



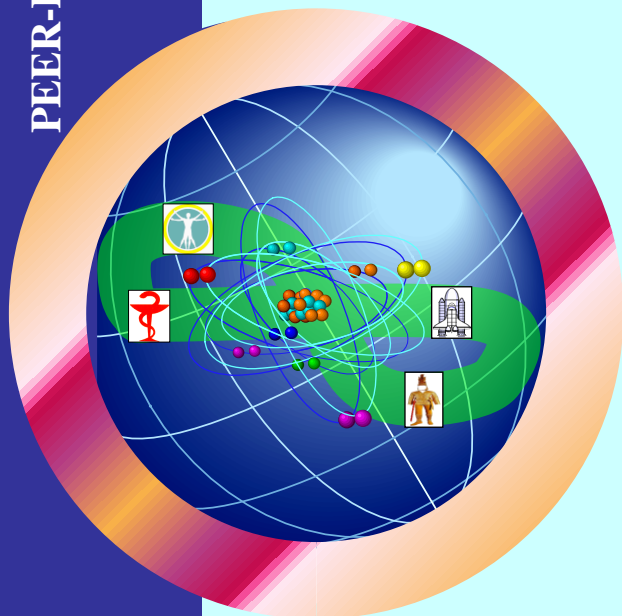
ISSN 2410 - 4280

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Science & Healthcare

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

Ғылым мен
Денсаулық Сақтау
Наука и
Здравоохранение



3, 2015

Министерство
здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан

Учредитель:
Государственный
медицинский университет
города Семей

Основан в 1999 году.

Журнал зарегистрирован в
Министерстве культуры, информа-
ции и общественного согласия
Республики Казахстан № 10270-Ж.

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

Подписной индекс 74611
в каталоге «Казпочта»
Цена свободная

Сайт <http://journal.ssmu.kz>
e-mail: selnura@mail.ru

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

Выпускающий редактор:
Э.Ф. Сапаргалиева

Переводчики:
С.А. Жаукенова,
Н.А. Шумский

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

Отпечатано в типографии
Государственного медицинского
университета города Семей

Подписано в печать: 30.06.2015г.

Формат 60x90/8.
Печать цифровая. Усл.п.л 15,3.
Тираж 500 экз., зак.120

ISSN 2410 - 4280

НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

3, 2015

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

Главный редактор:

доктор медицинских наук, профессор
Т.К. Рахыпбеков

Зам. главного редактора:

кандидат медицинских наук,
А.А. Дюсупов

Редакционный совет:

А.А. Аканов (Казахстан), Р. Андерссон (Швеция),
Ж.А. Арзыкулов (Казахстан), С. Виткрафт (США),
А.М. Гржибовский (Норвегия, Россия), П. Гупта (Индия),
К. Даунинг (Гонконг), Ж.Ш. Жумадилов (Казахстан),
А. Зел (Венгрия), Т. Икеда (Япония),
А. Калиниченко (Россия), М.К. Кульжанов (Казахстан),
И. Лампл (Израиль), Ч. Ланд (США),
В. Лесовой (Украина), Р. Летфуллин (США),
А. Марк (Великобритания), Ю. Месарош (Венгрия),
М. Миттельман (Израиль), К. Пельтцер (Южная Африка),
С. Саймон (США), Я. Слезак (Словакия),
Н. Такамура (Япония), М.К. Телеуов (Казахстан),
М. Хоши (Япония), А. Цыб (Россия),
Т.Ш. Шарманов (Казахстан), С. Ямашита (Япония)

Редакционная коллегия:

К.К. Джаксылыкова (Семей), М.Ж. Еспенбетова (Семей),
Г.А. Жуаспаева (Семей), Р.Л. Иванова (Семей),
Л.К. Каражанова (Семей), З.А. Манамбаева (Семей),
Т.К. Раисов (Алматы), Н.Р. Рахметов (Алматы),
Т.Н. Хайбуллин (Семей), Н.К. Шаймарданов (Семей)

The ministry of healthcare
and social development
of the Republic of Kazakhstan

Publisher:
SEMEY STATE
MEDICAL UNIVERSITY

Established in 1999

Journal is registered in Ministry of Culture, information and social consensus of the Republic of Kazakhstan on 03 august 2009. Registration certificate of mass media № 10270-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)

Subscription index in catalogue
of "Kazpost" 74611
Open price.

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

e-mail: selnura@mail.ru

**Address of editor office and
publisher:**

071400, Semey, Abay st. 103,
Tel. (7222) 56-42-09 (in1054)
Fax: (7222) 56-97-55

Publishing editor:
E.F. Sapargaliyeva

Translators:
S.A. Zhaukenova,
N.A. Shumskiy

Reprint of text without journal permission
is forbidden.

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

Printed by printing office of Semey
State medical university

Signed in press on 30 of June, 2015

Format 60x90/8. Digital printing.
Circulation 500 copies, ord. 120

ISSN 2410 - 4280

SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

3, 2015

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

Chief editor:

Doctor of medical science, professor
T. K. Rakhypbekov

Deputy Editor in Chief:

Candidate of medical science
A. A. Dyussupov

Editorial board:

A.A. Akanov (Kazakhstan), R. Andersson (Sweden),
Z.A. Arzykulov (Kazakhstan), S. Vitcraft (USA),
A.M. Grijbovski (Norway, Russia), P. Gupta (India),
K. Downing (Hong Kong), Z.S. Zhumadilov (Kazakhstan),
A. Zel (Hungary), T. Ikeda (Japan), A. Kalinichenko (Russia),
M.K. Kulzhanov (Kazakhstan), I. Lampl (Israel),
C. Land (USA), V. Lesovoi (Ukraine), R. Letfullin (USA),
A. Mark (Great Britain), Y. Meszaros (Hungary),
M. Mittelman (Israel), K. Peltser (South Africa),
S. Saimon (USA), Y. Slezak (Slovakia),
N. Takamura (Japan), M.K. Teleuov (Kazakhstan),
M. Hoshi (Japan), A. Tsyb (Russia),
T.Sh. Sharmanov (Kazakhstan), S. Yamashita (Japan)

