fetal Medicine Foundation Algorithm for prediction of pre-eclampsia in the first trimester in an unselected Brazilian population // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2017. №7058(9). P.1–7.
38. Macdonald-Wallis C., Siverwood R.J., De Stavola B.L., Inskip H., Cooper C., Godfrey K.M., Crozier S., Fraser A., Nelson S.M., Lawlor D.A., Tilling K. Antenatal blood pressure for prediction of pre-eclampsia, preterm birth, and small for gestational age babies: development and validation in two general population cohorts // *BMJ (Online)*. 2015. № 351. P.1-11.
39. Menzies J., Dadelszen P. The PIERS (preeclampsia Integrated Estimate of Risk) Models: univariable and cluster analyses // *Hypertension in pregnancy*. 2009. №27. P.620–626.
40. Metcalfe A., Langlois S., Macfarlane J., Vallance H., Joseph K. Prediction of obstetrical risk using maternal serum markers and clinical risk factors // *Prenatal Diagnosis*. 2014 № 34(2). P.172–179.
41. Moons K., Altman D., Vergouwe Y., Royston P. Prognosis and prognostic research:

application and impact of Prognostic Models in clinical practice // *BMJ*. 2009. № 338(6). 336-342.

42. Moons K., de Groot J., Bouwmeester W., Vergouwe Y., Mallett S., Altman D.G., Reitsma J.B., Collins G.S. Critical appraisal and data extraction for Systematic Reviews of prediction Modelling Studies: The CHARMS Checklist // *PLoS Medicine*. 2014. №11(10). P.1–12.

43. Murphy K.E., Hannah M.E., Willan A.R., Hewson S.A., Ohlsson A., Kelly E.N., Matthews S.G., Saigal S., Asztalos E., Ross S., Delisle M.F., Amankwah K., Guselle P., Gafni A., Lee S.K., Armson B.A. Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth (MACS): A Randomised Controlled Trial // *The Lancet*. 2008. № 372(12). P. 20-27.

44. Myatt L., Clifton R., Roberts J., Spong C., Hauth J.C., Varner M.W., Thorp J.M., Peaceman A.M., Ramin S.M., Carpenter M.W., Iam J.D., Sciscione A., Harper M., Tolosa J.E., Saade G., Sorokin Y., Anderson G. First-Trimester Prediction of Preeclampsia in Low-Risk Nulliparous Women // *Obstetrics and gynecology*. 2013 №119(6). P.1234–1242.

45. North R.A., McCowan L., Dekker G.A., Poston L., Chan E., Stewart A.W., Black M.A., Taylor R.S., Walker J.J., Baker P.N., Kenny L.C. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in International prospective cohort // *BMJ*. 2011. № 342.P. 1-11.

46. Odibo A., Zhong Y., Goetzinger K., Odibo L., Bick J. First-trimester placental protein 13, PAPP-A ,uterine Artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of preeclampsia // *Placenta*.2011. №32(8). P.598–602.

47. O’Gorman N., Wright D., Syngelaki A., Akolekar R., Wright A., Poon L.C., Nicolades K.H. Competing Risks Model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016. №214(1).P.103–114.

48. Palomaki G.E., Haddow J.E., Haddow H., Salahuddin S., Geahchan C., Cerderia A., Verlohren S., Horowitz G., Thadhani R., Karumanchi S., Rana S. Modeling Risk for severe adverse outcomes using angiogenic factor measurements in women with suspected preterm preeclampsia // *Prenatal Diagnosis*.2015.№ 35(4). P.386–393.

49. Payne B.A., Hutcheon J., Ansermino M., Hall D.R., Bhutta Z.A., Bhutta S.Z., Biryabarema C., Grobman W.A., Groen H., Haniff F., Li J., Magee L., Merialdi M., Nakimuli A., Qu Z., Sikandar R., Sass N., Sawchuck D., Steyn D., Widmer M., Zhou J., von Dadelszen P., for the miniPIERS Study Working Group. A Risk Prediction Model for the assessment and triage of women with hypertensive disorders of pregnancy in low-resourced settings: The miniPIERS (Pre-Eclampsia Integrated Estimate of RiSk) Multi-Country Prospective Cohort Study // *PLoS Medicine*.2014 № 11(1).P.1-13.

50. Payne B.A., Hutcheon J., Dunsmuir D., Cloete G., Dumont G., Hall D., Lim J., Magee L., Sikandar R., Qureshi R., van Papendorp E., Ansermino M., von Dadelszen P. Assessing the incremental value of blood Oxygen Saturation (SpO₂) in the miniPIERS (Pre-Eclampsia Integrated Estimate of RiSk) Risk Prediction Model // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*.2015. № 37(1). P.16–24.

51. Payne B.A., Groen H., Ukah U.V., Ansermino, J.M., Bhutta Z., Grobman W., Hall D., Hutcheon J.A., Magee L., von Dadelszen P. Development and internal validation of a multivariable Model to predict perinatal death in pregnancy hypertension // *Pregnancy Hypertension*. 2015 №5(4). P.315–321.

52. Poon L.C., Nicolaidis K.H. Early prediction of preeclampsia // *Obstetrics and Gynecology International*.2014. P.1-11.

53. Poon L.C., Kametas N.A., Chelemen T., Leal A., Nicolaidis K.H. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach // *Journal of Human Hypertension*.2010. № 24(2). P.104–110.

54. Rath D. Schlembach W. Prediction of pre-eclampsia: claim, reality and clinical consequences // *Geburtshilfe Neonatol*. 2013. №8. P.117–118.

55. Riley R., Hayden J., Steyerberg E., Moon K., Abrams K., Kyzas P.A., Malats N., Briggs A., Shroter S., Altman D.G., Hemingway H. for the PROGRESS Group Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: Prognostic Factor Research // *PLoS Medicine*. 2013. №10(2).P.1-9.

56. Rutter M., Kwee A., Naaktgeboren C.A., Louhanepessy R.L., Franx A., Moons K., Koster M.P. Group RESPECT study. External validation of Prognostic Models for preeclampsia in a large

Dutch Multicentre Prospective Cohort // American Journal of Obstetrics and Gynecology.2016. №243 P.83-112.

57. Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp O., Moller A.B., Daniels J., Gulmezoglu A.M., Temmerman M., Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO Systematic Analysis // The Lancet Global Health. 2014 №2(6). P.323–333.

58. Scott H., Danel I. Accountability for improving maternal and newborn health // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2016. №36. P.45–56.

59. Scazzocchio E., Figueras F., Crispi F., Meler E., Masoller N., Mula R., Gratacos E. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting // American Journal of Obstetrics and Gynecology.2013. № 208(3). P.203.e1–203.e10.

60. Scazzocchio E., Crovetto F., Triunfo S., Gratacos E., Figueras F. Validation of a first-trimester screening model for pre-eclampsia in an unselected population // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.2017. №49(2). P.188–193.

61. Shetty A.K. Global maternal, newborn, and child health: successes, challenges, and opportunities // Pediatric Clinics of North America. 2016 № 63(1). P.1–18.

62. Steyerberg E et al. "Prognosis Research Strategy (PROGRESS) Series 3: Prognostic Model Research." PLoS Med 10.2 (2013): 1–9. Web.

63. Thangaratinam S., Langenveld J., Mol B.W., Khan K.S. Prediction of complications in Early-onset Pre-Eclampsia (PREP): Development and External Multinational Validation of Prognostic Models // BMC Medicine. 2017. P.1–11.

64. Tsiakkas A., Saiid Y., Wright A., Wright D., Nicolaidis K.H. Competing Risks Model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30-34 weeks' gestation // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2016. №215(1). P. 87.e1–87.e17.

65. Ukah V.U., Payne B., Hutcheon J.A., Ansermino J.M., Ganzevoort W., Thangaratinam S., Magee L.A., von Dadelszen P. Assessment of the fullPIERS Risk Prediction Model in women with early-onset preeclampsia // Hypertension.2018. № 71. P.659-665.

66. Ukah, V.U., Payne B., Lee T., Magee L.A., von Dadelszen P., for the fullPIERS an miniPIERS working groups. External validation of the fullPIERS Model for predicting adverse

maternal outcomes in pregnancy Hypertension in Low- and Middle-Income Countries // Hypertension.2017. №69(4). P.705–711.

67. Vis, J.Y., Wilms F.F., Kuin R.A., Reuvers J.M., Stam M.C., Pattinaja D.A., Mol B.W. Time to delivery after the first course of antenatal corticosteroids: a cohort study // American Journal of Perinatology.2011.№ 28(9). P.683–688.

68. von Dadelszen P., Menzies J.M., Payne B., Magee L.A. Predicting adverse outcomes in women with severe pre-eclampsia // Seminars in Perinatology. 2009. №33(3). P.152–157.

69. von Dadelszen P., Payne B., Jing L., Ansermino J.M., Lee T., Walker J.J., Walley K.R., Lee S.K., Russel J.A., Magee L.A. for the PIERS study group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS Model // The Lancet.2011 № 377. P.219–227.

70. Wortelboer E.J., Koster M., Cuckle H.S., Stoutenbeek P., Schielen, P.C., Visser G.H. First-trimester Placental Protein 13 and Placental Growth Factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia // BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2010. №117(11). P.1384–1389.

71. Wright D., Syngelaki A., Akolekar R., Poon L.C., Nicolaidis K.H. Competing Risks Model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history // American Journal of Obstetrics and Gynecology.2015. № 213(1). P.62.e1–62.e10.

72. Wynants L., Collins G.S., Van Calster K. Key steps and common pitfalls in developing and validating Risk Models // BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2017. №124(3). P.423–432.

73. Yen T.W., Payne B., Qu.Z., Hutcheon J.A., Lee T., Magee L.A., Walters B.N., von Dadelszen P. Using clinical symptoms to predict adverse maternal and perinatal outcomes in women with preeclampsia: data from the PIERS (Pre-Eclampsia Integrated Estimate of RiSk) Study // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.2011. № 33(8). P.803–809.

74. Zakiyah N., Postma M.J., Baker P.N., van Asselt A.D. Pre-eclampsia diagnosis and treatment options: a Review of published Economic Assessments // PharmacoEconomics. 2015 №33(10). P.1069–1082.

References:

1. Bushtyreva I.O., Kurochka M.P., Gaida O.V. Prognosticheskie kriterii preeklampsii [Prognostic criteria for pre-eclampsia] // *Rossiiskii vestnik Akushera-ginekologa* [Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist]. 2017. №4. pp. 59–63. [in Russian]
2. Dolgushina V.F., Syundyukova E.G., Chulkov V.S. Otsenka znachimosti klinicheskoi prognosticheskoi modeli PIERS dlya prognozirovaniya neblagopriyatnykh iskhodov beremennosti pri preeklampsii [To assess the significance of the clinical prognostic model PIERS for predicting adverse pregnancy outcomes in preeclampsia] // *Zhurnal Mezhdunarodnoi Nauchnoi shkoly "Paradigma"* [Journal of the international scientific school "Paradigm"]. 2015. №7. pp. 100–105. [in Russian]
3. Kostenko I.V., Olenko E.S., Kodochigova A.I., Sushkova N.V., Subbotina V.G., Delinikaitis E.G. Vozmozhnost' razvitiya preeklampsii u klinicheskii zdorovykh zhenshchin [The possibility of developing preeclampsia in clinically healthy women] // *Vestnik meditsinskogo instituta "Reaviz"* [Bulletin of the medical Institute "Reaviz"]. 2017. №1. pp. 73–78. [in Russian]
4. Lakhno I.V., Sovremennye vozmozhnosti prognozirovaniya i profilaktiki preeklampsii [The modern possibilities of prediction and prevention of pre-eclampsia] // *Zdorov'e zhenshchiny*. [Women's Health]. 2016. №7. pp. 44–48. [in Russian]
5. Lemeshevskaya T.V., Pribushenya O.V. Vozmozhnosti rannego prognozirovaniya gestoza po markeram kombinirovannogo prenatal'nogo skrininga pervogo trimestra beremennosti [The possibility of early prediction of preeclampsia markers of combined prenatal screening in the first trimester of pregnancy] // *Sovremennye perinatal'nye meditsinskie tekhnologii v reshenii problem demograficheskoi bezopasnosti* [Contemporary perinatal medical technologies in solving problems of demographic security]. 2015. №8. pp. 85–90. [in Russian]
6. Lemeshevskaya T.V., Pribushenya O.V. Prognozirovaniye pre-eklampsii pri provedenii rasshirennogo kombinirovannogo prenatal'nogo skrininga pervogo trimestra beremennosti [Prediction of preeclampsia during extended first-trimester combined prenatal screening] // *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology]. 2017. №12. pp.52–59. [in Russian]
7. Slobodina A.V., Rudakova E.B., Rezvantsev M.V., Tolkach Yu.V. Prognozirovaniye razvitiya preeklampsii i stepeni ee tyazhesti u beremennykh patsientok pri pomoshchi matematicheskoi modeli, osnovannoi na rezul'tatakh otsenki soderzhaniya regul'yatornykh autoantitel v krovi [Prognosis of the pre-eclampsia development and its severity in pregnant woman using a mathematic model based on the blood level of the regulatory auto-antibodies] // *Ural'skii meditsinskii zhurnal* [Ural medical journal]. 2013. № 8. pp. 22–27. [in Russian]
8. Syundyukova E. G. Otsenka effektivnosti anamnesticheskoi modeli prognoza razvitiya preeklampsii [Performance assessment of the anamnestic model of the development forecast of preeclampsia] // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2017. №2. pp.85–89.[in Russian]
9. Abalos E., Cuesta C., Carroli G., Qureshi Z., Widmer M., Vogel J., Souza J. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization multicountry survey on maternal and newborn health // *BJOG: an international journal of obstetrics and gynecology*. 2014. №121. P.14–24.
10. Agrawal S., Maitra N. Prediction of adverse maternal outcomes in preeclampsia using a risk prediction model // *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2016. № 66. P.104–111.
11. Akkermans J., Payne B., Von Dadelszen P., Groen H., Vries J., Magee L., Mol B., Ganzevoort W. Predicting complications in pre-eclampsia: external validation of the fullPIERS Model using the PETRA trial dataset // *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2014. №179. P.58–62.
12. Akolekar R., Syngelaki A., Sarquis R., Zvanca M., Nicolaides, K. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 Weeks // *Prenatal diagnosis*. 2011. №31(6). P.66–74.
13. Allen R., Aquilina J. Prospective observational study to determine the accuracy of first trimester serum biomarkers and uterine artery Dopplers in combination with maternal characteristics and arteriography for the prediction of women at risk of preeclampsia and

other adverse // *Matern Fetal Neonatal Med.* 2017. № 16. P.1–17.

14. Almeida S., Katz L., Coutinho I., Amorim M. Validation of fullPIERS Model for prediction of adverse outcomes among women with severe pre-eclampsia // *Int J Gynaecol Obstet.* 2017. № 138(2). P. 142-147.

15. Andrietti S., Silva M., Wright A., Wright D., Nicolaedes K. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35-37 weeks' gestation // *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2016. №48. P. 72–79.

16. Antwi E., Groenwold R., Browne J., Franx A., Agyepong I., Kwadwo K., Klipstein-Grobush K., Grobbee D. Development and validation of a Prediction Model for gestational hypertension in a Ghanaian Cohort // *BMJ Open.* 2017 (7). e012670.

17. Antwi E., Klipstein-Grobush K., Browne J., Schielen P., Koram K., Agyepong I., Grobbee D. Improved prediction of gestational hypertension by inclusion of placental growth factor and pregnancy associated plasma protein-a (PAPP-A) in a sample of Ghanaian women // *Reproductive Health.* 2018. №15.1 P.1–10.

18. Baschat A.A., Magder L.S., Doyle L.E., Atlas R.O., Jenkins C.B., Blitzer M.G. Prediction of Preeclampsia Utilizing the First Trimester Screening Examination // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2014. № 211.5 P 514–514.

19. Chang Y., Chen X., Cui H., Li X., Xu Y. New Predictive Model at 11⁺⁰ to 13⁺⁶ Gestational Weeks for Early-Onset Preeclampsia With Fetal Growth Restriction // *Reproductive Sciences.* 2017. № 24 (5) P. 783–789.

20. Churchill D., Duley L., Thornton J.G., Jones L. Interventionist versus Expectant Care for Severe Pre-Eclampsia between 24 and 34 Weeks' Gestation // *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013 (7). P. 1-44.

21. Collins G.S., Reitsma J.B., Altman D.G., Moon K.G. Reporting guideline for prediction model studies: TRIPOD Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis // *Annals of Internal Medicine.* 2015. (162.1) P.55–63.

22. Croft P., Altman D.G., Croft P., Deeks J.J., Dunn K.M., Hay A.D., Hemingway H., LeResche L., Peat G., Perel P., Petersen S.E.,

Riley R.D., Roberts I., Sharpe M., Stevens R.J., Van Der Windt D.A., Von Korff M., Timmis A. The science of clinical practice: disease diagnosis or patient prognosis? Evidence about 'What is likely to happen' should shape clinical practice // *BMC Medicine.* 2015. №13(1) P.1–8.

23. Crovetto F., Figueras F., Truinfo S., Crispi F., Rodriguez-Sureda V., Peguero A., Dominguez C., Gratacos E. Added value of angiogenic factors for the prediction of Early and Late Preeclampsia in the first trimester of pregnancy // *Fetal Diagnosis and Therapy.* 2014. №35(4). P.258–266.

24. Crovetto F., Figueras F., Truinfo S., Crispi F., Rodriguez-Sureda V., Dominguez C., Llurba E., Gratacos E. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors // *Prenatal Diagnosi.* 2015. № 35(2). P.183–191.

25. Debray T.P., Damen J.A., Snell K.I., Ensor J., Hooft L., Reitsma J.B., Riley R.D., Moons K.G. A guide to systematic review and meta-analysis of prediction model performance // *Bmj.* 2017. № 356. P. 60–64.

26. Gallo D.M., Wright D., Casanova C., Campanero M., Nicolaides K.H. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19-24 weeks' gestation // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2016. №214(5).P. 619e1–619.e17.