Editorial staff:

K.K. Dzhaksalykova (Semey), M.Zh. Espenbetova (Semey),
G.A. Zhuaspaeva (Semey), R.L. Ivanova (Semey),
L.K. Karazhanova (Semey), Z.A. Manambaeva (Semey),
T.K. Raisov (Almaty), N.R. Rakhmetov (Almaty),
N.K. Shaimardanov (Semey), T.N. Khaibullin (Semey)

Қазақстан Республикасы
денсаулық сақтау
және әлеуметтік даму
министрлігі

Құрылтайшы:
Семей қаласының Мемлекеттік
медицина университеті

1999 негізі салынды

Журнал Қазақстан Республикасының мәдениет, ақпарат және қоғамдық келісім Министрлігінде 2009 ж. 03 тамызында тіркелген. Бұқаралық ақпараттық құралдарды тіркеу туралы куәлігі № 10270-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.)

Каталогтағы жазылу индексі
«Казпочта» 74611
Бағасы еркін

Сайт <http://journal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Баспаның және баспагердің
мекен-жайы:

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

Баспа редакторы:
Э.Ф. Сапарғалиева

Аудармашылар:
С.А. Жаукенова,
Н.А. Шумский

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

Семей қаласының Мемлекеттік медицина университетінің баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 30.06.15.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.
Шартты-баспа парағы 15,3
Таралуы 500 дана. Зак.120

ISSN 2410 - 4280

ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ

РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ
ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

3, 2015

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

Бас редактор:

медицина ғылымдарының докторы, профессор
Т.К. Рахыпбеков

Бас редактордың орынбасары:

медицина ғылымдарының кандидаты
А.А. Дюсупов

Редакциялық кеңес:

А. А. Аканов (Қазақстан), Р. Андерссон (Швеция),
Ж. А. Арзыкулов (Қазақстан), С. Виткрафт (США),
А. М. Гржибовский (Норвегия, Россия), П. Гупта (Үндістан),
К. Даунинг (Гонконг), Ж. Ш. Жумадилов (Қазақстан),
А. Зел (Венгрия), Т. Икеда (Жапония),
А. Калиниченко (Ресей), М.К. Кульжанов (Қазақстан),
И. Лампл (Израиль), Ч. Ланд (АҚШ),
В. Лесовой (Украина), Р. Летфуллин (АҚШ),
А. Марк (Ұлыбритания), Ю. Месарош (Венгрия),
М. Миттельман (Израиль), К. Пельтцер (Солтүстік Африка),
С. Саймон (АҚШ), Я. Слезак (Словакия),
Н. Такамура (Жапония), М.К. Телеуов (Қазақстан),
М. Хоши (Жапония), А. Цыб (Ресей),
Т.Ш. Шарманов (Қазақстан), С. Ямашита (Жапония)

Редакциялық алқа:

К.К. Джаксалыкова (Семей), М.Ж. Еспенбетова (Семей),
Г.А. Жуаспаева (Семей), Р.Л. Иванова (Семей),
Л.К. Каражанова (Семей), З.А. Манамбаева (Семей),
Т.К. Раисов (Алматы), Н.Р. Рахметов (Алматы),
Т.Н. Хайбуллин (Семей), Н.К. Шаймарданов (Семей)

Содержание

Методология научных исследований

А.М. Гржибовский, С.В. Иванов 5-16
Когортные исследования в здравоохранении

Обзор литературы

Г.Б. Бапаева, К.Б. Джаманаева, Т.К. Чувакова, С.Н. Кулбаева 17-28

Преждевременный дородовой разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности: обзор литературы

А.А. Аканова 29-36
The role of PARK genes family in Parkinson disease

Т.А. Адылханов, А.А. Абильтаева, А.С. Байсалбаева 37-46

Возможности современной ядерной и лучевой диагностики метастатического рака молочной железы: обзор литературы

А.Ж. Абылгазимова, Т.Х. Рымбаева, М.Р. Мадиева, А.Ж. Байбусинова 47-56

Балалардағы дәнекер тіннің дисплазия мәселелерінің ерекшеліктері: әдебиеттерді шолу

Оригинальные исследования

М.Р. Madiyeva, N.Zh. Chaizhunossova, A.Zh. Saimova, A.Zh. Abylgazinova 57-63

Comprehensive chromosomal aberration test in the population of Semey region of Kazakhstan

Л.М. Пасиешвили, К.И. Терешкин 64-69

Гормональная активность жировой ткани у больных остеоартрозом и ожирением

И.В. Янишен 70-79

Клиническое изучение жевательного давления на этапах ортопедического лечения съёмными протезами

М.А. Сухоруков, Ж.Д. Брыжахина 80-88

Взаимосвязь курения и патологии полости рта и зубо-челюстной системы в Восточном Казахстане

А.К. Бердалинова, Т.Ж. Умбетов, Ж.Е. Комекбай 89-97

Морфология печени при хронической интоксикации организма тетраборатом натрия

Ж.А. Даулеткалиева, Д.Б. Кулов, Минг Юнг Хо 98-104

Еңбекке қабілетті азаматтар мен медициналық қызметкерлер тарапынан халықтың өз денсаулығына жауапкершілік дәрежесін бағалау

Н.К. Отарбаев, Н.Б. Табынбаев, К.П. Ошакбаев, Л.Т. Укбенова 105-112

Анализ научной деятельности Национального медицинского холдинга за 2011-2014 годы: состояние, проблемы и перспективы

Table Of Contents

Research methodology

A.M. Grjibovski, S.V. Ivanov
Cohort studies in health sciences

Reviews

G.B. Bapayeva, K.B. Dzhamanaeva, T.K. Chuvakova, S.N. Kulbayeva
Preterm premature rupture of membranes: literature review

A.A. Akanova
Роль семейства ПАРК-генов в болезни Паркинсона

T.A. Adylhanov, A.A. Abiltaeva, A.S. Baysalbaeva
Possibilities of modern nuclear and radiation diagnosis in metastatic breast cancer: literature review

A.Zh. Abylgazinova, T.H. Rymbaeva, M.R. Madiyeva, A.Zh. Baibusinova
Modern problems of connective tissue dysplasia in children: literature review

Original articles

М.Р. Мадиева, Н.Ж. Чайжунусова, А.Ж. Саимова, А.Ж. Абылгазимова
Комплексный цитогенетический анализ хромосомных нарушений у населения Семейского региона Казахстана

L.M. Pasiyeshvili, K.I. Tereshkin
Hormonally active fat tissue in patients with osteoarthritis and obesity

I.V. Yanishen
Clinical research of chewing pressure on stages of orthopedic treatment by removable dentures

M.A. Sukhorukov, Zh.D. Bryzhakhina
Interaction of smoking and oral pathology and teeth-jaw system diseases in East Kazakhstan area

A.K. Berdalinaeva, T.Zh. Umbetov, Zh.E. Komekbai
Morphology of the in chronic intoxication of the organism with sodium tetraborate

Zh.A. Dauletkaliyeva, D.B. Kulov, Ming Jung Ho
Assessment of the degree of responsibility of citizens for their own health from the perspective of people of working age and health care professionals

N.K. Otarbayev, N.B. Tabynbayev, K.P. Oshakbayev, L.T. Ukbenova
Analysis of scientific activity of the National medical holding in 2011-2014: state, problems and prospects

УДК 614.2 + 303.4

КОГОРТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

А. М. Гржибовский¹⁻³, С. В. Иванов⁴

¹ Национальный Институт Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия;

² Международная школа общественного здоровья, Северный Государственный Медицинский Университет, г. Архангельск, Россия;

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

⁴ Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия.

В настоящей работе представлены основные принципы планирования, проведения и статистической обработки данных когортных исследований в здравоохранении. Приведены практические примеры расчета размера выборки и оценки связи между факторами риска с помощью онлайн-калькуляторов и пакета для обработки эпидемиологических данных Epi Info. Авторы представляют практические примеры использования когортных исследований в литературе, а также достоинства и недостатки данного типа исследований. Настоящая статья призвана дать общие сведения о когортных исследованиях, и не заменяет прочтения специализированной литературы по клинической эпидемиологии.

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

COHORT STUDIES IN HEALTH SCIENCES

A. M. Grjibovski¹⁻³, S. V. Ivanov⁴

¹ Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway;

² International School of Public Health, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

³ International Kazakh – Turkish University, Turkestan, Kazakhstan;

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia.

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

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

ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУДАҒЫ КӨЛДЕНЕҢ КОГОРТТЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕР

А. М. Гржибовский¹⁻³, С. В. Иванов⁴

¹ Қоғамдық Денсаулық сақтау Ұлттық Институты, Осло қ., Норвегия;

² Қоғамдық денсаулық Халықаралық мектебі, Солтүстік Мемлекеттік Медициналық Университеті, Архангельск қ., Ресей;

³ Х.А. Ясави ат. Халықаралық Қазақ – Түрік Университеті, Туркестан, Қазақстан;

⁴ И. И. Мечников атынд. Солтүстік – Батыс мемлекеттік медициналық университеті, Санкт-Петербург қ., Ресей.

Осы жұмыста денсаулық сақтаудағы көлденең когорттық жоспарлау, өткізу және статистикалық өңдеудің негізгі принциптері көрсетілген. Epi Info эпидемиологиялық мәліметтерді

өңдеу үшін онлайн-калькуляторлар мен пакет көмегімен қауіп факторлары арасындағы байланысты таңдау және бағалау мөлшері есебінің практикалық мысалдары келтірілген. Авторлар әдебиеттегі көлденең зерттеулерді пайдаланудың практикалық мысалдарын, сол сияқты осы зерттеу түрлері қасиеттері мен жетіспеушіліктерін келтіреді. Осы мақала көлденең зерттеулер туралы жалпы мәліметтер беруге бейімделген, және клиникалық эпидемиология бойынша мамандандырылған әдебиетті оқуды ауыстырмайды.

Негізгі сөздер: зерттеулерді жоспарлау принциптері, когорттық, статистикалық өңдеу, эпидемиология, зерттеу дизайны.

Библиографическая ссылка:

Гржибовский А. М., Иванов С. В. Когортные исследования в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 3. С. 5-16.

Grijbovski A. M., Ivanov S. V. Cohort studies in health sciences. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 3, pp. 5-16.

Гржибовский А. М., Иванов С. В. Денсаулық сақтаудағы когорттық зерттеулер // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 3. Б. 5-16.

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

Когортные исследования в научной и врачебной практике.

Когортные исследования относятся к категории обсервационных исследований, то есть исследователь собирает данные путем наблюдения событий в их естественном течении [12, 2, 3]. Когортные исследования также относятся к категории аналитических, то есть используются для выяснения причин, лежащих в основе изучаемого явления [3].