27. García B., Llurba E., Valle L., Gómez-Roig, M., Juan M., Perez-Matos C., Fernandez M., Garcia-Hernandez J.A., Alijotas-Reig J., Higuera M.T., Calero I., Perez-Hoyos S., Carreras E., Cabero L. Do knowledge of Uterine Artery resistance in the second trimester and Targeted surveillance Improve maternal and Perinatal Outcome? UTOPIA Study: a randomized controlled trial // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2016. №47(6). P.680–689.

28. Giguère Y., Masse J., Theriault S., Bujold E., Lafond J., Rousseau F., Forest J. Screening for pre-eclampsia early in pregnancy: performance of a multivariable model combining clinical characteristics and biochemical markers // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2015. №122(3). P.402–410.

29. Gillon T.E., Pels A., Von Dadelszen P., MacDonell K., Magee L.A. Hypertensive disorders

of pregnancy: A Systematic Review of international clinical practice guidelines // *PLoS ONE*. 2014 № 9(12). P.1–20.

30. Goetzinger K.R., Tuuli M., Cahill A.G., Macones G., Odibo A. Development and validation of a risk factor scoring system for first-trimester prediction of pre-eclampsia // *Am J Perinatol*. 2014. № 31(12). P.1049–1056.

31. Gorman.N.O., Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L., Sygelaki A., Akolekar R., Cicero S., Janga D., Jani J., Francisca S., Matallana C., Papantoniou N. Accuracy of competing risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 Weeks' Gestation // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017. №49(6). P.751–755.

32. Grigorios A., Karampas A., Makarios I., Konstantinos C. Prediction of pre-eclampsia combining NGAL and other biochemical markers with Doppler in the first and/or second trimester of pregnancy. A pilot study // *Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016 №205. P.153–157.

33. Hadley E.E., Poole A., Herrera S.R., Bradley L., Dutta E., Sukhavasi N., Ayad M., Costantine M., Pacheco L., Jain S., Saade G. External validation of the fullPIERS (Preeclampsia Integrated Estimate of RiSk) Model // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016 №214(1). P.259–260

34. Hemingway Harry., Croft P., Perel P., Hayden J.A., Abrams K., Timmis A., Briggs A., Udumyan R., Moon K., Steyerberg E.W., Roberts I., Schroter S., Altman D.G., Riley R.D., Brunner N., Hingorani A.D., Kyzas P., Malats N., Peat G., Sauerbrei W. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: Prognostic Factor Research // *BMJ (Online)*. 2013. P.1–11.

35. Hingorani A.D., Van Der Windt D.A., Riley R.D., Abrams K., Moons K., Steyerberg E.W., Schroter S., Sauerbrei W., Altman D.G., Hemingway H., Briggs A., Brunner N., Croft P., Hayden J., Kyzas P., Malats N., Peat G., Perel P., Roberts I., Timmis A. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 4: Stratified Medicine Research // *BMJ (Online)*. 2013. № 346 (2). P.1–9.

36. Kuc S., Koster M., Franx A., Schielen P., Visser G. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia // *PLoS ONE*. 2013 №8(5). P.1–8.

37. Lobo G., Nowak P., Panigassi A., Lima A., Araujo J., Nardoza L., Pares D. Validation of Fetal Medicine Foundation Algorithm for prediction of pre-eclampsia in the first trimester in an unselected Brazilian population // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2017. №7058(9). P.1–7.

38. Macdonald-Wallis C., Siverwood R.J., De Stavola B.L., Inskip H., Cooper C., Godfrey K.M., Crozier S., Fraser A., Nelson S.M., Lawlor D.A., Tilling K. Antenatal blood pressure for prediction of pre-eclampsia, preterm birth, and small for gestational age babies: development and validation in two general population cohorts // *BMJ (Online)*. 2015. № 351. P.1-11.

39. Menzies J., Dadelszen P. The PIERS (preeclampsia Integrated Estimate of Risk) Models: univariable and cluster analyses // *Hypertension in pregnancy*. 2009. №27. P.620–626.

40. Metcalfe A., Langlois S., Macfarlane J., Vallance H., Joseph K. Prediction of obstetrical risk using maternal serum markers and clinical risk factors // *Prenatal Diagnosis*. 2014 № 34(2). P.172–179.

41. Moons K., Altman D., Vergouwe Y., Royston P. Prognosis and prognostic research: application and impact of Prognostic Models in clinical practice // *BMJ*. 2009. № 338(6). 336-342.

42. Moons K., de Groot J., Bouwmeester W., Vergouwe Y., Mallett S., Altman D.G., Reitsma J.B., Collins G.S. Critical appraisal and data extraction for Systematic Reviews of prediction Modelling Studies: The CHARMS Checklist // *PLoS Medicine*. 2014. №11(10). P.1–12.

43. Murphy K.E., Hannah M.E., Willan A.R., Hewson S.A., Ohlsson A., Kelly E.N., Matthews S.G., Saigal S., Asztalos E., Ross S., Delisle M.F., Amankwah K., Guselle P., Gafni A., Lee S.K., Armson B.A. Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth (MACS): A Randomised Controlled Trial // *The Lancet*. 2008. № 372(12). P. 20-27.

44. Myatt L., Clifton R., Roberts J., Spong C., Hauth J.C., Varner M.W., Thorp J.M., Peaceman A.M., Ramin S.M., Carpenter M.W., Iam J.D., Sciscione A., Harper M., Tolosa J.E., Saade G., Sorokin Y., Anderson G. First-Trimester Prediction of Preeclampsia in Low-Risk Nulliparous Women // *Obstetrics and gynecology*. 2013 №119(6). P.1234–1242.

45. North R.A., McCowan L., Dekker G.A., Poston L., Chan E., Stewart A.W., Black M.A., Taylor R.S., Walker J.J., Baker P.N., Kenny L.C. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in International prospective cohort // *BMJ*. 2011. № 342.P. 1-11.
46. Odibo A., Zhong Y., Goetzinger K., Odibo L., Bick J. First-trimester placental protein 13, PAPP-A ,uterine Artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of preeclampsia // *Placenta*.2011. №32(8). P.598–602.
47. O’Gorman N., Wright D., Syngelaki A., Akolekar R., Wright A., Poon L.C., Nicolaides K.H. Competing Risks Model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016. №214(1).P.103–114.
48. Palomaki G.E., Haddow J.E., Haddow H., Salahuddin S., Geahchan C., Cerderia A., Verlohren S., Horowitz G., Thadhani R., Karumanchi S., Rana S. Modeling Risk for severe adverse outcomes using angiogenic factor measurements in women with suspected preterm preeclampsia // *Prenatal Diagnosis*.2015.№ 35(4). P.386–393.
49. Payne B.A., Hutcheon J., Ansermino M., Hall D.R., Bhutta Z.A., Bhutta S.Z., Biryabarema C., Grobman W.A., Groen H., Haniff F., Li J., Magee L., Merialdi M., Nakimuli A., Qu Z., Sikandar R., Sass N., Sawchuck D., Steyn D., Widmer M., Zhou J., von Dadelszen P., for the miniPIERS Study Working Group. A Risk Prediction Model for the assessment and triage of women with hypertensive disorders of pregnancy in low-resourced settings: The miniPIERS (Pre-Eclampsia Integrated Estimate of RiSk) Multi-Country Prospective Cohort Study // *PLoS Medicine*.2014 № 11(1).P.1-13.
50. Payne B.A., Hutcheon J., Dunsmuir D., Cloete G., Dumont G., Hall D., Lim J., Magee L., Sikandar R., Qureshi R., van Papendorp E., Ansermino M., von Dadelszen P. Assessing the incremental value of blood Oxygen Saturation (SpO₂) in the miniPIERS (Pre-Eclampsia Integrated Estimate of RiSk) Risk Prediction Model // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2015. № 37(1). P.16–24.
51. Payne B.A., Groen H., Ukah U.V., Ansermino, J.M., Bhutta Z., Grobman W., Hall D., Hutcheon J.A., Magee L., von Dadelszen P. Development and internal validation of a multivariable Model to predict perinatal death in pregnancy hypertension // *Pregnancy Hypertension*. 2015 №5(4). P.315–321.
52. Poon L.C., Nicolaides K.H. Early prediction of preeclampsia // *Obstetrics and Gynecology International*. 2014. P.1-11.
53. Poon L.C., Kametas N.A., Chelemen T., Leal A., Nicolaides K.H. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach // *Journal of Human Hypertension*.2010. № 24(2). P.104–110.
54. Rath D., Schlembach W. Prediction of pre-eclampsia: claim, reality and clinical consequences // *Geburtshilfe Neonatol*. 2013. №8. P.117–118.
55. Riley R., Hayden J., Steyerberg E., Moon K., Abrams K., Kyzas P.A., Malats N., Briggs A., Shroter S., Altman D.G., Hemingway H., for the PROGRESS Group Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: Prognostic Factor Research // *PLoS Medicine*. 2013. №10(2).P.1-9.
56. Ruitter M., Kwee A., Naaktgeboren C.A., Louhanepessy R.L., Franx A., Moons K., Koster M.P., Group RESPECT study. External validation of Prognostic Models for preeclampsia in a large Dutch Multicentre Prospective Cohort // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.2016. №243 P.83-112.
57. Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp O., Moller A.B., Daniels J., Gulmezoglu A.M., Temmerman M., Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO Systematic Analysis // *The Lancet Global Health*. 2014 №2(6). P.323–333.
58. Scott H., Danel I. Accountability for improving maternal and newborn health // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* .2016. №36. P.45–56.
59. Scazzocchio E., Figueras F., Crispi F., Meler E., Masoller N., Mula R., Gratacos E. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.2013. № 208(3). P.203.e1–203.e10.
60. Scazzocchio E., Crovetto F., Triunfo S., Gratacos E., Figueras F. Validation of a first-trimester screening model for pre-eclampsia in an unselected population // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*.2017. №49(2). P.188–193.
61. Shetty A.K. Global maternal, newborn, and child health: successes, challenges, and

opportunities // *Pediatric Clinics of North America*. 2016 № 63(1). P.1–18.

62. Steyerberg, E et al. "Prognosis Research Strategy (PROGRESS) Series 3: Prognostic Model Research." *PLoS Med* 10.2 (2013): 1–9. Web.

63. Thangaratinam S., Langenveld J., Mol B.W., Khan K.S. Prediction of complications in Early-onset Pre-Eclampsia (PREP): Development and External Multinational Validation of Prognostic Models // *BMC Medicine*. 2017. P.1–11.

64. Tsiakkas A., Saiid Y., Wright A., Wright D., Nicolaides K.H. Competing Risks Model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30-34 weeks' gestation // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016. №215(1). P. 87.e1–87.e17.

65. Ukah V.U., Payne B., Hutcheon J.A., Ansermino J.M., Ganzevoort W., Thangaratinam S., Magee L.A., von Dadelzen P. Assessment of the fullPIERS Risk Prediction Model in women with early-onset preeclampsia // *Hypertension*. 2018. № 71. P.659-665.

66. Ukah, V.U., Payne B., Lee T., Magee L.A., von Dadelzen P., for the fullPIERS an miniPIERS working groups. External validation of the fullPIERS Model for predicting adverse maternal outcomes in pregnancy Hypertension in Low- and Middle-Income Countries // *Hypertension*. 2017. №69(4). P.705–711.

67. Vis, J.Y., Wilms F.F., Kuin R.A., Reuvers J.M., Stam M.C., Pattinaja D.A., Mol B.W. Time to delivery after the first course of antenatal corticosteroids: a cohort study // *American Journal of Perinatology*. 2011. № 28(9). P.683–688.

68. von Dadelzen P., Menzies J.M., Payne B., Magee L.A. Predicting adverse outcomes in women with severe pre-eclampsia // *Seminars in Perinatology*. 2009. №33(3). P.152–157.

69. von Dadelzen P., Payne B., Jing L., Ansermino J.M., Lee T., Walker J.J., Walley K.R., Lee S.K., Russel J.A., Magee L.A., for the PIERS study group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS Model // *The Lancet*. 2011 № 377. P.219–227.

70. Wortelboer E.J., Koster M., Cuckle H.S., Stoutenbeek P., Schielen, P.C., Visser G.H. First-trimester Placental Protein 13 and Placental Growth Factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2010. №117(11). P.1384–1389.

71. Wright D., Syngelaki A., Akolekar R., Poon L.C., Nicolaides K.H. Competing Risks Model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015. № 213(1). P.62.e1–62.e10.

72. Wynants L., Collins G.S., Van Calster K. Key steps and common pitfalls in developing and validating Risk Models // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2017. №124(3). P.423–432.

73. Yen T.W., Payne B., Qu.Z., Hutcheon J.A., Lee T., Magee L.A., Walters B.N., von Dadelzen P. Using clinical symptoms to predict adverse maternal and perinatal outcomes in women with preeclampsia: data from the PIERS (Pre-Eclampsia Integrated Estimate of RiSk) Study // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2011. № 33(8). P.803–809.

74. Zakiyah N., Postma M.J., Baker P.N., van Asselt A.D. Pre-eclampsia diagnosis and treatment options: a Review of published Economic Assessments // *Pharmaco Economics*. 2015 №33(10). P.1069–1082.

Контактная информация:

Нургалиева Гульнара Турсунгазыевна - PhD–докторант по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей.

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

E-mail: gulnarasemey@mail.ru

Телефон: 87772120005

Получена: 2 мая 2018 / Принята: 24 августа 2018 / Опубликовано online: 30 августа 2018

УДК 574+632.15

ВЛИЯНИЕ ЭКОСИСТЕМЫ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА В ПРОМЫШЛЕННО РАЗВИТЫХ РЕГИОНАХ КАЗАХСТАНА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Галия Т. Нурмадиева ¹, <https://orcid.org/0000-0001-8720-349X>

Бекболат А. Жетписбаев ¹, <https://orcid.org/0000-0002-8903-8560>

¹ Кафедра патофизиологии,
Государственный медицинский университет города Семей,
г.Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: В большинстве регионов нашей республики экологическая ситуация не только неблагоприятная, но и катастрофическая. Экологические проблемы крупных городов Казахстана связаны с развитием горнорудной, цветной и черной металлургии. Чрезмерно высокая концентрация населения, транспорта и промышленных предприятий приводит к нарушению экологического равновесия природной среды. Загрязнение атмосферного воздуха также является одной из основных причин нарушения экосистемы, которая негативно влияет на здоровье человека.

Цель: проведение систематического поиска научной информации по вопросу влияния экосистемы промышленно развитых регионов Казахстана на здоровье человека.

Стратегия поиска: Поиск источников проводился в базе PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), с помощью специализированной поисковой системы Google Scholar и в электронной научной библиотеке CyberLeninka. Глубина поиска составила 15 лет: с 2003 по 2018 годы. Использовались следующие ключевые запросы: MeSH Terms: Kazakhstan, heavy metals, lead, technogenesis, bioaccumulation, environmental pollution. *Критерии включения:* публикации, находящиеся в полнотекстовом доступе, метаанализы и систематические обзоры; статьи на английском, русском языках, исследования, проведенные на территории Республики Казахстан. *Критерии исключения:* статьи, описывающие единичные случаи и серии случаев; статьи, опубликованные ранее 2003 года; материалы, не имеющие доказательной базы, резюме докладов, тезисы и газетные публикации. Всего было найдено источников 3871, из которых для последующего анализа отобраны 83.

Результаты: Анализ литературных данных показал, что в Казахстане среди зон экологического напряжения особое место занимают Восточно-Казахстанская, Карагандинская, Павлодарская, Кустанайская, Актюбинская области, а из городов - Алматы, Усть-Каменогорск, Семей, Риддер, Хромтау, Кентау и др. [2]. Ежегодно 3 миллиона человек в мире умирают в результате болезней, вызванных загрязнением окружающей среды, из них 1,7 миллиона детей в возрасте до 5 лет (По данным ВОЗ, 2017). В Республике Казахстан каждый 10-й человек взрослого населения промышленных регионов с неблагоприятной экосистемой страдает болезнями сердечно-сосудистой системы различной степени тяжести. Например, удельный вес ишемической болезни сердца от общего количества заболеваний сердечно-сосудистой системы составил 28% в городе Экибастуз, 10% в городах Темиртау и Тараз, 8% в городе Усть-Каменогорск и 5% в городе Актау [21].

Выводы: Улучшение экосистемы в промышленно развитых регионах Казахстана и как следствие, возможное, снижение заболеваемости и улучшение показателей здоровья населения, является важнейшей задачей государства, общества и органов здравоохранения в целом.

Ключевые слова: Казахстан, тяжелые металлы, свинец, техногенез, биоаккумуляция, загрязнение окружающей среды.

Summary

INFLUENCE OF THE ECOSYSTEM ON HUMAN HEALTH IN THE INDUSTRIAL DEVELOPED REGIONS OF KAZAKHSTAN. A LITERATURE REVIEW

Galiya T. Nurmadieva ¹, <https://orcid.org/0000-0001-8720-349X>

Bekbolat A. Zhetpisbaev ¹, <https://orcid.org/0000-0002-8903-8560>

¹ The Department of Patophysiology,
Semey State Medical University,
Semey, Republic of Kazakhstan

Introduction: In most regions of our republic, the environmental situation is not only unfavorable, but also catastrophic. Ecological problems of large cities of Kazakhstan are associated with the development of mining, non-ferrous and ferrous metallurgy. Excessively high concentration of the population, transport and industrial enterprises leads to a violation of the ecological balance of the natural environment. Air pollution is also one of the main causes of ecosystem damage, which adversely affects human health.

Purpose: to conduct a systematic search for scientific information on the impact of the ecosystem of Kazakhstan's industrialized regions on human health.

Search strategy: The search for sources was conducted in the PubMed database (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), using the specialized Google Scholar search engine and CyberLeninka electronic scientific library. The depth of the search was 15 years: from 2003 to 2018. The following key queries were used: MeSH Terms: Kazakhstan, heavy metals, lead, technogenesis, bioaccumulation, environmental pollution.

Inclusion criteria: publications in full-text access, meta-analyzes and systematic reviews; articles in English, Russian, studies conducted on the territory of the Republic of Kazakhstan.