Слово «когорта» (лат. *cohors*, букв. «огороженное место») пришло к нам из Древнего Рима и в первичном понимании служило названием одного из тактических подразделений римской армии, структурную часть легиона, объединенную боевым строем и дисциплиной. В клинической эпидемиологии под когортой понимают группу лиц, изначально объединенную каким-либо общим признаком и наблюдаемую в течение определенного периода времени. Целью наблюдения когорты является отслеживание интересующих исследователя событий (например, развития заболеваний), которые появляются у включенных в когорту лиц с течением времени. Продолжительность наблюдения когорты значительно варьирует в зависимости от изучаемого заболевания, и может составлять как дни, так и годы и десятилетия. Таким образом, когортные исследования позволяют оценить частоту

возникновения новых случаев заболевания в изучаемой генеральной совокупности (популяции). Основной областью применения когортных исследований является поиск причин и этиологических факторов заболеваний, а также прогностических факторов для исходов заболеваний. При этом направленный поиск причин развития заболеваний связан с тем, что именно в когортных исследованиях, в отличие от рассмотренных ранее поперечных (одномоментных) исследований, действие фактора риска и развитие заболевания четко разграничены по времени. Сначала действует фактор риска, и только потом развивается заболевание, то есть на момент начала исследования ни один из его участников не имеет изучаемого патологического состояния [12, 10, 3, 9].

В классическом когортном исследовании из генеральной совокупности (популяции) отбирают группу лиц (когорту), которую наблюдают в течение определенного времени. Часть когорты имеет изучаемый фактор риска, а часть – не имеет. С течением времени регистрируют появление новых случаев заболевания. Существуют также и сплошные когортные исследования, в ходе которых в когорту включают всех лиц из наблюдаемой популяции. Но обязательным условием по-прежнему является отсутствие изучаемого заболевания у всех включенных в когорту лиц на момент начала наблюдения [12, 10, 3, 9].

Основным показателем, который исследователь получает в результате завершеного когортного исследования, является частота новых случаев появления

заболевания в изучаемой группе (в более общем представлении – incidence, инцидентность, заболеваемость), которая

рассчитывается для когорты следующим образом:

$$\text{Частота новых случаев заболевания в когорте} = \frac{\text{Число лиц в когорте, у которых в течение определенного времени развилось заболевание}}{\text{Численность когорты (при условии, что исходно данное заболевание в когорте не встречалось)}}$$

Частоту новых случаев для когорты также можно назвать риском развития заболевания в когорте (при условии, что когорта является закрытой, то есть за период наблюдения в когорту не включались новые лица).

Собой результат измерения частоты возникновения новых случаев заболевания в популяции риска, то есть среди тех лиц, у которых существует вероятность развития данного заболевания [12, 10]:

В более общем, популяционном представлении, инцидентность представляет

$$\text{Инцидентность (заболеваемость)} = \frac{\text{Число впервые выявленных случаев заболевания в популяции за год}}{\text{Среднегодовая численность популяции}} \times 10\,000$$

В качестве примера популяционной инцидентности можно продемонстрировать инцидентность (заболеваемость) гриппом населения г. Москва, которая в 2002 году составила 1075 новых случаев гриппа на 100 000 населения города. Эта же цифра, только выраженная в процентах (1075 / 100000 = 1,07%), показывает долю впервые заболевших гриппом в г. Москва в 2002 г. и, одновременно, показывает риск заболеть для каждого жителя города в 2002 г.

В клинической и научной практике показатели инцидентности используются для отслеживания динамики заболеваемости в популяции (эпидемиологический надзор) и для проведения аналитических исследований с целью выявления причин заболеваний.

Когортные исследования требуют выделения понятия «популяции риска» – группы индивидуумов, включаемых в исследование свободными от изучаемого исхода (заболевания), но имеющие возможность его приобретения в течение периода наблюдения. С популяцией риска связано понятие общего периода риска – общего количества времени, проведенного всеми индивидуумами популяции риска свободными от изучаемого исхода и наблюдаемыми в целях исследования (измеряется в единицах «человек-время»).

Так как когортное исследование обычно продолжается в течение некоторого времени, можно также рассчитывать кумулятивную инцидентность («накопленную» частоту новых случаев) за период наблюдения, значение которой рассчитывается как отношение количества случаев заболевания, возникших («накопившихся») за определенный период времени, к численности когорты на момент начала наблюдения). Кумулятивная инцидентность (cumulative incidence) показывает риск появления новых случаев заболевания в популяции за изучаемый промежуток времени.

Показатель инцидентности позволяет прогнозировать вероятность развития заболевания у лиц, находящихся в тех же условиях и подверженных тем же факторам риска, что и наблюдаемая когорта.

Наряду с инцидентностью и кумулятивной инцидентностью, одним из наиболее информативных показателей является плотность инцидентности (incidence density). Данный показатель позволяет соизмерить вклад каждого из наблюдаемых лиц и срок его наблюдения с учетом суммарного времени экспозиции факторов риска, добавленного всеми членами популяции риска. Плотность инцидентности рассчитывается по формуле:

$$\text{Плотность инцидентности} = \frac{\text{Число впервые выявленных случаев заболевания за определенный период времени}}{\text{Суммарное количество человеко-лет риска за определенный период времени}}$$

При клинической интерпретации плотности инцидентности следует учитывать следующий факт: если пациенты, наблюдаемые в течение длительного времени, сильно отличаются от тех пациентов, которые наблюдались короткое время, данный показатель может оказаться неточным («смещенным»).

Помимо вероятности возникновения заболеваний в популяции, когортные исследования позволяют также определить вероятность развития определенных исходов заболеваний, таких как наступление инвалидности, летального исхода или выздоровления. В этом случае когорта состоит не из здоровых лиц, а из пациентов с определенным заболеванием, которых наблюдают до момента наступления определенного исхода [12, 10].

Когортные исследования могут быть проспективными, когда когорта наблюдается с момента начала исследования и наблюдение продолжается в дальнейшем, и ретроспективными (историческими), когда исследователь по архивным и прочим документам анализирует группы в прошлом вплоть до настоящего времени (момента начала исследования). Существенным недостатком ретроспективных когортных исследований является то, что данные собираются на основании архивной медицинской документации (историй болезни, амбулаторных карт и др.), которые изначально не были адаптированы для данного исследования, и, как правило, не отражают в полном объеме важную для исследователя информацию о действии фактора риска, его интенсивности, сопутствующих факторах и т.д.

Одним из наиболее известных примеров когортного исследования является Фрамингемское исследование, целью которого было оценить влияние различных факторов на развитие ишемической болезни сердца (ИБС). Данное когортное исследование было начато в 1949 г. и продолжалось в течение 30 лет. В когорту вошли около 5 000 лиц, проживающих в небольшом городе недалеко от г. Бостона (США). В результате исследования была выявлена причинно-следственная связь между развитием ИБС и артериальной гипертонией, высоким уровнем холестерина, курением и рядом других факторов [15].

Другое известное проспективное когортное исследование было проведено в Великобритании в 60-70-е гг. XX века [16, 17]. Исследование включало 40 тыс. врачей, которых разделили на 4 группы: некурящие, курящие мало, курящие умеренно и курящие много. Исходами в данном исследовании считали общую смертность (то есть смерть от любой причины) и смертность в результате определенных заболеваний. Результаты исследования, опубликованные в 1964 году, впервые продемонстрировали существенное увеличение смертности курильщиков как от рака легкого, так и от других причин, а также дозозависимый неблагоприятный эффект курения. Неудивительно, что за эту уникальную научную работу, имеющую колоссальное практическое значение для общественного здравоохранения, королева Англии присвоила исследователям рыцарское звание.

Методология проведения когортных исследований

Дизайн классического проспективного когортного исследования представлен на рисунке 1.

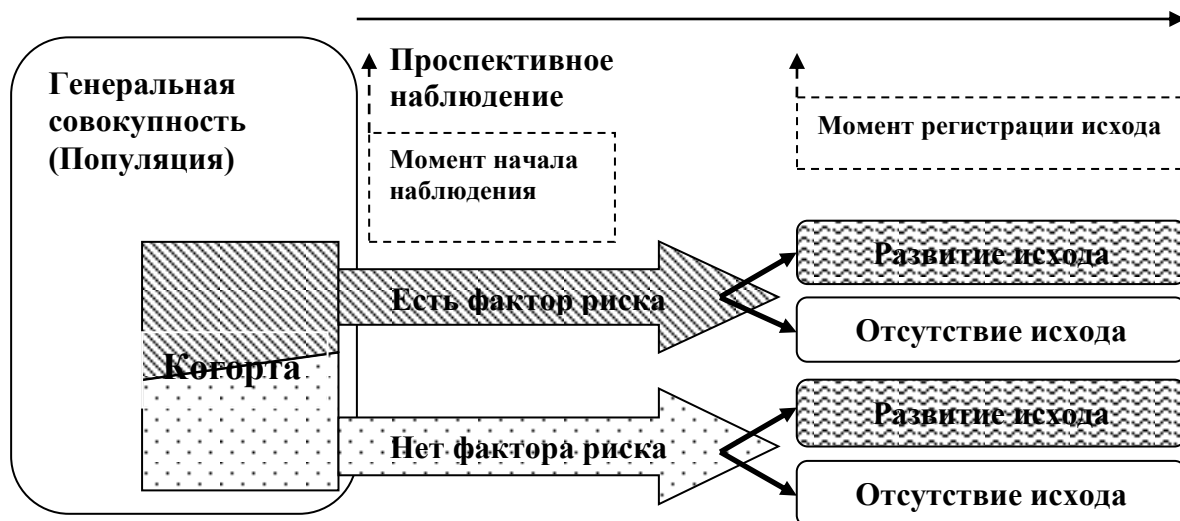


Рис. 1. Дизайн проспективного когортного исследования.

Как и любое аналитическое исследование, когортное исследование предполагает разделение наблюдаемой когорты на группы. Затем сравнивается частота развития заболевания (или иного исхода) у группы лиц, подверженных действию факторов риска («экспонированная» группа), с частотой развития заболеваний у группы лиц, которые не испытывают влияния изучаемого фактора («неэкспонированная» группа), причем обе данные группы вместе составляют наблюдаемую когорту. В основную группу должны входить здоровые лица, на которых воздействовал фактор риска, а в контрольную группу – здоровые лица, на которых данный фактор не воздействовал.

Так как в когортных исследованиях изучается влияние факторов риска на развитие заболеваний, необходима количественная оценка воздействия (эффекта) данного фактора. Для этого используются следующие основные параметры [12, 10, 9]:

1. Относительный риск (relative risk – RR). Данный показатель рассчитывается как отношение риска развития заболевания в «экспонированной» группе к риску развития заболевания в «неэкспонированной группе». Относительный риск демонстрирует, во сколько раз действие фактора риска увеличивает вероятность развития заболевания. Значение отношения рисков, равное 1, говорит о том, что фактор риска не оказывает влияния на развитие заболевания. Если относительный риск больше 1, то можно сделать вывод о том, что действие изучаемого фактора увеличивает риск развития заболевания, и чем больше значение относительного риска, тем выше вероятность его развития. Если относительный риск меньше 1, то фактор, наоборот, снижает вероятность развития заболевания. Следует различать относительный риск и отношение шансов (odds ratio – OR), которое достаточно часто выступает мерой эффекта в эпидемиологических исследованиях. В отличие от относительного риска, отношение шансов показывает, во сколько раз шансы наступления исхода при наличии изучаемого фактора выше шансов исхода при отсутствии данного фактора. Отношение шансов используется как главная мера эффекта воздействия фактора в исследованиях типа «случай-контроль», о которых мы тоже расскажем на страницах журнала.