Exclusion criteria: articles describing single cases and series of cases; articles published before 2003; materials that do not have an evidentiary basis, summaries of reports, abstracts and newspaper publications.

A total of 3871 sources were found, of which 83 were selected for subsequent analysis.

Results: Analysis of literature data showed that in Kazakhstan, among the zones of ecological stress, one of the special places is occupied by the East Kazakhstan, Karaganda, Pavlodar, Kustanai, Aktobe regions, and from cities - Almaty, Ust-Kamenogorsk, Semey, Ridder, Khromtau, Kentau . [2]. According to the literature for 2016, annually 3 million people die in the world as a result of diseases caused by environmental pollution. Of these, 1.7 million children under the age of 5 years (according to WHO, 2017). In the Republic of Kazakhstan, every 10th person in the adult population of industrial regions with an unfavorable ecosystem suffers from cardiovascular diseases of varying degrees of severity. For example, the proportion of coronary heart disease from the total number of diseases of the cardiovascular system was 28% in the city of Ekibastuz, 10% in the cities of Temirtau and Taraz, 8% in the city of Ust-Kamenogorsk and 5% in the city of Aktau [21].

Conclusions: Improving the ecosystem in the industrialized regions of Kazakhstan and, as a consequence, possible, reducing morbidity and improving the health indicators of the population, is the most important task for the state, society and health authorities in general.

Keywords: *Kazakhstan, heavy metals, lead, technogenesis, bioaccumulation, environmental pollution.*

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАННЫҢ ӨНЕРКӘСІП ДАМЫҒАН АЙМАҚТАРЫНДАҒЫ АДАМ ДЕНСАУЛЫҒЫНА ЭКОЖҮЙЕНІҢ ӘСЕРІ. ӘДЕБИЕТТЕРДІ ШОЛУ.

Галия Т. Нурмадиева ¹, <https://orcid.org/0000-0001-8720-349X>

Бекболат А. Жетписбаев ¹, <https://orcid.org/0000-0002-8903-8560>

¹ Патофизиология кафедрасы,
Семей қаласының Мемлекеттік медициналық университеті,
Семей қ, Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Республикамыздың көптеген аймақтарында экологиялық жағдай тек қолайсыз ғана емес, сонымен бірге апатты жағдай. Қазақстанның ірі қалаларының экологиялық мәселелері тау-кен, түсті және қара металлургияны дамытумен байланысты. Халықтың, көлік және өнеркәсіп кәсіпорындарының шамадан тыс жоғары концентрациясы табиғи ортадағы экологиялық тепе-теңдіктің бұзылуына әкеледі. Адам денсаулығына теріс әсер ететін атмосфералық ауаның ластануы экожүйенің зақымдануының негізгі себептерінің бірі болып табылады.

Мақсаты: Қазақстанның өнеркәсіптік аймақтары экожүйесінің адам денсаулығына әсері туралы ғылыми ақпараттарды жүйелі іздестіруді жүргізу.

Іздеу стратегиясы: Іздеу көздері мамандандырылған іздеу Google Scholar жүйелерін және «қолмен» электронды ғылыми-зерттеу кітапханаларын CyberLeninka, сондай-ақ әдебиет талдауын пайдалана отырып, PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) дерекқорда әдебиет көздері іздестірілді. Іздеу тереңдігі 15 жыл болды: 2003 жылдан 2018 жылға дейін. Біз PubMed-те мынадай негізгі түйінді сөздерді қолдандық MeSH Terms: Kazakhstan, heavy metals, lead, technogenesis, bioaccumulation, environmental pollution. *Қосу критерийлері:* мақалалардың толық нұсқалары, метаанализдер және жүйелік шолулар; Қазақстан Республикасының аумағында жүргізілген зерттеулер бойынша ағылшын, орыс тілдеріндегі мақалалар. *Алу критерийлері:* жалғыз жағдайларды сипаттайтын мақалалар және бірқатар оқиғалар; 2003 жылға дейін жарияланған мақалалар; дәлелдемелі базасы жоқ материалдар, есептердің жиынтығы, тезистер және газет публикациялар. Барлығы 3871 дереккөз анықталды, олардың 83-і кейінгі талдау үшін іріктелді.

Нәтижелері: Әдеби мәліметтерді талдау Қазақстанның экологиялық кернеу аймақтары ішінде Шығыс Қазақстан, Қарағанды, Павлодар, Қостанай, Ақтөбе облыстарының және Алматы, Өскемен, Семей, Риддер, Хромтау, Кентау және басқа қалалардың ерекше орын алатынын көрсетті [2]. 2016 жылғы әдебиеттер мәліметтері бойынша, қоршаған ортаның ластануынан туындаған аурулардың нәтижесінде әлемде жыл сайын 3 миллион адам қайтыс болады. Олардың ішінде 5 жасқа дейінгі 1,7 миллион бала (ДДҰ-ның 2017 жылға сай). Қазақстан Республикасында қолайсыз экожүйемен өнеркәсіптік аймақтардың әрбір 10-шы ересек тұрғындары түрлі дәрежедегі жүрек-қан тамырлары жүйесінің ауруларынан зардап шегеді. Мысалы, жүрек-қан тамырлары жүйесі ауруларының жалпы санының жүректің ишемиялық ауруы үлесі Екібастұз қаласы 28%, Теміртау және Тараз 10%, Ақтау қаласы 5% және Өскемен қаласы 8% - ды құрады [21].

Қорытынды: Қазақстанның өнеркәсіптік өңірлеріндегі экожүйені жетілдіру және оның салдарынан сырқаттанушылықты төмендету және халықтың денсаулығы көрсеткіштерін жақсарту - мемлекет, қоғам және денсаулық сақтау органдары үшін ең маңызды міндет болып табылады.

Түйінді сөздер: Қазақстан, ауыр металлдар, қорғасын, техногенез, биоаккумуляция, қоршаған ортаның ластануы.

Библиографическая ссылка:

Нурмадиева Г.Т., Жетписбаев Б.А. Влияние экосистемы на здоровье человека в промышленно развитых регионах Казахстана. Обзор литературы. // Наука и Здравоохранение. 2018. 4 (Т.20). С. 107-132.

Nurmadiyeva G.T., Zhetpisbaev B.A. Influence of the ecosystem on human health in the industrial developed regions of Kazakhstan. A literature review. // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 4, pp. 107-132.

Нурмадиева Г.Т., Жетписбаев Б.А. Қазақстанның өнеркәсіп дамыған аймақтарындағы адам денсаулығына экожүйенің әсері. Әдебиеттерді шолу. // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 4 (Т.20). Б. 107-132.

Введение. Как известно, здоровье человека формируется под влиянием социальных, гигиенических и средовых факторов. При этом ВОЗ полагает, что воздействие окружающей среды ответственно за 20 - 40% всех заболеваний человека [21,55]. Основными источниками, загрязняющими окружающую среду и вызывающими деградацию природных систем, являются промышленность, сельское хозяйство, автомобильный транспорт и обработка металла на нефтеперерабатывающих заводах, нефтяные сгорания и другие антропогенные факторы [40,47,60].

Для Республики Казахстан (РК), как и для всего мира в целом, характерно усиление тенденций урбанизации и индустриализации, которые вызывают ухудшение экосистемы. Нынешняя ситуация в Казахстане такова, что ухудшение состояния окружающей среды грозит не только благополучию, но и самой жизни населения. Более четверти территории республики непригодны для жизни из-за испытаний на военных полигонах, из-за того, что промышленные предприятия оставляют после своей деятельности токсичные промышленные выбросы, а сельское хозяйство использует тонны ядовитых химических веществ для борьбы с сорняками и насекомыми [1].

По данным доклада «Мировая статистика здравоохранения» за 2016 год, ежегодно 3 миллиона человек в мире умирают в результате болезней, вызванных загрязнением окружающей среды. По данным ВОЗ (2017), риски, связанные с окружающей средой, такие как загрязнение воздуха внутри и вне помещений, небезопасная вода, отсутствие санитарии и ненадлежащая гигиена, ежегодно уносят жизни 1,7 миллиона детей в возрасте до 5 лет.

Проблема взаимосвязи состояния окружающей среды и здоровья человека в РК с каждым годом приобретает все более острый, тревожный и актуальный характер. В промышленно развитых городах Казахстана, таких как Темиртау, Усть-Каменогорск, Тараз, Актау, Экибастуз, каждый десятый человек взрослого населения страдает болезнями сердечно-сосудистой системы различной степени тяжести [21]. По данным исследования «Заболевания сердечно-сосудистой системы у населения промышленных городов Республики Казахстан», развитие ишемической болезни сердца связано с высоким содержанием в атмосферном воздухе концентраций диоксида азота и цинка в седиментированной пыли. Удельный вес ишемической болезни сердца от общего количества заболеваний сердечно-сосудистой системы составляет 28% в городе Экибастуз, 10% в городах Темиртау и Тараз, 8% в городе Усть-Каменогорск и 5% в городе Актау [21].

Исследование Ибраевой Л.К. с соавт. (2014) доказывает, что выявленные изменения в состоянии здоровья могут патогенетически быть связаны с загрязняющими факторами атмосферного воздуха и почвы городов Темиртау, Усть-Каменогорск, Тараз, Актау, Экибастуз [21]. На основании клинических, гигиенических и статистических данных артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца отнесены к заболеваниям, которые могут развиваться в результате воздействия экологических факторов окружающей среды [25,51,67].

Тажиева А.Е. (2008) выявила высокие показатели гинекологической заболеваемости среди контингента женщин, работающих на промышленных предприятиях (94,3%), по

сравнению с женщинами, составляющими контрольную группу (29,6%), в 3,2 раза. Своим исследованием она доказала, что имеется повышенный риск развития гинекологической патологии при работе в неблагоприятных условиях промышленной среды [57].

Как показали многие исследования, ионизирующая радиация – одна из причин развития большинства онкологических заболеваний, таких как рак щитовидной железы, легких, желудочно-кишечного тракта, кожи, шейки матки и молочной железы. Поэтому увеличение показателей заболеваемости и смертности от рака, возможно, объясняется отдаленными последствиями ядерных испытаний на Семипалатинском ядерном полигоне либо другими факторами, которые требуют дальнейшего изучения [65,69,71].

Многие города промышленно развитых регионов Казахстана характеризуются неблагоприятными природными и антропогенными показателями климата, атмосферного воздуха, воды, почвы, продуктов питания, что приводит к увеличению заболеваний мочевыделительной системы. Ярким примером является город Алматы, где в формировании патологии мочевыделительной системы городского населения ведущая роль принадлежит солям тяжелых металлов: свинцу и кадмию [35].

Высокий процент заболеваемости среди детей и взрослых промышленно развитых регионов Казахстана требует тщательного изучения влияния неблагоприятной экосреды на здоровье населения с целью минимизации воздействия вредных факторов окружающей среды.

Цель: проведение систематического поиска научной информации по вопросу влияния экосистемы промышленно развитых регионов Казахстана на здоровье человека.

Стратегия поиска: Поиск источников проводился в базе PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), с помощью специализированной поисковой системы GoogleScholar и в электронной научной библиотеке CyberLeninka. Глубина поиска составила 15 лет: с 2003 по 2018 годы. Мы использовали следующие стратегии поиска в PubMed (Terms: Kazakhstan, heavy metals, lead,

technogenesis, bioaccumulation, environmental pollution). Применялись следующие фильтры: fulltext, humans. Были найдены 385 публикаций по заданному запросу, из них отвечали цели нашего исследования 15 публикаций. Стратегия поиска в Google Scholar: ключевые слова – экологическая ситуация в промышленно развитых регионах Казахстана. Были найдены 2986 публикаций по заданному запросу, из них отвечали цели нашего исследования 16 публикации. Стратегия поиска в CyberLeninka: ключевые слова – экологическая ситуация в РК. Были найдены 500 публикаций по заданному запросу, из которых для последующего анализа были отобраны 52 публикации.

Критерии включения: публикации, находящиеся в полнотекстовом доступе, метаанализы и систематические обзоры; статьи на английском и русском языках, исследования, проведенные на территории РК.

Критерии исключения: статьи, описывающие единичные случаи и серии случаев; статьи, опубликованные ранее 2003 года; материалы, не имеющие доказательной базы, резюме докладов, тезисы и газетные публикации.

Результаты и обсуждение.

Региональные особенности качества окружающей среды в Казахстане формировались под воздействием выбросов предприятий и заводов, цветной и черной металлургии, горно-обогатительных комплексов, предприятий энергетики и транспорта, при добыче твердого и жидкого топлива, в керамическом, стекольном, электротехническом производстве, в отходах которых содержатся группа тяжелых металлов [46,60]. Поступление тяжелых металлов (кадмия, свинца, цинка и меди) в окружающую среду связано с активной деятельностью человека. Их основные источники – промышленность, мусоросжигающие установки, котельные, автотранспорт, испытания военного оружия и сельскохозяйственное производство. Выхлопные газы автотранспорта вносят основной вклад в загрязнение воздуха городов. Наибольшие выбросы зафиксированы в Алматы, Караганда, Павлодар, Шымкент, Тараз, Усть-Каменогорск [30].

Основную массу выбросов составляет оксид углерода (70-80%), углеводороды, оксид

азота, свинец и др. Химический состав атмосферы крупных промышленных регионов и комплексов способствует образованию кислотных осадков, которые чаще всего наблюдаются в городах Темиртау, Павлодар, Балхаш, Актюбинск, Атырау [30,41,45]. Низкое качество используемого топлива и отсутствие фильтров по очистке выхлопных газов, плохое состояние подвижного состава автохозяйств, увеличение количества автомобилей в городах приводят к тому, что в атмосферу выбрасывается огромное количество окиси углерода, свинца и др. Загрязнение атмосферного воздуха токсичными соединениями свинца обусловлено применением этилированного бензина, имеющего в своем составе тетраэтилсвинец и даже неэтилированного, также содержащего свинец. Около 70 % свинца, добавляемого к бензину для повышения октанового числа топлива, попадает в атмосферу с отработавшими газами, из них 30 % оседает на землю, а 40 % остается в атмосфере. Более того, даже осевшие на подстилающую поверхность частицы свинца снова попадают в воздух с ветровыми потоками, приводя к вторичному загрязнению атмосферы. Содержание свинца в бензине достигает 0,37 г/кг, следовательно, при сжигании 1 тонны бензина освобождается 370 г свинца (0,37 кг). За 1 год из бензина освобождается 71,54 тонн свинца [45]. Также свинец широко используется в производстве аккумуляторов, оболочек электрических кабелей, хрусталя, оптического стекла, медицинской техники, красок, многочисленных сплавов и т.д., не говоря уже о производстве, связанном с его получением.

Одной из актуальных экологических проблем в мире является загрязнение окружающей среды отходами горнодобывающей и рудоперерабатывающей промышленности. Освоение и разработка месторождений полезных ископаемых сопровождаются всесторонним воздействием на окружающую среду [26,56].

Восточно-Казахстанская область (ВКО) – крупнейший промышленный регион республики, в котором функционируют мощные предприятия горнодобывающей и металлургической промышленности, крупнейшие заводы по производству цветных

и редких металлов. Есть источники поступления свинца, цинка, лития, таллия, ниобия, бериллия, меди и др. По данным Р.А. Мамбетказиева и соавт. (2011), на территории ВКО сосредоточено 27% балансовых запасов свинца, 47,7% - цинка, 47,9% - меди от общереспубликанских запасов. Доля прогнозных ресурсов свинца составляет 24,8%, цинка – 56,7%, меди – 29,3% от общих ресурсов республики [2,37].

Город Усть-Каменогорск Восточно-Казахстанской области является одним из крупнейших промышленных центров Республики Казахстан. В регионе функционируют предприятия цветной и черной металлургии, атомно-промышленного комплекса и теплоэнергетики. К городу прилегают такие промышленные гиганты, как АО «Казцинк», Ульбинский металлургический завод, машзавод, титано-магниевого и др. Чрезвычайно высокий уровень техногенной нагрузки и неблагоприятные природно-климатические особенности района обусловили значительные негативные изменения экологической ситуации в регионе, что позволяет рассматривать город Усть-Каменогорск в ряду городов республики, характеризующихся наибольшим загрязнением окружающей среды и наихудшими медико-демографическими показателями [36,81,82].

По данным исследований Галямова Г.К. и соавт. (2013), г. Усть-Каменогорск по итогам первого полугодия 2012 г. вошел в тройку лидеров среди городов Казахстана с высоким уровнем загрязнения атмосферы [14].

По итогам экологического мониторинга 2017 года Комитета экологического регулирования и контроля Министерства энергетики (МЭ) РК, проведенного в 49 населённых пунктах, 32 населённых пункта относятся к классу низкого уровня загрязнения атмосферного воздуха, к городам с повышенным уровнем загрязнения воздуха - 10 населённых пунктов: города Астана, Алматы, Актобе, Жанатас, Семей, Риддер, Тараз, Актау, Балхаш, Шу. Города с высоким уровнем загрязнения: Жезказган, Каратау, Караганда, Шымкент, Темиртау, Усть-Каменогорск и посёлок Глубокое. Уровень загрязнения атмосферного воздуха в городах

Алматы, Астана, Балхаш, Кызылорда по сравнению с 2016 годом снизился. В городах Актау, Каратау, Усть-Каменогорск и посёлке Глубокое за год ситуация ухудшилась. Уровень загрязнения атмосферного воздуха в остальных населённых пунктах остался на уровне 2016 года [43].

В РК, согласно данным Комитета по статистике Министерства национальной экономики Казахстана (<http://www.stat.gov.kz>), ежегодные валовые выбросы загрязняющих веществ в атмосферу по ВКО с каждым годом увеличиваются, только от стационарных источников в 2016 году составляют 128,6 тыс.тонн (в 2015 году – 127,1тыс.т.), а в 2017 году 129,3 тыс.т. В Казахстане в 2016 году зафиксированы выбросы в объёме 2,3 млн. тонн вредных веществ. По сравнению с уровнем на 2015 год предельные нормы загрязнения увеличились на 13,6%. В Карагандинской области в 2016 году в атмосферу было выброшено 593 тысячи тонн вредных веществ, это 26,1% всего объёма по Казахстану. Однако за 2016 год объём выбросов несколько сократился – на 3,3 тыс. тонн, или на 0,6%. Больше всего увеличились темпы загрязнения атмосферы за 2016 год в Атырауской области – объём выбросов вырос на 56,4 тысячи тонн (50,9%). Наибольший прогресс в сокращении объёмов выбросов вредных веществ наблюдается в Павлодарской области – минус 10,1 тысячи тонн (1,8%) [48,50].

Согласно данным Департамента статистики ВКО Комитета по статистике Министерства национальной экономики РК, в 2017 году на каждого жителя г.Усть-Каменогорска пришлось 158 килограммов выбросов, Зырянска - 188 килограммов, Риддера – 135 килограммов, Семей – 67 килограммов загрязняющих веществ.

Многочисленными исследованиями установлено, что территория г.Усть-Каменогорска значительно загрязнена свинцом, кадмием и цинком, валовое содержание цинка превышает в десятки раз фоновые, региональные, кларковые концентрации, предельно допустимая концентрация (ПДК) почв [50,58,66,81].

Исследованием *Woszczyk M.* (2018) установлено, что в почвах г.Усть-Каменогорска наблюдается тяжелое полиметаллическое

загрязнение кадмием, свинцом, цинком и медью, а также верхние почвы загрязнены следовыми металлами [81]. Также и в г.Риддер, основными загрязнителями поверхностных вод и почв явились тяжелые металлы: цинк и свинец. [2,12,13,14,15,16]

Обеспечение населения Казахстана доброкачественной водой остается актуальной проблемой. В ВКО самые загрязненные местности расположены в зонах влияния промышленных и урбанизированных центров, таких как г.Усть-Каменогорск, Зырянск, Риддер, Глубокое. В регионе образовались огромные накопления твердых отходов горно-металлургического, золоторудного, цветного, редкоземельного и редкометалльного производств. Поэтому на сегодняшний день загрязнение воды в городах ВКО является актуальным вопросом [2,9,16,37,68].

Иртыш является одной из главных водных артерий Казахстана, на территории которого в бассейне этой реки проживает около 2,5 млн. чел., расположены крупные промышленные центры – Усть-Каменогорск, Семей, Павлодар, где сконцентрированы предприятия цветной и черной металлургии и горнодобывающей отрасли. Водный баланс осложнен сбросом недостаточно очищенных сточных вод производственными предприятиями [24]. Воду Иртыша потребляют и многие области Центрального Казахстана. Поэтому значительное уменьшение стока Иртыша обусловит спад технического водоснабжения казахстанских промышленных предприятий с неизбежной угрозой остановки ряда производственных циклов [32]. С развитием Павлодарской промышленности и из-за нарушений санитарно-гигиенической обстановки, просочившиеся в почву химические загрязнители, токсичные металлы могут попасть в воды Иртыша и оказать пагубное действие на состояние здоровья прибрежного населения [28].

Семипалатинский ядерный полигон – место самой страшной экологической катастрофы на территории Республики Казахстан, который вызвал колоссальное загрязнение территории полигона. Вопросы обеспечения радиационной безопасности ядерных и радиационно-опасных объектов, расположенных на

территории испытательных площадок Семипалатинского испытательного ядерного полигона (СИЯП) и решение проблем радиоэкологии является одними из наиболее актуальных для Семипалатинского региона РК. На территориях СИЯП: «Балапан», «Дегелен», «Опытное поле», «Сары-Узень» и др. проводились воздушные, наземные и подземные ядерные взрывы [83].

Тритий (^3H) является одним из наиболее распространенных техногенных радионуклидов на территориях СИЯП. Связанные формы представляют более высокий риск, чем свободные, содержащиеся в свободной форме в воде, также они остаются дольше в объекте. Поэтому с точки зрения связанных радиоактивными загрязнениями форм тритий представляет собой наивысшую опасность. По результатам исследований *Lyakhova O.N.* с группой ученых (2012), уровень трития в воздухе гор Дегелен массива, на участках туннелей с просачиванием воды показывает, что загрязнение тритием атмосферы на порталах туннелей идет за счет почвенного воздуха, грунтовых вод, поверхностных вод и растительности. Основные области, загрязненные тритием, расположены вдоль потоковых каналов из-за переноса трития с водотоками из туннелей [74,75,76]. На территории СИЯП, связанные формы радиоактивного трития доминируют в районе «Балапан» и в окрестностях «Атомного» озера (искусственный водоем в районе «Балапан») и внешних резервуаров [73,78,79].

Город Риддер ВКО области является центром добычи полиметаллических руд и переработки металлов (в основном свинца и цинка, а также драгоценных металлов). На территории города имеется два крупных источника выбросов (РМК ТОО «Казцинк» и АО «Риддер ТЭЦ»), котельная (ТОО «Л-ТВК»), а также автотранспорт, загрязняющий воздушный бассейн. В посёлке Глубокое ВКО располагаются отработанные шлаки бывшего Иртышского медеплавильного завода в объеме 9 млн.тонн. Сейчас на его базе располагается предприятие ТОО «Восток-Универсал», «Изаатерм», специализирующийся на производстве и реализации минераловатных изделий. Поэтому изучение состояний водных ресурсов г.Риддер и п. Глубокое ВКО

области представляет большой интерес [2,8,10,39,47,49].

Работа *Батралиной Н.Ж.* (2016) посвящена изучению вод поверхностных водоемов г.Риддер, который свидетельствует о наличии химического загрязнения. В реке Быструха (г.Риддер) выявлены концентрации цинка (4,4 кратности ПДК), свинца (1,1 кратности ПДК), в реке Хайрузовка (г.Риддер) также выявлено превышение цинка в 1,8 раз ПДК и свинца 1,2 раз ПДК. В воде реки Глубочанка выявили присутствие цинка в 5,6 раз превышающим ПДК. В реке Иртыш (п.Глубокое) средние концентрации химических загрязнителей во многих случаях не выходили за пределы нормативов, однако уровень концентрации цинка показал в 3,4 раза выше ПДК. [8].

В работе *Сибиркина А.Р.* (2011) выявлено, что исследуемые боровые пески сосновых боров Семипалатинского Прииртышья ВКО РК характеризуются несколько повышенным содержанием цинка и свинца относительно ПДК и регионального кларка [54].

В сельскохозяйственном производстве загрязнение почвы тяжелыми металлами связано с использованием удобрений и пестицидов. Установлено, что азотные удобрения увеличивают подвижность в почве марганца, меди, железа цинка, кадмия, а фосфорные удобрения, наоборот, снижают этот показатель, особенно цинка и меди [19,31,34].

Наблюдение за наличием тяжелых металлов в пахотном горизонте орошаемых сероземов Южного Казахстана при применении научно обоснованных доз удобрений не приводит к накоплению в почве тяжелых металлов выше ПДК и загрязнению ими получаемой продукции [4].

Анзельм К.А. (2012) в своем исследовании сделал вывод, что удобрения являются потенциальным источником загрязнения почв тяжелыми металлами, поэтому необходим постоянный контроль за почвой и растениями [30].

Карагандинская область по силе воздействия на окружающую среду уникальна. Ни одна область республики не испытывает такой техногенной нагрузки, как Карагандинская. Города Темиртау, Балхаш и Караганда по валовым выбросам в атмосферу вредных веществ занимают 1-3-е – среди

городов, а 4-6-е места среди городов СНГ [63]. В Казахстане наибольшее количество производственных отходов образовано и накоплено на предприятиях Карагандинской и Костанайской областей, что создает напряженную экологическую ситуацию в районах расположения (и за ее пределами) предприятий отрасли. Ведущие отрасли промышленной специализации Карагандинской области имеют мощную сырьевую базу. В первую очередь загрязняются водные системы территорий из-за наличия прямого контакта с породами руд медно-цинкового, свинцового и др. состава, нарушения гидро-геологического режима территорий и интенсивного освоения месторождений [12,26,27,56].

Караганда - город напряжённой нагрузки на окружающую среду по свинцу, ртути, кобальту, цинку, ванадию, мышьяку. Так, повышенным содержанием свинца загрязнено 70% территории города, ртутью - 60%, марганцем - 80%, медью и цинком - 40%, хромом - 30%, никелем - 10% [13].

Балхаш является одним из важнейших центров цветной металлургии в Казахстане. Градообразующим предприятием является горно-металлургический комбинат. Имеются также предприятия рыбной и мясной промышленности. На территории города расположены свыше 400 предприятий, в числе которых металлургический комбинат ПО «Балхашцветмет» и горнодобывающие организации [18]. В регионе крупный водный массив - озеро Балхаш, имеет комплексное назначение, используется для питьевого, бытового, промышленного водоснабжения, судоходства и рекреации, чем обусловлена необходимость повышенного внимания к экологическому состоянию водоема.

Бассейн озера Балхаш находится в техногенной зоне, поэтому формирование микроэлементного состава воды и донных отложений происходит под общим влиянием как природных, так и антропогенных факторов [6].

Локальная зона повышенного содержания металлов находится в IV гидрохимическом районе (бухта Бертыс, залив Торангалык), где расположены основные источники поступления токсикантов – промышленные предприятия г.Балхаш.

По результатам исследования Лопарёва Т.Я. и др. (2016), содержание тяжелых металлов в мышечной ткани рыб исследуемых бассейнов, за исключением оз. Балхаш, соответствует санитарным нормам. Превышение максимально допустимых уровней по свинцу в 1,8–6,8 раза обнаружено у 29 % исследованных особей сазана и судака и у 57% особей леща оз.Балхаш. В качестве мониторинга в донных отложениях в многолетнем аспекте исследовались следующие металлы: медь, цинк, свинец, кадмий. Во всех исследованных водоемах доминантом по содержанию в мышцах рыб является цинк. В несколько меньших концентрациях содержатся медь и свинец [5,33,66].

В западном регионе Казахстана на территории Актюбинской области сформировались несколько зон природно-техногенного загрязнения различного характера. Это обусловлено наличием крупных предприятий хромоперерабатывающей промышленности, в частности завода хромовых соединений и ферросплавного завода. Они поставляют в окружающую среду аэрозоли шестивалентного хрома, в среднем 9,56 тонн в год. В частности, в районе г. Хромтау, где расположено одно из крупнейших в мире месторождений хромитовых руд; район г.Алга, где до настоящего времени на качество среды обитания оказывают влияние шламовые пруды химического завода по производству удобрений, и сам г.Актобе — промышленный центр области, где сконцентрированы предприятия химической и металлургической промышленности. Промышленные стоки этих предприятий, поступая в окружающую среду, проникают в подземные воды [13,53,64].

По данным ВОЗ (2015), по степени опасности воздействия на окружающую среду, рабочих и население среди всех загрязнителей из 10 самых опасных химических веществ на первое место выходят тяжелые металлы – ртуть, свинец, медь, кадмий, мышьяк, бериллий и цинк [4].

Также по данным ВОЗ (2017), в результате загрязнения окружающей среды ежегодно умирает 1,7 миллиона детей. Более одного из каждых 4 случаев смерти детей в возрасте до 5 лет обусловлено нездоровой окружающей

средой. По данным двух новых докладов ВОЗ, риски, связанные с окружающей средой, такие как загрязнение воздуха внутри и вне помещений, небезопасная вода, отсутствие санитарии и ненадлежащая гигиена, ежегодно уносят жизни 1,7 миллиона детей в возрасте до 5 лет. Первый доклад «*Inheriting a Sustainable World: Atlas on Children's Health and the Environment*» («Унаследовать устойчивый мир: атлас здоровья детей и окружающей среды») свидетельствует о том, что значительная часть наиболее распространенных причин смерти детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет – от диареи, малярии и пневмонии – предотвратимы с помощью мероприятий, направленных на снижение рисков, связанных с окружающей средой, таких как доступ к безопасной воде и чистые виды топлива для приготовления еды. Второй доклад «*Don't pollute my future! The impact of the environment on children's health*» («Не загрязняйте мое будущее! Воздействие окружающей среды на здоровье детей») содержит всесторонний обзор воздействия окружающей среды на здоровье детей, свидетельствующий о масштабах этой проблемы. По данным доклада «Мировая статистика здравоохранения» (zdoroviedetey.ru/node/8338) за 2016 год ежегодно 3 миллиона человек умирают в результате загрязнения окружающей среды. Из них по оценкам ВОЗ, в 2016 году около 58% случаев преждевременной смерти, связанной с загрязнением атмосферного воздуха, произошли в результате ишемической болезни сердца и инсульта, 18% - в результате хронической обструктивной болезни легких или острых инфекций нижних дыхательных путей и 6% - в результате рака легких.

Алматы - крупнейший город Казахстана. Воздушный бассейн такого масштаба и местонахождение г.Алматы обречены на неблагоприятную окружающую среду. Город, практически, упирается в хребты Северного Тянь-Шаня своей южной окраиной, уменьшая проникновение потока ветра. И тем самым город оказывается в плену огромной концентрации углекислого газа, который оказывает негативное воздействие на здоровье людей. Ежедневно город покрывает «смог» - это очень густой туман с примесями

дыма и выхлопных отходов, что создает пелену едких газов и аэрозолей повышенной концентрации. Это самая большая проблема мегаполиса, которая сказывается на здоровье жителей. Особо опасен он для детей и для лиц преклонного возраста, а также страдающих дыхательными и сердечно - сосудистыми заболеваниями. Город расположен в низине со слабой продуваемостью, поэтому загрязненный атмосферный воздух оказывает непосредственное влияние на рост заболеваний органов дыхания, по количеству которых, г.Алматы занимает первое место по республике. В условиях слабой естественной вентиляции загрязнение атмосферного воздуха тяжелыми металлами (свинцом, кадмием, медью) в городе представляется наиболее актуальной на сегодняшний день проблемой, требующей неотложного решения [46].

По данным Курова Б.М. (2008), загрязнение от подвижных источников (автотранспорт) в г.Алматы составляет 96% при увеличении количества личного автотранспорта с 383 до 524 тыс. ед. за 5 лет. Из анализа качественного состава выбрасываемых выхлопных газов выявлено, что наиболее значительными по объему, прямой и потенциальной опасности явились тяжелые металлы. Индекс загрязнения атмосферы в последние годы составил 12-14 ед. [41,45]. Таким образом, загрязнение воздуха г.Алматы автотранспортом также представляет наибольшую опасность.

В работе Мынбаевой Б.Н. (2012) изучены степень загрязнения почвы г.Алматы тяжелыми металлами: свинца, кадмия, меди, цинка и изменение микробиологической компоненты почв под воздействием этих металлов. Низкая биогенность почв наблюдалась на транспортных перекрестках и вблизи ТЭЦ-1. Полученные данные различных групп микроорганизмов дали основание отнести почвы г.Алматы к очень бедным. Перестройка микробиоценозов свидетельствовала о деградации почвенного покрова и зависимости от присутствия и количества тяжелых металлов [42].

По результатам исследования Тьесова-Бердалина Р.А. с соавт. (2014), в атмосфере г.Алматы уровень концентрации тяжелых металлов (свинца, цинка и частично кадмия) оказался выше соответствующих предельно

допустимых концентраций. Содержание свинца в воздушном бассейне существенно превышало гигиенические нормы ПДК на территории всего города. Это представляет большую опасность для здоровья населения, о чем свидетельствуют высокие показатели коэффициентов неканцерогенной опасности [44,62].

Следует отметить, что в других изучаемых регионах ведущими факторами, способными оказывать негативное влияние на показатели здоровья населения, являются свинец, ртуть и выбросы автотранспорта.

Патологическое влияние окружающей среды на здоровье.

Изучение последствий техногенного накопления тяжелых металлов и антропогенного загрязнения природной среды в настоящее время приобрело исключительно важное значение для здоровья и безопасности населения. О широком загрязнении объектов окружающей среды тяжелыми металлами и их влияния на состояние здоровья в целом хорошо известно. В данном случае важное теоретическое и практическое значение имеет установление региональных закономерностей влияния на различные функциональные показатели организма тяжелых металлов, а также разработка методических основ по установлению количественных показателей. Для Казахстана это представляет особую значимость, так как существующие производства усугубляют экологическую ситуацию густонаселенных промышленно развитых регионов Казахстана.

Исследованиями Национального центра гигиены труда и профзаболеваний установлено, что длительная химическая нагрузка вызывает формирование устойчивых сдвигов в метаболических процессах на клеточном и субклеточном уровнях, что приводит к потере устойчивости организма к канцерогенным, мутагенным, тератогенным и другим стрессорным нагрузкам. Комплексное действие данных химических веществ оказывает неблагоприятное влияние на организм человека. Медь и цинк, поступая в организм, в первую очередь, действуют на дыхательные пути, вызывая заболевания органов дыхания [8].

Исследования учёных показали, что комплекс неблагоприятных факторов окружаю-

щей среды имеет повреждающий эффект, проявляющийся иммуносупрессией и эндогенной интоксикацией, следствием чего может быть подавление фактора естественного антимикробного иммунного ответа, возрастание риска новообразований и роста числа аллергических заболеваний, которые всё чаще обозначают как «болезни цивилизации» или «экологические болезни». Вместе с тем полноценный анализ работы иммунной системы невозможен с использованием лишь традиционных методов оценки, заключающихся в изучении средних значений отдельных показателей. Несмотря на многочисленные исследования, все еще остаются недостаточно изученными общие закономерности функционирования иммунной системы в процессе адаптации к экологическим неблагоприятным условиям. Однако, к сожалению, ещё мало сведений об иммунологическом мониторинге состояния здоровья населения изучаемых территорий [13].

По результатам Тусупкалиева Б.Т. и др. (2016) у детей школьного возраста, проживающих в регионах промышленных предприятий выявлено в крови самое высокое содержание свинца [61].