2. Отношение плотностей инцидентности (incidence rate ratio). Данный показатель рассчитывается как отношение плотности инцидентности в «экспонированной» группе к плотности инцидентности в «неэкспонированной».

3. Добавочный риск (attributable risk – AR), который рассчитывается как разница между вероятностью развития заболевания в «экспонированной» и «неэкспонированной» группе. Данный показатель демонстрирует, какую заболеваемость создает действие данного фактора риска.

4. Доля добавочного риска (attributable risk fraction – AR%). Представляет собой добавочный риск в процентном виде.

5. Разница плотностей инцидентности (rate difference), которая рассчитывается как разница между плотностью инцидентности в «экспонированной» и «неэкспонированной» группе. По аналогии с добавочным риском, данный показатель демонстрирует, какую плотность инцидентности создает действие данного фактора риска.

Более подробно с вышеперечисленными мерами эффекта можно ознакомиться в различных руководствах по клинической эпидемиологии [12, 10].

Для использования данных показателей в отношении всей популяции можно рассчитать добавочный популяционный риск, который рассчитывается как произведение добавочного риска на распространенность фактора риска в популяции (позволяет оценить заболеваемость в популяции, связанную с распространением фактора риска), и добавочную долю популяционного риска, которая рассчитывается как отношение добавочного популяционного риска и общей заболеваемости в популяции.

Как и любое эпидемиологическое исследование, когортное исследование имеет свои преимущества и недостатки, которые следует учитывать еще на этапе планирования и определения дизайна будущей научно-исследовательской работы, чтобы избежать в дальнейшем проблем с анализом и интерпретацией данных [12, 10].

Преимущества когортных исследований:

1. Возможность непосредственной оценки заболеваемости и относительного риска как показателя силы связи между фактором риска и заболеванием.

2. Четкая временная последовательность причины и следствия: развитие заболевания следует за воздействием фактора риска.

3. Возможность прогнозирования течения заболеваний (прогноз наступления инвалидности, летального исхода и проч.).

4. Возможность изучения редких факторов риска.

5. Относительно низкая вероятность систематической ошибки, поскольку заболевание на момент начала исследования в наблюдаемой когорте отсутствует.

Недостатки когортных исследований:

1. Большие затраты финансовых и прочих ресурсов на проведение длительного проспективного наблюдения.

2. Неизбежное уменьшение размера когорты с течением времени вследствие миграции, отказов от участия в исследовании, потери связи с субъектами и прочих причин, что может приводить к нехватке данных и, соответственно, снижать статистическую мощность исследования.

3. Невозможность изучения редких заболеваний, так как в этом случае потребуется слишком большие размеры когорты и длительный период наблюдения.

4. Возможность «смещения» результатов исследования, так как помимо изучаемого фактора, на заболеваемость могут действовать и другие изначально скрытые вмешивающиеся факторы (confounding factors), которые могут маскировать имеющиеся различия или создавать видимость различий там, где их нет. Стратегии устранения вмешивающихся факторов и систематических ошибок описаны в литературе по эпидемиологии [1, 3].

5. Результаты проспективных исследований могут долго оставаться неизвестными (на тот период, в течение которого длится наблюдение за когортой).

Алгоритм проведения и анализа результатов поперечного исследования

Для создания у начинающего исследователя представлений о непосредственном проведении данного вида исследований, рассмотрим гипотетическое когортное исследование, направленное на оценку заболеваемости артериальной гипертензией у мужчин и выявление связи между развитием артериальной гипертензии и курением. Гипотезой исследования является

предположение о том, что курение увеличивает риск развития артериальной гипертензии у мужчин как минимум в 1,5 раза.

На начальном этапе планирования работы необходимо определить размер когорты, то есть количество человек, которые будут включены в исследование. Именно корректный расчет размера когорты позволит правильно оценить требуемые для проведения исследования ресурсы: следует учесть, что когортные исследования могут длиться годами, и каждый дополнительный участник исследования увеличивает финансовые, трудовые и прочие затраты на проведение исследования [12]. Часто на этапе расчета размеров выборки выясняется, что работа не может быть выполнена с использованием имеющихся у исследователя ресурсов и в запланированный срок: например, в тех случаях, когда для обнаружения действия фактора риска потребуется наблюдать сотни тысяч человек в течение многих лет или в случае изучения редких заболеваний.

Таким образом, именно достаточный размер когорты позволяет с заданной степенью вероятности обнаружить клинически важное и статистически значимое влияние фактора риска, если оно действительно существует [1, 4, 8, 11].

Для расчета размера когорты используются различные пакеты статистических программ. Воспользуемся для данного примера бесплатной программой «Epi Info™» (официальный сайт <http://www.cdc.gov/epiinfo/>). Установив программу, необходимо войти в раздел «StatCalc» - «Sample Size and Power» - «Cohort or cross-sectional» (рисунок 2).

Данный калькулятор требует ввода следующих данных:

– Доверительный интервал («Two-sided confidence level»): указываем стандартное для биомедицинских исследований значение, равное 95%.

– Мощность исследования («Power»): для биомедицинских исследований данный показатель, как правило, составляет 80%.

– Соотношение размеров «неэкспонированной» и «экспонированной» групп в когорте «Ratio: Unexposed: Exposed». Из общедоступных статистических данных известно, что курят во многих республиках бывшего СССР около 60% мужчин. Таким образом, мы можем ожидать, что фактор

риска будет воздействовать на 60% численности популяции, а остальные 40% наблюдаемых лиц не будут подвержены влиянию фактора риска, поэтому в данном разделе для когорты можно указать значение, равное $40\%/60\%=0,67$. Впрочем, чаще исследователи используют отношение 1 к 1.