Дети дошкольного возраста, находящиеся в процессе активного роста и развития, в наибольшей степени подвержены негативному воздействию тяжелых металлов, присутствующих в объектах окружающей среды. Установлено, что даже низкие концентрации экотоксикантов способны нанести необратимый вред детскому организму. Своевременное определение повышенного уровня содержания тяжелых металлов в биосредах детей, позволяет организовывать действенные мероприятия по их выведению из организма и предотвращению их повторного поступления. Особое значение имеет организация мониторинга за содержанием тяжелых металлов в биосредах детского населения Казахстана, в самых разных регионах которого дети подвергаются существенному экзогенному стрессу [11,20,29].

Сраубаев Е.Н. и его соавт. (2014) по результатам проведенного ретроспективного эпидемиологического анализа уровня заболеваемости населения Павлодарской

области установили, что содержащиеся в выбросах вредные химические вещества непосредственным образом влияют на здоровье населения. Болезнями маркерами неблагоприятного состояния окружающей среды (загрязнения атмосферного воздуха) могут служить бронхиальная астма, заболевания нервной системы, новообразования детского населения исследуемого региона, а также гломерулярные заболевания взрослого населения исследуемого региона [55].

Шалгумбаева Г.М. и соавт. (2014) изучили заболеваемость и смертность от рака шейки матки (РШМ) в Семейском регионе ВКО РК за период 2008–2012 годов. За изучаемый период показатели заболеваемости и смертности от рака шейки матки в городе Семей ВКО возросли. Оба показателя превышают средние показатели, как по Восточно-Казахстанскому региону, так и по Казахстану в целом. Более перспективным в плане изучения факторов риска развития РШМ в Семейском регионе является вопрос о воздействии экологического фактора. Отмечается связь между увеличением заболеваемости и неблагоприятными экологическими факторами у людей, подвергшихся радиационному воздействию. Как показали многие исследования, ионизирующая радиация – одна из причин развития большинства онкологических заболеваний. Поэтому, увеличение обоих показателей, возможно, объясняется отдаленными последствиями ядерных испытаний на СИЯП либо другими факторами, которые требуют дальнейшего изучения [65,69].

Алишев Н.В. и соавт. (2012) в своих работах изучили состояния здоровья и иммунитета у испытуемых ядерного оружия на СИЯП и населения прилегающих к полигону районов Казахстана и Алтайского края в отдаленные сроки после ядерных испытаний. Проведенные исследования показывают, что отмечена повышенная заболеваемость и нарушения иммунитета. Наличие иммунодефицита подтверждают результаты вирусологических исследований. Выявлено наличие сочетанного иммунодефицитного и аутоагрессивного состояний. Едва ли следует связывать

выявленные изменения лишь с радиационным воздействием, по-видимому, это результат сочетанного действия радиации, стресса неблагоприятных экологических факторов [3,71].

Пивина Л.М. и другие соавт. (2013) изучили в своих исследованиях анализ распространённости заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем у лиц, проживающих на территории ВКО. Результаты исследования показали, что наибольший удельный вес по заболеваемости болезни системы кровообращения и дыхательной системы, психические и соматоформные расстройства имеют лица, перенесшие прямое и опосредованное радиационное облучение [23,38,51].

В исследовании *Markabayeva A.* и соавт. (2018) рассматривается связь между радиационным воздействием окружающей среды и эссенциальной гипертензией в географических районах, прилегающих к СИЯП в Казахстане. Результаты подтверждают существующие свидетельства воздействия радиации на сердечно-сосудистую систему и сохраняющиеся проблемы гигиены окружающей среды, которые требуют эпидемиологических обследований и предоставления медицинских услуг [72,77].

В условиях адаптации к условиям г. Шымкента, атмосферный воздух которого в высокой степени загрязнён тяжёлыми металлами и токсичными химическими веществами, у 42,1% детей выявлена Т-лимфопения, у 46,3% В-лимфопения, у 85,1% увеличение уровня IgE, что свидетельствует об активном участии иммунной системы детей в адаптационном процессе к новым экологогигиеническим условиям [13].

По результатам исследования *Байдаулет И.О. с группой ученых* (2013) неблагоприятные экологические условия г.Шымкента значительно повышают опасность накопления свинца в организме детей, в третьем поколении проживающих в опасной зоне, вызывают нарушения антиоксидантной защиты в респираторной системе, значительно снижают барьерно-защитные свойства клеточных систем местного

иммунитета, нарушают процессы гемопоза. К гематологическим признакам свинцовой интоксикации относится не только количество ретикулоцитов, но и поправка (RPI) на изменение с учетом процесса их созревания при циркуляции в периферической крови в качестве раннего критерия токсической анемии [7].

Интенсивное загрязнение атмосферного воздуха выбросами металлургической промышленности (г. Караганда) оказывает существенное негативное влияние на физическое развитие, уровень функционального напряжения центральной нервной систем школьников, отражается на нервно-эмоциональной активности. В частности, установлено угнетающее действие неблагоприятной экологической обстановки на скорость прохождения нервных импульсов ЦНС, развитие преждевременного охранительного торможения системы, а также снижение показателей умственной работоспособности [15].

Согласно Государственной Программе развития здравоохранения РК «Денсаулық» на 2016-2020 годы одной из причин низкого уровня здоровья граждан страны является сохранение неблагоприятных условий окружающей среды, водопотребления и питания. Основные направления реализации госпрограммы: развитие общественного здравоохранения, как основы охраны здоровья населения. Основными функциями являются: повышение информированности населения и его вовлечение в мероприятия по профилактике и снижению вредного воздействия различных факторов окружающей среды, нездорового питания и поведенческих рисков [17].

Заключение

Анализ литературы показал, что, вопросы обеспечения экологической и гигиенической безопасности в современных условиях имеют комплексный характер. При рассмотрении каждой отдельной проблемы существенную важность приобретают вопросы системного подхода к определению путей воздействия тех или иных факторов на человека. Оздоровление окружающей среды является одним из основных направлений реализации социальной политики. Для достижения санитарно-экологического благополучия

населения следует добиться прогресса в снижении влияния загрязнения среды обитания на здоровье человека. В этом отношении невозможно обеспечить абсолютную чистоту среды или абсолютную защищенность человека от ее факторов. Негативные аспекты того или иного характера будут существовать во внешней среде всегда. Вопрос заключается в том, насколько индуцируемые риски того или иного фактора будут снижены в реальные сроки и реальными средствами.

Как известно, жизнедеятельность человека и развитие промышленности обуславливают потребление ресурсов и загрязнение среды обитания. Необходимо приложить усилия для того, чтобы природопользование было рациональным, а уровень загрязнения не ухудшал здоровья граждан, в особенности подрастающего поколения. Окружающая среда является одним из экосистем, формирующих состояние здоровья, поэтому следует последовательно улучшать состояние окружающей среды. Это же касается и антропогенных факторов, продуцирующих тяжелые металлы. Антропогенная нагрузка превышает восстановительный потенциал экосистем. Адаптивная система человека не успевает приспособиться к изменениям региональных закономерностей окружающей среды, поэтому нужны новые механизмы льготного кредитования инвестиций природоохранных мероприятий, увеличения расходов на охрану окружающей среды и др.

Разработка методологии оценки и управления рисками, выявление закономерностей повреждения различных систем организма и обоснование критериев диагностики экологически-зависимых заболеваний на ранней стадии, внедрение профилактических и реабилитационных мероприятий позволят определить сохранение здоровья населения в условиях экологического неблагополучия.

Вступая в новый век, РК, как и большинство государств, столкнулась с серьезнейшими проблемами в области окружающей среды, и ныне их решение возведено в ранг государственной политики. В «Стратегии-2030» РК «улучшение питания, чистоты окружающей среды и экологии» является одним из приоритетных направлений, а также Послания

Президента РК Н.А. Назарбаева (от 10.01.2018г.), является улучшение здоровья граждан Казахстана для обеспечения устойчивого социально-демографического развития страны и направлена, в том числе на усиление профилактических мероприятий, целенаправленных исследований, совершенствование диагностики, лечения и реабилитации основных социально значимых заболеваний [22,52].

В соответствии с Концепцией по переходу РК к «зеленой экономике» необходимо воспитание среди широкой общественности новой экокультуры по охране окружающей среды. Необходимо формировать среди населения ответственное и экономное отношение к использованию энергии, воды и других природных ресурсов, научить раздельному сбору бытового мусора для его дальнейшей переработки.

Вывод:

1. В Казахстане, среди зон экологического напряжения, одно из особых мест занимают Восточно-Казахстанская, Карагандинская, Павлодарская, Кустанайская, Актюбинская области, а из городов - Алматы, Усть-Каменогорск, Семей, Риддер, Хромтау, Кентау и др. Основными загрязнителями поверхностных вод явились цинк и свинец. Содержание свинца в воздушном бассейне существенно превышало гигиенические нормы (ПДК) на территории городов Усть-Каменогорска и Алматы. Это представляет большую опасность для здоровья населения, о чем свидетельствуют высокие показатели коэффициентов неканцерогенной опасности.

В городах Казахстана основной вклад в загрязнение воздуха вносит автомобильный транспорт. Наибольшие выбросы от автотранспорта наблюдаются в городах Алматы, Караганда, Павлодар, Шымкент, Тараз, Усть-Каменогорск.

Химический состав атмосферы крупных промышленных регионов и комплексов способствует образованию кислотных осадков, которые чаще всего наблюдаются в городах Темиртау, Павлодар, Балхаш, Актюбинск, Атырау.

Город Семей и прилегающие к нему регионы подвержены различными радиоактивными загрязнениями. Высокий уровень трития на испытательных площадках СИЯП

показывает, что загрязнение трития в атмосфере происходит из-за переноса трития с водотоками из туннелей на грунтовые воды, поверхностные воды и растительности. Ионизирующая радиация – одна из причин развития большинства онкологических заболеваний.

В первую очередь, загрязняются водные системы территорий из-за наличия прямого контакта с породами руд медно-цинкового, свинцового и др. состава, нарушения гидрогеологического режима территорий и интенсивного освоения месторождений (Карагандинская область).

Длительная химическая нагрузка (г.Павлодар, Актюбинская область, Южный регион Казахстана) вызывает формирование устойчивых сдвигов в метаболических процессах на клеточном и субклеточном уровнях, что приводит к потере устойчивости организма к канцерогенным, мутагенным, тератогенным и другим стрессорным нагрузкам.

На основании исследований с применением современных аналитических методов впервые для южного региона Казахстана были получены данные, что у детей техногенной провинции отмечается высокое накопление металлов в волосах, что обуславливает о необходимости проведения профилактических мероприятий среди детского населения г.Кентау, направленных на уменьшение отрицательного действия тяжелых металлов, поступающих из окружающей среды.

В РК каждый 10-й человек взрослого населения страдает болезнями сердечно-сосудистой системы различной степени тяжести, респираторными заболеваниями, мочеполовой системы, иммунодефицитными заболеваниями, у детей физической и умственной отсталостью (Темиртау, Усть-Каменогорск, Актобе и Актау, высоким содержанием цинка в седиментированной пыли в городах Усть-Каменогорск, Тараз, Актау и Экибастуз). Представленные результаты исследований доказывают, что выявленные изменения в состоянии здоровья могут патогенетически быть связаны с загрязняющими факторами атмосферного воздуха и почвы городов Темиртау, Усть-Каменогорск, Тараз, Актау, Экибастуз. На

основании патогенетических, статистических и литературных данных артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца отнесены к заболеваниям, которые могут развиваться в результате воздействия экологических факторов окружающей среды. При этом артериальная гипертензия составила 75% от общего количества заболеваний сердечно-сосудистой системы в городах Темиртау и Усть-Каменогорск, а ишемическая болезнь сердца составила 28% от общего количества заболеваний сердечнососудистой системы в городе Экибастуз.

Высокие показатели гинекологической заболеваемости среди контингента женщин, работающих на промышленных предприятиях по сравнению с женщинами, составляющими контрольную группу. В целом показатель гинекологической заболеваемости среди женщин-работниц промышленных предприятий (94,3‰) превышает данный показатель у женщин, составляющих контрольную группу (29,6‰) в 3,2 раза. Анализ показателей гинекологической заболеваемости свидетельствует о повышенном риске развития гинекологической патологии при работе в неблагоприятных условиях промышленной среды.

Неблагоприятные экологические условия г.Шымкента значительно повышают опасность накопления свинца в организме детей, в третьем поколении проживающих в опасной зоне, вызывают нарушения антиоксидантной защиты в респираторной системе, значительно снижают барьерно-защитные свойства клеточных систем местного иммунитета, нарушают процессы гемопоза.

Автор утверждает об отсутствии конфликта интересов, связанного с написанием и содержанием данной статьи.

Данный обзор литературы не подавался для рассмотрения в другие печатные издания и не был опубликован в открытой печати.

Литература:

1. Адрьшев А.К. Техногенное загрязнение природной среды отходами нефтегазовой отрасли // Актуальные проблемы экологической безопасности с пути их решения в Казахстане. Усть-Каменогорск. ВКГТУ (Восточно-Казахстанский государственный технический университет). 2008. С. 55-109.

2. Алешина Н.Ю., Музафарова А.Ш. Характеристика экологической ситуации в г.Риддер Восточно-Казахстанской области (ретроспективный анализ за 2004-2013 гг.) // Гигиена труда и медицинская экология. 2016. №1 (50). С. 24-31.

3. Алишев Н.В., Драбкин Б.А., Шубик В.М., Николаева Н.А., Пучкова Е.И. Последствия ядерных испытаний на семипалатинском полигоне // Медицина экстремальных ситуаций. 2012. №1(39). С. 69-75.

4. Анзельм К.А. Наблюдение за наличием тяжелых металлов в пахотном горизонте орошаемых сероземов Южного Казахстана // Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии. 2012. В.1. С. 142-145.

5. Анурьева А.Н., Лопарёва Т.Я. Биокумуляция микроэлементов бентосными организмами и их миграция в биоте озера Балхаш // Вестник Астраханского государственного технического университета. Серия: Рыбное хозяйство. 2015. №1. С. 86-92.

6. Асылбекова С.Ж., Исбеков К.Б., Лопарева Т.Я., Анурьева А.Н. Влияние воздушных выбросов промышленного комплекса ПО «Балхаш-цветмет» на биоценозы озера Балхаш // Вестник Астраханского государственного технического университета. Серия: Рыбное хозяйство. 2011. №1. С. 7-14.

7. Байдаulet И.О., Намазбаева З.И., Досьбаева Г.Н., Базельюк Л.Т., Сабиров Ж.Б., Кусаинова Д.С. Факторы риска для здоровья детского населения в напряженных экологических условиях загрязнения свинцом // Гигиена и санитария. 2013. №6. С. 64-69.

8. Батралина Н.Ж. Состояние водных ресурсов Восточно-Казахстанской области // Гигиена труда и медицинская экология. 2016. №4 (53). С. 34-40.

9. Белихина Т.И., Пивина Л.М., Дюсупов А.А., Семенова Ю.М., Манатова А.М., Чайжунусова Н.Ж. Методологические основы организации медико-экологических исследований по оценке состояния здоровья населения экологически неблагоприятных территорий республики казахстан // Наука и Здоровье. 2017. №5. С. 29-41.

10. Беркинбаев Г.Д., Федоров Г.В., Демченко А.И., Белявцев Е.П. Радон-проявления Восточно-Казахстанской области // Сборник научных трудов Министерства охраны окружающей среды РК. Алматы. 2006. С. 102-103.

11. Бульбина С.В. Состояние здоровья детей г. Актобе // Медицинский журнал Западного Казахстана. №1 (33). 2012. С. 46-47.
12. Валеев Т.К., Сулейманов Р.А., Егорова Н.Н. и др. Материалы эколого-гигиенических исследований качества водных объектов на территориях горнорудного района // Вода: Химия и экология. 2015. № 3. С.30–33.
13. Газалиева М.А., Ахметова Н.Ш., Утеубаева Г.Ж., Барменова А.С., Куликбаева А.С., Исина С.Т. Риск развития иммунодефицитных состояний и аллергопатологии у населения экологически неблагоприятных регионов Республики Казахстан // Вестник КазНМУ. 2017. №4. С. 430-433.
14. Галямова Г.К., Зайцев В.Ф., Волкова И.В. Цинк в почвах города Усть-Каменогорска // География и геоэкология Юг России. 2013. №2. С. 114-119.
15. Голобородько Е.А. Физиологическая оценка адаптивных возможностей организма школьников, проживающих в зоне экологического неблагоприятия: дисс. ... канд. биол. наук. Караганда, 2011. 132с.
16. Гончарук Е.И. Состояние воды открытых водоемов на техногенной зоне. // Коммунальная гигиена. 2006. №1. С.440.
17. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2020гг. https://kaznmu.kz/rus/wp-content/uploads/2016/03/densaulyk_2016-2020_0.pdf. от 1.02.2010 г. №922.
18. Дюсембаева Н.К. Гигиенические и экологические аспекты г. Балхаша // Гигиена труда и медицинская экология. 2015. №4 (49). С.62-68.
19. Елешев Р.Е., Рамазанова Р.Х. Активность почвенных ферментов в зависимости от содержания в почве тяжелых металлов при длительном применении минеральных удобрений. Материалы международной конференции, посвященной 100-летию В.М. Боровского «Современное состояние и перспективы развития мелиоративного почвоведения». Алматы: КазНИИ почвоведения. 2009. С.149–151.
20. Ермагамбетова А.П. Влияние экологического неблагоприятия на состояние нервной системы населения, проживающего в регионе нефтегазовых месторождений актюбинской области // Медицина и здравоохранение. Астраханский медицинский журнал. №4 (7). 2012. С. 110-112.
21. Ибраева Л.К., Каракушикова А.С., Тогузбаева К.К. Заболевания сердечно-сосудистой системы у населения промышленных городов Республики Казахстан // Вестник КазНМУ. 2014. №3 (3). С. 212-214.
22. Казахстан 2030. Стратегия развития Казахстана до 2030г. Материал взят с сайта: <http://tarih-begalinka.kz/ru/history-independent/history/page3385/>.
23. Калиева Ж.К., Пивина Л.М., Танышева Г.А., Юрковская О.А. О влиянии антропогенных химических факторов и курения на развитие синдрома задержки развития плода. обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2018. Т.20. № 2. С. 129-147.
24. Каратаев М.А. Современная экологическая ситуация и обеспечение устойчивого развития Рудно-Алтайской природнохозяйственной системы // Науки о земле. Всероссийский журнал научных публикаций. 2011. №3(4). С. 83-87.
25. Карашова Г.И., Сатыбалдиева У.А., Сакебаева Л.Д., Жумагазиева М.С., Шаяхметова К.Н., Кандыгулова Г.Ж. Влияние техногенной нагрузки на показатели заболеваемости системы кровообращения // Медицинский журнал Западного Казахстана. 2012. №2 (34). С. 25-28.
26. Качество поверхностных вод на территории Республики Казахстан за 2015 год (обзор водного компонента информационного бюллетеня Департамента экологического мониторинга РГП «Казгидромет» «О состоянии окружающей среды Республики Казахстан за 2015 год») // Астана. 2015. С.131.
27. Кенжебеков Н. Приоритеты развития промышленности Карагандинской области // Вестник Киевского национального университета им. Т.Шевченко. Экономика. 2012. №143. С.37-40.
28. Кожаметова Б.А. О проблемах экологии Павлодарского региона // Экология. Интерактивная наука. 2018. №5(27). С.67-69.
29. Куандыков Е.К., Цой И.Г., Куандыкова Р.К. Содержание тяжелых металлов в волосах подростков г.Кентау // Экология и гигиена. 2007. №4. С.50-52.
30. Куров Б.М. Как уменьшить загрязнение окружающей среды автотранспортом //

Аналитический ежегодник. Алматы. 2008. №5. С.43-49.

31. *Кызылтаева Т.А.* Риддер қаласы және глубокие кентінің топырақ пен сулардың түбіндегі шөгінділерді салыстырмалы экологиялық химиялық бағалау // Гигиена труда и медицинская экология. 2016. №1 (50). С. 62-67.

32. *Кызылтаева Т.А., Хантурина Г.Р., Сейткасымова Г.Ж. и др.* Эколого-химическая оценка водных ресурсов территорий, прилегающих к техногенной зоне // Медицина труда и экология человека. 2016. №2. С. 20-24.

33. *Лопарёва Т.Я., Шарипова О.А., Петрушенко Л.В.* Уровень накопления токсикантов в мышечной ткани рыб в водных бассейнах Республики Казахстан // Вестник АГТУ Сер: Рыбное хозяйство. 2016. № 2. С.115-121.

34. *Малимбаева А.Д., Смагулова С.С.* Влияние применения минеральных и органических удобрений на накопление тяжелых металлов в лугово-каштановой почве // Вестник сельскохозяйственной науки Казахстана. Алматы: Издательство Бастау. 2008. №10. С. 20–21.

35. *Мамбеталин Е.С., Черненко И.А., Байденов Ч.Б.* Оценка роли тяжелых металлов (Pb, Cd) в формировании патологии мочевыделительной системы (на примере г.Алматы) // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015. № 4. т. 2 (42-2). С. 89-92.

36. *Мамбетказиева Р.А., Данилова А.Н., Мамбетказиев Е.А.* Региональные особенности природной среды Восточного Казахстана // Вестник КАСУ. 2011. №6. С.35-39.

37. *Мамырбаев А.А., Бекмухамбетов Е.Ж., Засорин Б.В., Кибатаев К.М.* Содержание металлов в волосах и крови детского населения городов Актыбинской области // Гигиена и санитария. 2012. №3. С. 61-62.

38. *Манатова А.М., Семенова Ю.М., Пивина Л.М., Белихина Т.И., Дюсупов А.А., Рахимжанова А.А.* Оценка психологического статуса лиц, проживающих в условиях радиационного воздействия: систематический обзор // Наука и Здравоохранение. 2017. №5. С. 145-157.

39. *Мухаметжанова З.Т., Жумабекова Г.С.* Влияние метеорологических условий на уровень

загрязнения воздушной среды г.Риддер // Экология и гигиена. 2016. №3. С. 94-97.

40. *Мухаметжанова З.Т.* Современное состояние проблемы загрязнения окружающей среды // Гигиена труда и медицинская экология. 2017. №2 (55). С. 11-20.

41. *Мынбаева Б.Н.* Анализ природных и антропогенных факторов загрязнения окружающей среды // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. 2012. №2 (88). С. 52-56.

42. *Мынбаева Б.Н.* Популяционная структура микрофлоры почв г.Алматы при загрязнении их тяжелыми металлами // Вестник Башкирского университета. 2012. Т.17. №3 (12). С.1282-1284.

43. Наблюдения за состоянием атмосферного воздуха на территории Республики Казахстан за 2017 год (обзор информационного бюллетеня Департамента экологического мониторинга РГП «Казгидромет» «О состоянии окружающей среды Республики Казахстан за 2017 год») kazhydromet.kz/ru/news/v-kazgidromet-podveli-itogi-monitoringa-vozduha-za-2017-god // Астана. 2017.

44. *Нажметдинова А.Ш., Сарманбетова Г.К.* Особенности санитарно-гигиенической оценки степени загрязнения химическими контаминантами г.Алматы // Экология и здоровье населения. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 12. С. 932-936.

45. *Неменко Б.А., Илиясова А.Д., Текманова А.К., Тоесова-Бердалина Р.А.* Методы расчета количества свинца в воздушном бассейне современного города // Вестник КАЗНМУ. 2012. №1. С. 341-343.

46. *Никитина З.И.* Микробиологический мониторинг наземных экосистем. Новосибирск: Наука. 1991. С. 219.

47. *Омарова Н.К.* Экологическая ситуация в Республике Казахстан // Экология и здоровье нации. 2016. №7(3) С. 6-12.

48. *О состоянии атмосферного воздуха в ВКО: Отчет ВКО департамента статистики.* <http://www.stat.gov.kz>. 18.05.2016.

49. *Отчет Всемирного банка реконструкции и развития* // Информационный бюллетень «Современные проблемы Иртышского бассейна». Семей. 2006. С.45-46.

50. Панин М.С. Техногенные проблемы Усть-Каменогорска // Развитие идей континентальной биогеохимии и геохимической экологии. М.: ГЕОХИ РАН. 2010. С. 70-86.
51. Пивина Л.М., АуKENOV Н.Е., Шаймарданов Н.К., Апсаликов К.Н., Белихина Т.И., Масабаева М.Р. Анализ распространенности заболеваний населения, проживающего на территориях, прилегающих к Семипалатинскому ядерному полигону // Наука и здравоохранение. 2013. №6. С.42-43.
52. Послание Президента Республики Казахстан Н. Назарбаева народу Казахстана. 10 января 2018г. Материал взят с сайта: Министерства обороны Республики Казахстан Источник: https://www.mod.gov.kz/rus/poslaniya_prezidenta.
53. Сейткасымова Г.Ж. Оценка качества природной системы «поверхностная вода-почва» на примере п. Иргиз Актюбинской области // Гигиена труда и медицинская экология. 2016. №1 (50). С. 77-80.
54. Сибиркина А.Р. Содержание тяжелых металлов в песках соснового бора Семипалатинского Прииртышья Республики Казахстан // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2011. № 2С. 46-51.
55. Сраубаев Е.Н., Кулов Д.Б., Айтмагамбетова С.С., Серик Б., Ердесов Н.Ж. Особенности динамики состояния здоровья населения, проживающего вблизи топливно-энергетического комплекса Республики Казахстан // Гигиена и санитария. 2014. №6. С. 32-36.
56. Сулейманов Р.А., Бактыбаева З.Б., Хантурина Г.Р. и др. Эколого-гигиеническая оценка тяжелых металлов, а также разработка методических основ по установлению количественных зависимостей. Состояния водных ресурсов горнорудных территорий республик Башкортостан и Казахстан // Медицина труда и экология человека. 2016. №1. С. 16-20.
57. Тажиева А.Е. Оценка гинекологической заболеваемости работниц промышленных предприятий Республики Казахстан // Оригинальные исследования. Акушерства и женских болезней. 2008. №1. С. 92-99.
58. Тасмагамбетова А.И., Меньшикова О.В., Меньшиков В.В. Сравнительная оценка коллективного риска для здоровья населения г.Усть-Каменогорска от промышленных выбросов в атмосферу // Вестник РУДН, серия Экология и безопасность жизнедеятельности. 2011. № 3. С.104-112.
59. Тойлыбаев А.Е., Кулотаев Ж.О. Влияние экологии и альтернативное топливо // Материалы ХLI Международной научно-практической конференции КазАТК им.М.Тынышпаева. 2017. Том 3. С. 265-268.
60. Тулебаев Р., Слажнева Т., Кенесариев У. и др. Оценка гигиенических рисков в промышленных регионах Казахстана // Алматы. 2004. С. 373.
61. Тусупкалиев Б.Т., Бермагамбетова С.К., Тусупкалиев А.Б. Заболеваемость и содержание микроэлементов в крови у школьников, проживающих вблизи хромовых предприятий // Гигиена и санитария. 2016. №95(7). С. 655-657.
62. Тьесова-Бердалина Р.А., Баймуратова М.А., Абиров А.С. Экологические факторы риска, влияющие на здоровье лиц зрелого возраста, проживающих в Алматы // Вестник АГИУВ. 2014. №2. С.33-36.
63. Флек А.А. Актуальные экологические проблемы Карагандинского региона // Новая экономическая политика – основа устойчивого развития региона: материалы международной научно-практической конференции. Караганда. 2016. Т.2. С. 369-393.
64. Шакирзянова Р.А. Гигиеническая оценка почвы г.Хромтау // Медицинский журнал Западного Казахстана. 2011. №2 (30). С. 94-97.
65. Шалгумбаева Г.М., Рахыпбеков Т.К., Сагидуллина Г.Г., Сандыбаев М.Н., Кырыкбаева С.С., Мусаханова А.К., Семенова Ю.М., Адиева М.К., Жумырбаева Н.А., Садыбекова Ж.Т., Слямханова Н.Б., Байбусинова А.Ж., Гржибовский А.М. Заболеваемость и смертность от рака шейки матки в 2008–2012 годах на территории, прилегающей к бывшему семипалатинскому ядерному полигону // Экология человека. 2014. №5. С. 41-47.
66. Шарипова О.А. Распределение тяжелых металлов в донных отложениях озера Балхаша в зависимости от природных и антропогенных // Вестник Томского государственного университета. 2015. № 390. С. 225–230.
67. Яковлева Н.А., Альмурзаева С.И., Лимешкина Е.С., Ибрагимова Б.Ы., Богомазова

О.А. Гигиенические аспекты разработки и мониторинга целевых показателей качества окружающей среды промышленного города // Медицина и здравоохранение. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2012. №5(3). С. 644-646.

68. Ялалтдинова А.Р., Барановская Н.В., Рухванов Л.П. Влияние выбросов пром. предприятий г. Усть-каменогорска на формирование элементного состава листьев тополя // Вестник ИрГТУ. 2014. №2 (85). С.108-113.

69. Apsalikov B., Manambaeva Z., Ospanov E., Massabayeva M., Zhabagin K., Zhagiparova Z., Maximov V., Voropaeva E., Apsalikov K., Belikhina T., Abdrahmanov R., Cherepkova E., Tanatarov S., Massadykov A., Urazalina N. BRCA1 and TP53 Gene-Mutations: Family Predisposition and Radioecological Risk of Developing Breast Cancer // Asian Pac J Cancer Prev. 2016. №17 (8). P. 4059-62.

70. Bulgakova O., Zhabayeva D., Kussainova A., Pulliero A., Izzotti A., Bersimbaev R. MiR-19 in blood plasma reflects lung cancer occurrence but is not specifically associated with radon exposure // Oncol Lett. 2018. №15(6). P. 8816-8824.

71. Chaizhunosova N., Madiyeva M., Tanaka K., Hoshi M., Kawano N., Noso Y., Takeichi N., Rakhypbekov T., Urazalina N., Dovgal G., Rymbaeva T., Tokanova S., Beisengazina M., Kembayeva K., Inoue K. Cytogenetic abnormalities of the descendants of permanent residents of heavily contaminated East Kazakhstan // Radiat Environ Biophys. 2017. №56 (4). P. 337-343.

72. Chenal C., Legue F., Nourgalieva K. Delayed effects of low level acute irradiation and chronic environmental radioactive contamination on DNA lymphocytes of people living in Dolon, a settlement located in the vicinity of the Semipalatinsk nuclear test site (Kazakhstan) // Sci Total Environ. 2006. №369 (1-3). P. 91-98.

73. Evseeva T., Belykh E., Geras'kin S., Majstrenko T. Estimation of radioactive contamination of soils from the "Balapan" and the "Experimental field" technical areas of the Semipalatinsk nuclear test site // J Environ Radioact. 2012. №109. P.52-9.

74. Kabdyrakova A.M., Lukashenko S.N., Mendubaev A.T., Kunduzbayeva A.Y., Panitskiy A.V., Larionova N.V. Distribution of artificial radionuclides in particle-size fractions of soil on fallout plumes of nuclear explosions // J Environ Radioact. 2018. №186. P. 45-53.

75. Larionova N.V., Lukashenko S.N., Kabdyrakova A.M., Kunduzbayeva A.Y., Panitskiy A.V., Ivanova A.R. Transfer of radionuclides to plants of natural ecosystems at the Semipalatinsk Test Site // J Environ Radioact. 2018. №186. P. 63-70.

76. Lyakhova O.N., Lukashenko S.N., Larionova N.V., Tur Y.S. Contamination mechanisms of air basin with tritium in venues of underground nuclear explosions at the former Semipalatinsk test site // J Environ Radioact. 2012. №113. P. 98-107.

77. Markabayeva A., Bauer S., Pivina L., Bjørklund G., Chirumbolo S., Kerimkulova A., Semenova Y., Belikhina T. Increased prevalence of essential hypertension in areas previously exposed to fallout due to nuclear weapons testing at the Semipalatinsk Test Site, Kazakhstan // Environ Res. 2018. №167. P.129-135.

78. Panitskiy A.V., Lukashenko S.N., Kadyrova N.Z. ¹³⁷Cs and ⁹⁰Sr IN lizards of Semipalatinsk test site // J Environ Radioact. 2017. №166 (Pt 1). P. 91-96.

79. Serzhanova Z.B., Aidarkhanova A.K., Lukashenko S.N., Lyakhova O.N., Timonova L.V., Raimkanova A.M. Researching of tritium speciation in soils of "Balapan" site // J Environ Radioact. 2018. P. 1-7.

80. Solodukhin V., Poznyak V., Kabirova G., Stepanov V., Ryazanova L., Lennik S., Liventsova A., Bychenko A., Zheltov D. Natural radionuclides and toxic elements in transboundary rivers of Kazakhstan // Radiat Prot Dosimetry. 2015. №164 (4). P.542-7.

81. Woszczyk M., Spsychalski W., Boluspaeva L. Trace metal (Cd, Cu, Pb, Zn) fractionation in urban-industrial soils of Ust-Kamenogorsk (Oskemen), Kazakhstan-implications for the assessment of environmental quality. // Environ Monit Assess. 2018. №190 (6). P.362 (1-16).

82. Zhumadilov K., Ivannikov A., Zharlyganova D., Zhumadilov Z., Stepanenko V., Apsalikov K., Ali MR., Zhumadilova A., Toyoda S., Endo S., Tanaka K., Okamoto T., Hoshi M. ESR dosimetry study on population of settlements nearby Ust-Kamenogorsk city, Kazakhstan // Radiat Environ Biophys. 2009. №48(4). P. 419-425.

83. Zhumadilov K., Ivannikov A., Stepanenko V., Zharlyganova D., Toyoda S., Zhumadilov Z., Hoshi M. ESR dosimetry study of population in the vicinity of the Semipalatinsk Nuclear Test Site // J Radiat Res. 2013. № 54 (4). P. 775-779.