– Частота исходов в «неэкспонированной» группе («% outcome in unexposed group»): ожидаемая частота исходов в группе, не подверженной действию фактора риска,

оценивается на основании данных литературы и результатов эпидемиологических исследований. В данном случае укажем, что частота развития артериальной гипертензии в «неэкспонированной» (некурящей) группе составит 20%.

– Отношение рисков («Risk Ratio»): в данном исследовании мы ожидаем выявить увеличение вероятности развития артериальной гипертензии у курящих в 1,5 раза по сравнению с некурящими лицами.

Unmatched Cohort and Cross-Sectional Studies (Exposed and Nonexposed)

Two-sided confidence level:

Power: %

Ratio (Unexposed : Exposed):

% outcome in unexposed group: %

Risk ratio:

Odds ratio:

% outcome in exposed group: %

	Kelsey	Fleiss	Fleiss w/ CC
Exposed	377	369	394
Unexposed	253	248	264
Total	630	617	658

Рис. 2. Расчет размера когорты в программе «Epi Info™»

Ввода представленных данных достаточно для того, чтобы программа сама рассчитала остальные показатели. Размер «экспонированной» и «неэкспонированной» выборки программа рассчитывает по трем формулам – Kelsey J.L., Fleiss и Fleiss с поправкой на непрерывность.

Воспользуемся результатами расчета по методу Kelsey J.L. [20], на основании которых в когорту потребуется включить 630 человек. Следует учесть так называемый «отклик» – долю наблюдаемых лиц, которые будут участвовать в исследовании до момента окончания периода наблюдения. В исследовательской практике выбывание наблюдаемых лиц из исследования вследствие переезда в другой город, отказа от

дальнейшего участия в исследовании и прочих причин, является обычным и достаточно распространенным явлением. Поэтому, если мы прогнозируем «отклик», равный 80%, потребуется увеличить выборку на 20%, и тогда окончательный размер когорты составит $630 \times 120\% \approx 760$ человек.

Допустим, что на момент окончания периода наблюдения за нашей когортой составил 650 человек, то есть «отклик» составил 86%. Результаты 5-летнего наблюдения за когортой представлены в четырехпольной таблице (таблица 1), которая является стандартным и удобным инструментом для анализа результатов эпидемиологических исследований [12, 10, 5, 14].

Таблица 1.

Частота новых случаев артериальной гипертензии у мужчин.

		Развитие артериальной гипертензии (исход)		
		Да	Нет	Всего
Курение (фактор)	Да	137	259	396
	Нет	43	211	254
	Всего	180	470	650

Для статистического анализа данных, представленных в таблице 1, снова воспользуемся программой «Epi Info™». Для этого необходимо войти в раздел «StatCalc» - «Tables (2 × 2 × n)». Как представлено на рисунке 3, заполняем формы согласно таблице 1. Программа рассчитывает значение критерия χ^2 , который в данном случае равен 24,12, и демонстрирует уровень статистической значимости, равный 0,0000009 («2 Tailed P»), или, как обычно указывается в

результатах статистической обработки, $p < 0,001$ [5, 14, 6]. Таким образом, выявлена статистически значимая связь между курением и развитием артериальной гипертензии.

В процессе интерпретации данных статистической обработки исследователь должен различать понятия статистической и клинической значимости, так как при больших размерах выборок даже незначительные и клинически неважные различия могут оказаться статистически значимыми.