References:

1. Adryshev A.K. Tekhnogennoe zagryaznenie prirodnoi sredy otkhodami neftegazovoi otrasli [Technogenic contamination of the environment with waste from the oil and gas industry]. Aktual'nye problemy ekologicheskoi bezopasnosti s puti ikh resheniya v Kazakhstane [Actual problems of environmental safety from the way of their solution in Kazakhstan]. *Vostochno-Kazakhstanskii gosudarstvennyi tekhnicheskii universitet*. [East Kazakhstan State Technical University]. 2008. P. 55-109. [in Russian]
2. Aleshina N.Yu., Muzafarova A.Sh. Kharakteristka ekologicheskoi situatsii v g.Ridder Vostochno-Kazakhstanskoi oblasti (retrospektivnyi analiz za 2004-2013 gg.) [Characteristics of the environmental situation in the city of Ridder in the East Kazakhstan region (a retrospective analysis for 2004-2013)]. *Gigiena truda i meditsinskaya ekologiya* [Hygiene of work and medical ecology]. 2016. №1 (50). P. 24-31. [in Russian].
3. Alishev N.V., Drabkin B.A., Shubik V.M., Nikolaeva H.A., Puchkova E.I. *Posledstviya yadernykh ispytaniy na semipalatinskom poligone* [Consequences of nuclear tests at the Semipalatinsk test site]. *Meditsina ekstremal'nykh situatsii* [Medicine of extreme situations]. 2012. №1 (39). P. 69-75. [in Russian].
4. Anzel'm K.A. Nablyudenie za nalichiem tyazhelykh metallov v pakhotnym gorizonte oroshaemykh serozemov Yuzhnogo Kazakhstana [Observation of the presence of heavy metals in the arable horizon of irrigated sierozems in southern Kazakhstan]. *Izvestiya Timiryazevskoi sel'skokhozyaistvennoi akademii* [News of the Timiryazev Agricultural Academy]. 2012. V.1. P. 142-145. [in Russian].
5. Anur'eva A.N., Loparyova T.Ya. Biokumulyatsiya mikroelementov bentosnymi organizmami i ikh migratsiya v biote ozero Balkhash [Bioaccumulation of microelements by benthic organisms and their migration in biota Lake Balkhash]. *Vestnik Astrakhanskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta. Serya: Rybnoe hozyaistvo* [Bulletin of the Astrakhan State Technical University. Series: Fishery]. 2015. №1. P. 86-92. [in Russian].
6. Asylbekova S.Zh., Isbekov K.B., Lopareva T.Ja., Anur'eva A.N. Vliyanie vozdushnykh vybrosov promyshlennogo kompleksa PO «Balkhash-tsvetmet» na biotsenozy ozera Balkhash [Influence of air emissions of the industrial complex of Balkhash-Tsvetmet on the biocenosis of Lake Balkhash]. *Vestnik Astrakhanskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta. Serya: Rybnoe hozyaistvo* [Bulletin of the Astrakhan State Technical University. Series: Fisheries]. 2011.№1. P. 7-14. [in Russian]
7. Baidalet I.O., Namazbaeva Z.I., Dosybaeva G.N., Bazelyuk L.T., Sabirov Zh.B., Kusainova D.S. Faktory riska dlya zdorov'ya detskogo naseleniya v napryazhennykh ekologicheskikh usloviyakh zagryazneniya svintsom [Risk factors for the health of children in tense environmental conditions of lead contamination]. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and sanitation]. 2013. №6. P. 64-69. [in Russian]
8. Batralina N.Zh. Sostoyanie vodnykh resursov Vostochno-Kazakhstanskoi oblasti [State of water resources of the East Kazakhstan region]. *Gigiena truda i meditsinskaya ekologiya* [Hygiene of work and medical ecology]. 2016. №4 (53). P. 34-40. [in Russian]
9. Belikhina T.I., Pivina L.M., Dyusupov A.A., Semenova Yu.M., Manatova A.M., Chaijzhunusova N.Zh. Metodologicheskie osnovy organizatsii mediko-ekologicheskikh issledovaniy po otsenke sostoyaniya zdorov'ya naseleniya ekologicheskii neblagopriyatnykh territorii Respubliki Kazahstan [Methodological bases of the organization of medical and ecological researches on an estimation of a state of health of the population of ecologically unfavorable territories of republic Kazakhstan]. *Nauka i Zdravookhraneniye* [Science & Healthcare]. 2017. №5. P. 29-41. [in Russian]
10. Berkinbaev G.D., Fedorov G.V., Demchenko A.I., Belyavtsev E.P. Radonoprovyazheniya Vostochno-Kazakhstanskoy oblasti [Radon manifestations of the East Kazakhstan region]. *Sbornik nauchnykh trudov Ministerstva okhrany okruzhayushhei sredy RK*. [Collection of proceedings of the Ministry of Environmental Protection of the Republic of Kazakhstan. Almaty]. 2006. P. 102-103. [in Russian]
11. Bul'bina S.V. Sostoyanie zdorov'ya detei g. Aktobe [The state of health of children in Aktobe]. *Meditsinskii zhurnal Zapadnogo Kazakhstana* [Medical Journal of Western Kazakhstan]. №1 (33). 2012. P. 46-47. [in Russian]

12. Valeev T.K., Suleimanov R.A., Egorova N.N. i dr. Materialy ekologo-gigienicheskikh issledovaniy kachestva vodnykh ob"ektov na territoriyakh gornorudnogo raiona [Materials of ecological-hygienic researches of quality of water objects in the territories of mining area]. *Voda: Khimiya i ekologiya* [Water: Chemistry and Ecology]. 2015. № 3. P.30 [in Russian]
13. Gazalieva M.A., Akhmetova N.Sh., Uteubaeva G.Zh., Barmenova A.S., Kulikbaeva A.S., Isina S.T. Risk razvitiya immunodefitsitnykh sostoyanii i allergopatologii u naseleniya ekologicheskii neblagopoluchnykh regionov Respubliki Kazakhstan [The risk of development of immunodeficiency conditions and allergopathology among the population of ecologically unfavorable regions of the Republic of Kazakhstan]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of KazNMU]. 2017. №4. P. 430-433. [in Russian]
14. Galyamova G.K., Zaitsev V.F., Volkova I.V. Tsink v pochvakh goroda Ust'-Kamenogorska [Zinc in the soils of the city of Ust-Kamenogorsk]. *Geografiya i geoekologiya Yug Rossii* [Geography and geocology South of Russia]. 2013. N2. P. 114-119. [in Russian].
15. Goloborod'ko E.A. *Fiziologicheskaya otsenka adaptivnykh vozmozhnostei organizma shkol'nikov, prozhivayushchikh v zone ekologicheskogo neblagopoluchiya* [Physiological assessment of the adaptive capabilities of the organism of schoolchildren living in the zone of ecological disadvantage]: disc. ... kand. biol. Nauk [Author's Abstract of Doct. Diss.]. Karaganda. 2011. 132p. [in Russian]
16. Goncharuk E.I. Sostoyanie vody otkrytykh vodoemov na tekhnogennoi zone. [The state of water in open reservoirs on the man-made zone]. *Kommunal'naya gigiena* [Communal Hygiene]. 2006. N1. P.440. [in Russian].
17. Gosudarstvennaya programma razvitiya zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan «Densaulyk» na 2016-2020gg [The State Program of Health Development of the Republic of Kazakhstan "Densauly" for 2016-2020]. https://kaznmu.kz/rus/wp-content/uploads/2016/03/densaulyk_2016-2020_0.pdf. ot 1.02.2010 №922. [in Russian]
18. Dyusembaeva N.K. Gigienicheskie i ekologicheskie aspekty g.Balkhasha [Hygienic and ecological aspects of the city of Balkhash]. *Gigiena truda i meditsinskaya ekologiya* [Hygiene of work and medical ecology]. 2015. №4 (49). P. 62-68. [in Russian]
19. Eleshev R.E., Ramazanova R.Kh. Aktivnost' pochvennykh fermentov v zavisimosti otsoderzhaniya v pochve tyazhelykh metallov pri dlitel'nom primenenii mineral'nykh udobrenii [The activity of soil enzymes depending on the content in the soil of heavy metals with prolonged use of mineral fertilizers ecology]. *Materialy mezhdunarodnoi konferentsii, posveshchennoi 100-letiyu V.M. Borovskogo «Sovremennoe sostoyanie i perspektivy razvitiya meliorativnogo pochvovedeniya»* [Materials of the international conference dedicated to the 100th anniversary of V.M. Borovskogo "The current state and prospects for the development of meliorative soil science."]. Almaty: KazNII pochvovedeniya. 2009. P.149–151. [in Russian]
20. Ermagambetova A.P. Vliyanie ekologicheskogo neblagopoluchiya na sostoyanie nervnoi sistemy naseleniya, prozhivayushchego v regione neftegazovykh mestorozhdenii aktyubinskoi oblasti [Influence of ecological ill-health on the state of the nervous system of the population living in the region of oil and gas deposits of the Aktobe region]. *Meditsina i zdravookhranenie. Astrakhanskii meditsinskii zhurnal* [Medicine & health. Astrakhan Medical Journal]. №4 (7). 2012. P. 110-112. [in Russian]
21. Ibraeva L.K., Karakushikova A.S., Toguzbaeva K.K. Zabolevaniya serdechnosudistoj sistemy u naseleniya promyshlennykh gorodov Respubliki Kazakhstan [Diseases of the cardiovascular system in the population of industrial cities of the Republic of Kazakhstan]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of KazNMU]. 2014. №3 (3). P. 212-214. [in Russian]
22. *Kazakhstan 2030. Strategiya razvitiya Kazakhstana do 2030g.* [Kazakhstan 2030. Strategy of development of Kazakhstan till 2030]. Material vzjat s sajta [Material taken from the site] :<http://tarih-begalinka.kz/ru/history/independent/-history/page3385/>. [in Russian]
23. Kalieva Zh.K., Pivnaya L.M., Tanysheva G.A., Yurkovskaja O.A. O vliyanii antropogennykh khimicheskikh faktorov i kureniya na razvitie sindroma zaderzhki razvitiya ploda. Obzor literatury [On the influence of anthropogenic chemical factors and smoking on the development of the syndrome of the maintenance of the development of the fetus. a review of the literature]. *Nauka i Zdravookhranenie*

[Science & Healthcare]. 2018. № 2. T. 20. P. 129-147. [in Russian]

24. Karataev M.A. Sovremennaya ekologicheskaya situatsiya i obespechenie ustoichivogo razvitiya Rudno-Altayskoi prirodno-khozyaistvennoi sistemy [Modern ecological situation and sustainable development of the Rudno-Altai natural-economic system]. *Nauki o zemle. Vserossiyskii zhurnal nauchnykh publikatsii* [Earth sciences. All-Russian Journal of Scientific Publications]. 2011. №3 (4). P. 83-87. [in Russian]

25. Karashova G.I., Satybaldieva U.A., Sakebaeva L.D., Zhumagazieva M.S., Shayahmetova K.N., Kandygulova G.Zh. Vliyaniye tekhnogennoi nagruzki na pokazateli zabolevaemosti sistemy krovoobrasheniya [Influence of anthropogenic load on the incidence rates of the circulatory system]. *Meditsinskii zhurnal Zapadnogo Kazakhstana* [Medical Journal of Western Kazakhstan]. 2012. №2 (34). P. 25-28. [in Russian]

26. *Kachestvo poverhnostnykh vod na territorii Respubliki Kazakhstan za 2015 god (obzor vodnogo komponenta informatsionnogo byulletenya Departamenta ekologicheskogo monitoringa RGP «Kazgidromet» «O sostoyanii okruzhayushhei sredy Respubliki Kazakhstan za 2015 god»)* [Quality of surface water in the territory of the Republic of Kazakhstan for 2015 (review of the water component of the information bulletin of the Department of Environmental Monitoring of the RSE "Kazgidromet" "On the state of the environment of the Republic of Kazakhstan for 2015")]. Astana. 2015. P.131. [in Russian]

27. Kenzhebekov N. Prioritety razvitiya promyshlennosti Karagandinskoy oblasti [Priorities for the development of industry in the Karaganda region]. *Vestnik Kievskogo natsional'nogo universiteta imeni Tarasa Shevchenko. Ekonomika* [Bulletin of Kyiv National Taras Shevchenko University. Economy]. 2012. №143. P.37-40. [in Russian]

28. Kozhahmetova B.A. O problemakh ekologii Pavlodarskogo regiona [About the problems of ecology of Pavlodar region]. *Ekologiya. Interaktivnaya nauka* [Ecology. Interactive science]. 2018. №5 (27). P.67-69. [in Russian]

29. Kuandykov E.K., Coj I.G., Kuandykova R.K. Soderzhanie tyazhelykh metallov v volosakh

podrostkov g.Kentau [The content of heavy metals in the hair of teenagers in Kentau]. *Ekologiya i gigiena* [Ecology and hygiene]. 2007. №4. P.50-52. [in Russian]

30. Kurov B.M. Kak umen'shit' zagryaznenie okruzhayushhei sredy avtotransportom [How to reduce pollution by road]. *Analiticheskii ezhegodnik*. Almaty [Analytical Yearbook. Almaty]. 2008. N5. P.43-49. [in Russian]

31. Kyzyltaeva T.A. Ridder qalasy zhəne glubokoe kentiniń topyraq pen sulardyń tybindegi shəgindilerdi salystyrmaly ekologiyalyq khimiyalyq bařalau [Comparative ecological assessment of sediments under the soil and water of Ridder city and the glubokoe village]. *Gigiena truda i meditsinskaya ekologiya* [Hygiene of work and medical ecology]. 2016. №1 (50). P. 62-67. [In Kazakh]

32. Kyzyltaeva T.A., Khanturina G.R., Seitkasymova G.Zh. i dr. Ekologo-khimicheskaya otsenka vodnykh resursov territorii, prilgayushchikh k tekhnogennoi zone [Ecological and chemical assessment of water resources of territories adjacent to the man-made zone]. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka* [Hygiene of work and medical ecology]. 2016. N2. pp. 20-24. [in Russian]

33. Loparėva T.Ya., Sharipova O.A., Petrushenko L.V. Uroven' nakopleniya toksikantov v myshechnoi tkani ryb v vodnykh basseynakh Respubliki Kazakhstan [The level of accumulation of toxicants in the muscle tissue of fish in the water basins of the Republic of Kazakhstan]. *Vestnik AGTU Ser:Rybnoe khozyaistvo* [Bulletin of the State Technical University of Agriculture: Fisheries]. 2016. № 2. P.115-121. [in Russian]

34. Malimbaeva A.D., Smagulova S.S. Vliyaniye primeneniya mineral'nykh i organicheskikh udobrenii na nakoplenie tyazhelykh metallov v lugovo-kashtanovoi pochve [Effect of application of mineral and organic fertilizers on the accumulation of heavy metals in meadow chestnut soil]. *Vestnik sel'skokhozyaistvennoi nauki Kazakhstana*. [Bulletin of Agricultural Science of Kazakhstan. Almaty: Bastau Publishing House]. 2008. №10. P. 20–21. [in Russian]

35. Mambetalin E.S., Chernenko I.A., Baidenov Ch.B. Otsenka roli tyazhelykh metallov (Pb, Cd) v formirovaniy patologii mochevydelitel'noi sistemy (na

primere g.Almaty) [Evaluation of the role of heavy metals (Pb, Cd) in the formation of the pathology of the urinary system (on the example of Almaty)]. *Aktual'nye problemy transportnoi meditsiny* [Actual problems of transport medicine]. 2015. № 4. т. 2 (42-2). P. 89-92. [in Russian]

36. Mambetkazieva R.A., Danilova A.N., Mambetkaziev E.A. Regional'nye osobennosti prirodnoi sredy Vostochnogo Kazakhstana [Regional features of the natural environment of Eastern Kazakhstan]. *Vestnik KASU* [Herald of the KASU]. 2011. №6. P.35-39. [in Russian]

37. Mamyrbaev A.A., Bekmukhambetov E.Zh., Zasorin B.V., Kibataev K.M. Soderzhanie metallov v volosakh i krovi detskogo naseleniya gorodov Aktyubinskoi oblasti [The content of metals in the hair and blood of the children of the cities of the Aktobe region]. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and sanitation]. 2012. N3. P. 61-62.

38. Manatova A.M., Semenova Yu.M., Pivina L.M., Belikhina T.I., Dyusupov A.A., Rakhimzhanova A.A. Otsenka psikhologicheskogo statusa lits, prozhivayushchikh v usloviyakh radiatsionnogo vozdeistviya: sistemacheskii obzor [Assessment of the psychological status of persons living in radiation exposure: a systematic review]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017. №5. P. 145-157. [in Russian]

39. Mukhametzhanova Z.T., Zhumabekova G.S. Vliyaniye meteorologicheskikh uslovii na uroven' zagryazneniya vozdukhnoi sredy g.Ridder [Influence of meteorological conditions on the level of air pollution in the city of Ridder]. *Ekologiya i gigiena* [Ecology and hygiene]. 2016. №3. P. 94-97. [in Russian]

40. Mukhametzhanova Z.T. Sovremennoye sostoyaniye problemy zagryazneniya okruzhayushchei sredy [The current state of the problem of environmental pollution]. *Gigiena truda i meditsinskaya ekologiya* [Hygiene of work and medical ecology]. 2017. №2 (55). P. 11-20. [in Russian]

41. Mynbaeva B.N. Analiz prirodnykh i antropogennykh faktorov zagryazneniya okruzhayushchei sredy [Analysis of natural and anthropogenic factors of environmental pollution]. *Vestnik Altaiskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta* [Bulletin of the Altai State Agrarian University]. 2012. N2 (88). P. 52-56. [in Russian]

42. Mynbaeva B.N. Populyatsionnaya struktura mikroflory pochv g.Almaty pri

zagryaznenii ikh tyazhelymi metallami [Population structure of microflora of soils in Almaty with contamination by heavy metals]. *Vestnik Bashkirskogo universiteta* [Bulletin of Bashkir University]. 2012. T.17. N3 (12). P.1282-1284. [in Russian]

43. *Nablyudeniya za sostoyaniem atmosfernogo vozdukha na territorii Respubliki Kazakhstan za 2017 god (obzor informatsionnogo byulletenya Departamenta ekologicheskogo monitoringa RGP «Kazgidromet» «O sostoyanii okruzhayushchei sredy Respubliki Kazakhstan za 2017 god»)* kazhydromet.kz/ru/news/v-kazgidromet-podveli-itogi-monitoringa-vozduha-za-2017-god [Observations on the state of atmospheric air on the territory of the Republic of Kazakhstan for 2017 (review of the newsletter of the Department of Environmental Monitoring of the RSE "Kazgidromet" "On the state of the environment of the Republic of Kazakhstan for 2017"). Astana. 2017. [in Russian]

44. Nazhmetdinova A.Sh., Sarmanbetova G.K. Osobennosti sanitarno-gigienicheskoi otsenki stepeni zagryazneniya khimicheskimi kontaminantami g. Almaty [Features of sanitary and hygienic assessment of the degree of contamination by chemical contaminants in Almaty]. *Ekologiya i zdorov'e naseleniya. Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [Ecology and public health. International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2015. № 12. P. 932-936. [in Russian]

45. Nemenko B.A., Ilyasova A.D., Tekmanova A.K., Toesova-Berdalina R.A. Metody rascheta kolichestva svintsa v vozdushnom basseine sovremennogo goroda [Methods for calculating the amount of lead in the air basin of a modern city]. *Vestnik KAZNMU* [Bulletin of KAZNMU]. 2012. №1. P. 341-343. [in Russian]

46. Nikitina Z.I. *Mikrobiologicheskii monitoring nazemnykh ekosistem* [Microbiological monitoring of terrestrial ecosystems.]. Novosibirsk: Nauka [the science]. 1991. P. 219. [in Russian]

47. Omarova N.K. Ekologicheskaya situatsiya v Respublike Kazakhstan [Ecological situation in the Republic of Kazakhstan]. *Ekologiya i zdorov'e natsii* [Ecology and health of the nation]. 2016. №7 (3) P. 6-12. [in Russian]

48. *O sostoyanii atmosfernogo vozdukha v VKO: Otchet VKO departamenta statistiki.* [About

the state of atmospheric air in the East Kazakhstan area: The report of the East Kazakhstan area of the department of statistics]. <http://www.stat.gov.kz>. 18.05.2016.

49. Otchet Vsemirnogo banka rekonstruktsii i razvitiya [The World Bank's report on reconstruction and development]. *Informatsionnyi byulleten' «Sovremennye problemy Irtyskogo basseina»* [Information Bulletin "Contemporary Problems of the Irtys Basin"]. Semei. 2006. P.45-46. [in Russian]

50. Panin M.S. Tekhnogennye problemy Ust'-Kamenogorska [Technogenic problems of Ust'-Kamenogorsk]. *Razvitie idei kontinental'noi biogeokhimii i geokhimicheskoi ekologii* [Development of ideas of continental biogeochemistry and geochemical ecology]. Moscow: GEOKhI RAN. 2010. P. 70-86. [in Russian]

51. Pivina L.M., Aukenov N.E., Shaimardanov N.K., Apsalikov K.N., Belikhina T.I., Masabaeva M.R. Analiz rasprostranennosti zabolevanii naseleniya, prozhivayushchego na territoriyakh, prilegayushchikh k Semipalatinskomu yadernomu poligonu [An analysis of the prevalence of diseases of the population living in the areas adjacent to the Semipalatinsk nuclear test site]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2013. №6. P.42-43. [in Russian]

52. *Poslanie Prezidenta Respubliki Kazakhstan N. Nazarbaeva narodu Kazakhstana. 10 yanvarya 2018g* [Message of the President of the Republic of Kazakhstan N.Nazarbayev to the people of Kazakhstan. January 10, 2018]. Material vzyat s saita: Ministerstva obrony Respubliki Kazakhstan Istochnik [Material taken from the website: Ministry of Defense of the Republic of Kazakhstan A source]: https://www.mod.gov.kz/rus/poslaniya_prezidenta.

53. Seitkasyanova G.Zh. Otsenka kachestva prirodnoi sistemy «poverkhnostnaya voda-pochva» na primere p. Irgiz Aktyubinskoi oblasti [Assessment of the quality of the natural "surface water-soil" system in the example of the Irgiz village of the Aktobe region]. *Gigiena truda i meditsinskaya ekologiya* [Hygiene of work and medical ecology]. 2016. №1 (50). P. 77-80. [in Russian]

54. Sibirkina A. R. Soderzhanie tyazhelykh metallov v peskakh sosnovogo bora

Semipalatinskogo Priirtysh'ya Respubliki Kazakhstan [The content of heavy metals in the sands of the pine forest of Semipalatinsk Irtys Republic of Kazakhstan]. *Vestnik VGU. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya* [Bulletin of the VSU. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy]. 2011. №2. P. 46-51. [in Russian]

55. Sraubaev E.N., Kulov D.B., Aitmagambetova S.S., Serik B., Erdesov N.Zh. Osobennosti dinamiki sostoyaniya zdorov'ya naseleniya, prozhivayushchego vblizi toplivno-energeticheskogo kompleksa Respubliki Kazakhstan [Features of the dynamics of the health status of the population living near the fuel and energy complex of the Republic of Kazakhstan]. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and sanitation]. 2014. №6. P. 32-36. [in Russian]

56. Suleimanov R.A., Baktybaeva Z.B., Khanturina G.R. i dr. Ekologo-gigienicheskaya otsenka tyazhelykh metallov, a takzhe razrabotka metodicheskikh osnov po ustanovleniyu kolichestvennykh zavisimostei. Sostoyaniya vodnykh resursovgorodnykh territorii respublik Bashkortostan i Kazakhstan [Ecological and hygienic assessment of heavy metals, as well as the development of methodological foundations for establishing quantitative relationships. State of water resources of the mining territories of the republics of Bashkortostan and Kazakhstan]. *Meditratsiya i ekologiya cheloveka* [Medicine and human ecology]. 2016. №1. P. 16-20.

57. Tazhieva A.E. Otsenka ginekologicheskoi zabolevaemosti rabotnits promyshlennykh predpriyatii Respubliki Kazakhstan [Evaluation of gynecological incidence of female workers in industrial enterprises of the Republic of Kazakhstan]. *Original'nye issledovaniya. Akusherstva i zhenskikh boleznei* [Original research. Obstetrics and female diseases]. 2008. №1. P. 92-99. [in Russian]

58. Tasmagambetova A.I., Men'shikova O.V., Men'shikov V.V. Sravnitel'naya otsenka kolektivnogo riska dlya zdorov'ya naseleniya g.Ust' – Kamenogorska ot promyshlennykh vybrosov v atmosferu [Comparative assessment of the collective risk to the health of the population of Ust'-Kamenogorsk city from industrial emissions into the atmosphere]. *Vestnik RUDN, seriya Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti* [Bulletin of the Peoples'

Friendship University of Russia, Ecology and Life Safety]. 2011. № 3. P.104-112. [in Russian]

59. Toilybaev A.E., Kulotaev Zh.O. Vliyanie ekologii i alternativnoe toplivo [The influence of ecology and alternative fuels]. *Materialy XLI Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii KazATK im.M.Tynyshpaeva* [Materials of the XLI International Scientific and Practical Conference of KazTK named after M. Tynyshpayev]. 2017. Tom 3. P. 265-268. [in Russian]

60. Tulebaev R., Slazhneva T., Kenesariyev U. i dr. *Otsenka gigienicheskikh riskov v promyshlennykh regionakh Kazakhstana* [Assessment of hygiene risks in industrial regions of Kazakhstan]. Almaty. 2004. P. 373. [in Russian]

61. Tusupkaliev B.T., Bermagambetova S.K., Tusupkaliev A.B. Zaboлеваemost' i sodержanie mikroelementov v krovi u shkol'nikov, prozhivayushchikh vblizi khromovykh predpriyatii [The incidence and content of microelements in the blood of schoolchildren living near chrome plants]. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and sanitation]. 2016. №95 (7). P. 655-657.

62. T'esova-Berdalina R.A., Baimuratova M.A., Abirov A.S. Ekologicheskie faktory riska, vliyayushchie na zdorov'e lits zrelogo vozrasta, prozhivayushchikh vAlmaty [Ecological risk factors affecting the health of persons of adult age living in Almaty]. *Vestnik AGIUUV* [Bulletin of AGIUUV]. 2014. №2. P.33-36. [in Russian]

63. Vlek A.A. Aktual'nye ekologicheskie problemy Karagandinskogo regiona [Actual environmental problems of the Karaganda region]. *Novaya ekonomicheskaya politika – osnova ustoichivogo razvitiya regiona: materialy mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii* [New economic policy is the basis for sustainable development of the region: materials of the international scientific-practical conference]. Karaganda. 2016. T.2. P. 369-393. [in Russian]

64. Shakirzyanova R.A. Gigienicheskaya otsenka pochvy g.Khromtau [Hygienic assessment of the soil in Khromtau]. *Meditsinskii zhurnal Zapadnogo Kazakhstana* [Medical Journal of Western Kazakhstan]. 2011. №2 (30). P. 94-97. [in Russian]

65. Shalgumbaeva G.M., Rakhypbekov T. K., Sagidullina G.G., Sandybaev M.N., Kyrykbaeva S.S., Musakhanova A.K., Semenova Yu. M., Adieva M.K., Zhumyrbaeva N.A., Sadybekova

Zh.T., Slyamkhanova N.B., Baibusinova A.Zh., Grzhibovskii A.M. Zaboлеваemost' i smertnost' ot raka sheiki matki v 2008–2012 godakh na territorii, prilgayushchei k byvshemu semipalatinskomu yadernomu poligonu [Morbidity and mortality from cervical cancer in 2008-2012 in the territory adjacent to the former Semipalatinsk nuclear test site]. *Ekologiya cheloveka* [Ecology of man]. 2014. №5. P. 41-47. [in Russian]

66. Sharipova O.A. Raspredelenie tyazhelykh metallov v donnykh otlozheniyakh ozera Balkhasha v zavisimosti ot prirodnykh i antropogennykh [Distribution of heavy metals in bottom sediments of Lake Balkhash, depending on natural and anthropogenic]. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta* [Bulletin of Tomsk State University]. 2015. № 390. P. 225–230. [in Russian]

67. Yakovleva N.A., Al'murzaeva S.I., Limeshkina E.S., Ibragimova B.Y., Bogomazova O.A. Gigienicheskie aspekty razrabotki i monitoringa tselevykh pokazatelei kachestva okruzhayushchei sredy promyshlennogo goroda [Hygienic aspects of the development and monitoring of industrial environment quality targets]. *Meditsina i zdavoookhranenie. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk* [Medicine and health. Izvestiya of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences]. 2012. №5 (3). P. 644-646. [in Russian]

68. Yalaltdinova A.R., Baranovskaya N.V., Rikhvanov L.P. Vliyanie vybrosov promyshlennykh predpriyatii g.Ust'-kamenogorska na formirovanie elementnogo sostava list'ev topolya [Effect of emissions of industrial enterprises in Ust-Kamenogorsk on the formation of elemental composition of poplar leaves]. *Vestnik IrGTU* [Bulletin of IrSTU]. 2014. №2 (85). S.108-113. [in Russian]

69. Apsalikov B., Manambaeva Z., Ospanov E., Massabayeva M., Zhabagin K., Zhagiparova Z., Maximov V., Voropaeva E., Apsalikov K., Belikhina T., Abdrahmanov R., Cherepkova E., Tanatarov S., Massadykov A., Urazalina N. BRCA1 and TP53 Gene-Mutations: Family Predisposition and Radioecological Risk of Developing Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016. №17 (8). P. 4059-62.

70. Bulgakova O., Zhabayeva D., Kussainova A., Pulliero A., Izzotti A., Bersimbaev R.. MiR-19 in

blood plasma reflects lung cancer occurrence but is not specifically associated with radon exposure. *Oncol Lett.* 2018. №15(6). P. 8816-8824.

71. Chaizhunosova N., Madiyeva M., Tanaka K., Hoshi M., Kawano N., Noso Y., Takeichi N., Rakhymbekov T., Urazalina N., Dovgal G., Rymbaeva T., Tokanova S., Beisengazina M., Kembayeva K., Inoue K. Cytogenetic abnormalities of the descendants of permanent residents of heavily contaminated East Kazakhstan. *Radiat Environ Biophys.* 2017. №56 (4). P. 337-343.

72. Chenal C., Legue F., Nourgalieva K. Delayed effects of low level acute irradiation and chronic environmental radioactive contamination on DNA lymphocytes of people living in Dolon, a settlement located in the vicinity of the Semipalatinsk nuclear test site (Kazakhstan). *Sci Total Environ.* 2006. №369 (1-3). P. 91-98.

73. Evseeva T., Belykh E., Geras'kin S., Majstrenko T. Estimation of radioactive contamination of soils from the "Balapan" and the "Experimental field" technical areas of the Semipalatinsk nuclear test site. *J Environ Radioact.* 2012. №109. P.52-9.

74. Kabdyrakova A.M., Lukashenko S.N., Mendubaev A.T., Kunduzbayeva A.Y., Panitskiy A.V., Larionova N.V. Distribution of artificial radionuclides in particle-size fractions of soil on fallout plumes of nuclear explosions. *J Environ Radioact.* 2018. №186. P. 45-53.

75. Larionova N.V., Lukashenko S.N., Kabdyrakova A.M., Kunduzbayeva A.Y., Panitskiy A.V., Ivanova A.R. Transfer of radionuclides to plants of natural ecosystems at the Semipalatinsk Test Site. *J Environ Radioact.* 2018. №186. P. 63-70.

76. Lyakhova O.N., Lukashenko S.N., Larionova N.V., Tur Y.S. Contamination mechanisms of air basin with tritium in venues of underground nuclear explosions at the former Semipalatinsk test site. *J Environ Radioact.* 2012. №113. P. 98-107.

77. Markabayeva A., Bauer S., Pivina L., Bjørklund G., Chirumbolo S., Kerimkulova A., Semenova Y., Belikhina T. Increased prevalence of essential hypertension in areas previously exposed to fallout due to nuclear weapons testing at the Semipalatinsk Test Site, Kazakhstan. *Environ Res.* 2018. №167. P.129-135.

78. Panitskiy A.V., Lukashenko S.N., Kadyrova N.Z. ¹³⁷Cs and ⁹⁰Sr IN lizards of Semipalatinsk test site. *J Environ Radioact.* 2017. №166 (Pt 1). P. 91-96.

79. Serzhanova Z.B., Aidarkhanova A.K., Lukashenko S.N., Lyakhova O.N., Timonova L.V., Raimkanova A.M. Researching of tritium speciation in soils of "Balapan" site. *J Environ Radioact.* 2018. P. 1-7.

80. Solodukhin V., Poznyak V., Kabirova G., Stepanov V., Ryazanova L., Lennik S., Liventsova A., Bychenko A., Zheltov D. Natural radionuclides and toxic elements in transboundary rivers of Kazakhstan. *Radiat Prot Dosimetry.* 2015. №164 (4). P.542-7.

81. Woszczyk M., Spsychalski W., Boluspaeva L. Trace metal (Cd, Cu, Pb, Zn) fractionation in urban-industrial soils of Ust-Kamenogorsk (Oskemen), Kazakhstan-implications for the assessment of environmental quality. *Environ Monit Assess.* 2018. №190 (6). P.362 (1-16).

82. Zhumadilov K., Ivannikov A., Zharlyganova D., Zhumadilov Z., Stepanenko V., Apsalikov K., Ali MR., Zhumadilova A., Toyoda S., Endo S., Tanaka K., Okamoto T., Hoshi M. ESR dosimetry study on population of settlements nearby Ust-Kamenogorsk city, Kazakhstan. *Radiat Environ Biophys.* 2009. №48(4). P.419-425.

83. Zhumadilov K., Ivannikov A., Stepanenko V., Zharlyganova D., Toyoda S., Zhumadilov Z., Hoshi M. ESR dosimetry study of population in the vicinity of the Semipalatinsk Nuclear Test Site. *J Radiat Res.* 2013. № 54(4). P. 775-779.

Контактная информация:

Нурмадиева Галия Турсынгазыевна - PhD–докторант по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Бозтаева 17/3 кв. 139.

E-mail: Amralinova_1988@mail.ru

Телефон: 87011071031

Мазмұны

Біртума зерттеулер

Вьюн Т.И., Пасиешвили Л.М.

Созылмалы панкреатитпен және гипертониялық аурулармен пациенттердегі екінші остеопорозды бағалауда сүйек метаболизмі мен *FDPS* геннің биохимиялық маркерлерінің диагностикалық ролі
Сабитов Е.Т., Дюсупов А.А., Абдрахманов А.С., Орехов А.Ю.

Созылмалы жүрек жетіспеушілігі бар науқастарға ресинхрондаушы терапияның тиімділігін бағалау: ретроспективті анализ

Дюсенова Л.Б., Пивина Л.М., Белихина Т.И., Әпсалықов Қ.Н., Молдағалиев Т.Ж.

Пациенттердің гипертонияға қарсы препараттармен емдеуге бейімділігіне медициналық-психологиялық консультация берудің ықпалын бағалау

Иванова Е.В., Пасиешвили Л.М.

Жүректің ишемиялық ауруымен пациенттердегі остеопениялық жағдайдың дамуы үшін предрасположенность ретінде дененің артық салмағы мен семіздігі

Серикбаев А.С., Дюсупов А.А., Дюсупова А.А., Козыкенов А.А., Кабдешов А.К., Сеиткабылов А.А.

Бізді тура өткізу үшін аппаратты қолдану арқылы табанның тайқуымен болған тобық сынығын емдеудегі клиникалық нәтижелер

Жаркимбаева А.Д., Дюсембаев А.А., Аубакиров М.Т., Гамзаева Е.М.

Балаларда гипоспадияны емдеу әдістерін жетілдіру. Зерттеу хаттамасы

Әдебиеттерге шолу

Нургалиева Г.Т., Танышева Г.А., Манабаева Г.К.

Презеклампсияны болжаудың қазіргі заман мүмкіндіктері және оның асқынулары.

Әдебиеттерді шолу

Нурмадиева Г.Т., Жетписбаев Б.А.

Қазақстанның өнеркәсіп дамыған аймақтарындағы адам денсаулығына экожүйенің әсері.

Әдебиеттерді шолу.

Table Of Contents

Original articles

5-21 **Viun T.I., Pasiyeshvili L.M.**

Diagnostic role of biochemical markers of bone metabolism and *FDPS* gene in the evaluation of secondary osteoporosis in patients with chronic pancreatitis and hypertensive disease

22-33 **Sabitov E.T., Dyussupov A.A., Abdrakhmanov A.S. Orekhov A.Yu.**

Evaluation of the effectiveness of resynchronizing therapy in patients with chronic heart failure: retrospective analysis

34-49 **Dyussenova L.B., Pivina L.M., Belikhina T.I., Apsalikov K.N., Muldagaliev T.Zh.**

Evaluation of the impact of medical and psychological counselling on patient adherence to antihypertensive treatment

50-60 **Ivanova Ye.V., Pasiyeshvili L.M.**

Overweight and obesity as a predisposition for osteopenic condition development in a patient with coronary artery disease

61-72 **Serikbaev A.S., Dyussupov A.A., Dyussupova A.A., Kozykenov A.A., Kabdeshov A.K., Seitkabylov A.A.**

Clinical results of treatment of ankles fractures with stop recognition with use of the apparatus for accurate splice

73-85 **Zharkimbaeva A.D., Dyusembayev A.A., Aubakirov M.T., Gamzayeva Ye.M.**

Improvement of methods of treatment of gipospadia in children. Study protocol.

Reviews

86-106 **Nurgaliyeva G.T., Tanysheva G.A., Manabaeva G.K.**

The modern possibilities of prediction of pre-eclampsia and its complications.

A literature review

107-132 **Nurmadieva G.T., Zhetpisbaev B.A.**

Influence of the ecosystem on human health in the industrial developed regions of Kazakhstan.

A literature review.

Государственный медицинский университет города Семей

Редакционно-издательский отдел.

071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.

Подписано в печать 29.08.2018 г.

Формат 60x90/8. Печать цифровая.

Усл. п. л. 16,9.

Тираж 500 экз.