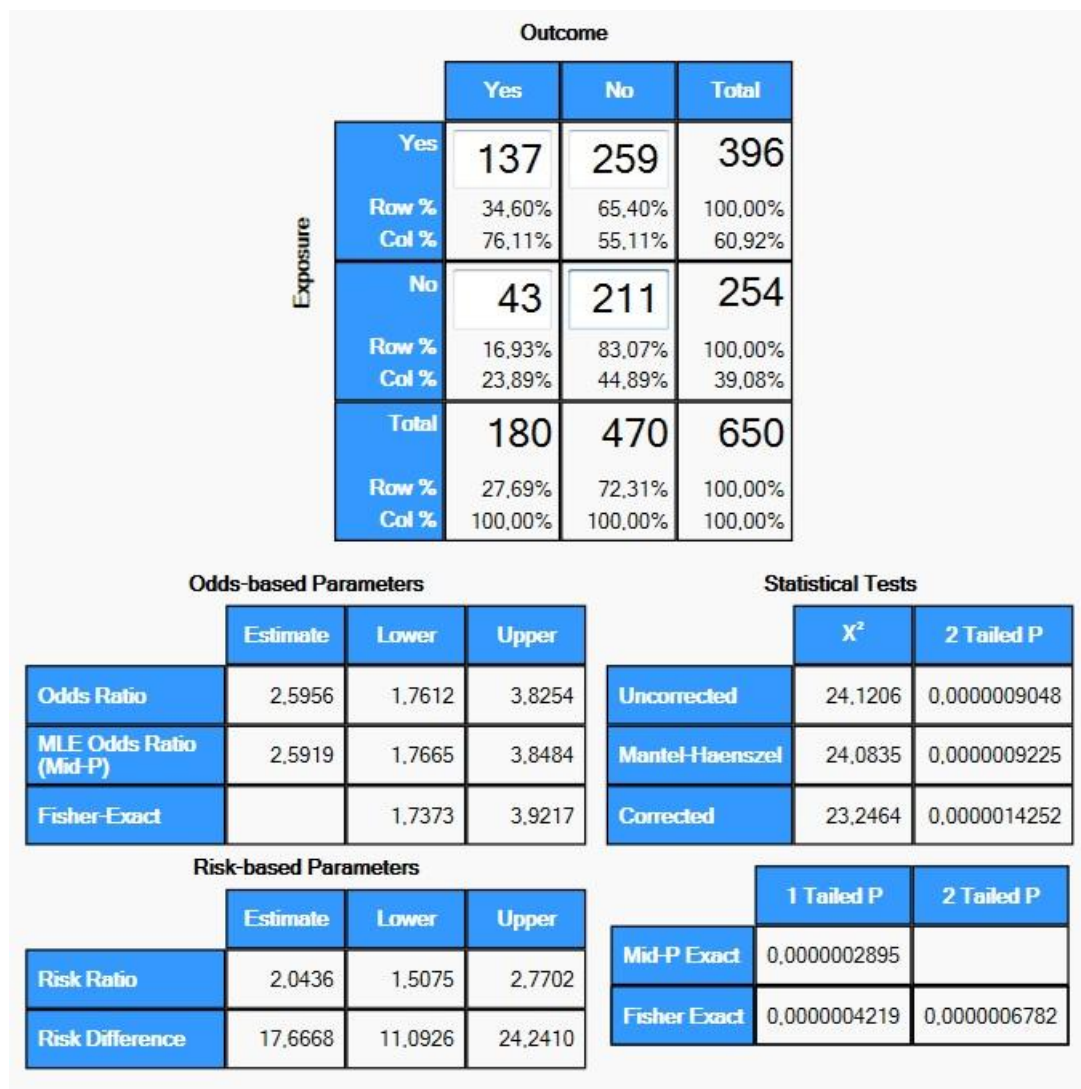


Рис. 3. Расчет критерия χ^2 и относительного риска в программе «Epi Info™».

Рассчитаем следующие показатели, которые позволяют оценить эффект изучаемого фактора:

1. Относительный риск, который рассчитывается как отношение риска развития заболевания в «экспонированной» группе к риску развития заболевания в «неэкспонированной» группе. $RR = 34,6\% / 16,9\% \approx 2,0$. Полученное значение относительного риска свидетельствует о том, что курение в 2 раза увеличивает вероятность (риск) развития артериальной гипертензии у мужчин. Программа «Epi Info™» также представляет значение относительного риска («Risk Ratio») и его 95% доверительный интервал (confidence interval – CI), нижняя и верхняя граница которого представлена в столбцах «Lower» и «Upper» соответственно. Подробная информация о доверительных интервалах и методах их расчета представлена в соответствующей литературе по биомедицинской статистике [7]. Таким образом, в результате проведенного когортного исследования обнаружено, что курение увеличивает риск развития артериальной гипертензии у мужчин в 2,0 раза (95% CI: 1,5-2,8).

2. Добавочный риск. Если кумулятивная инцидентность в «экспонированной» за данный период наблюдения составила 34,6%, а в «неэкспонированной» – 16,9%, то $AR = 34,6\% - 16,9\% = 17,7\%$, то есть 17,7% новых случаев артериальной гипертензии за изучаемый период в группе мужчин были обусловлены курением.

Примеры когортных исследований в литературе

Примером сплошного когортного исследования может служить исследование, проведенное в г. Северодвинск (Россия) и посвященное влиянию социо-демографических факторов, образа жизни беременных женщин на развитие спонтанных преждевременных родов. Результаты данного исследования были опубликованы в британском журнале Public Health в 2005 г. [19].

В описанной в данном исследовании методологии наглядно продемонстрирован неизбежный процесс уменьшения размера наблюдаемой когорты по сравнению с изначальным (рисунок 4).

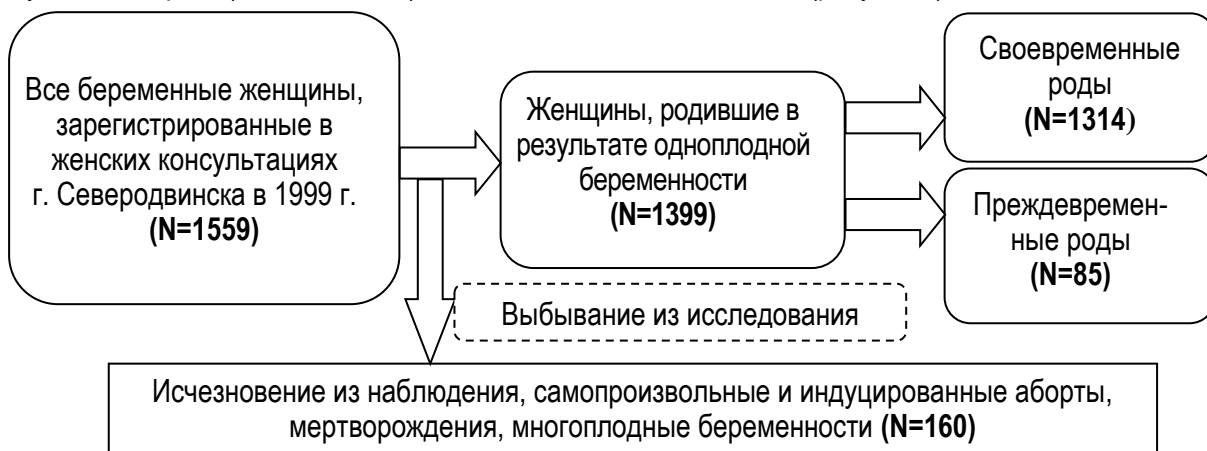


Рис. 4. Уменьшение размеров когорты в процессе наблюдения.

Подсчет разницы между изначальным (1599 человек) и окончательным размером когорты (1399 человек) показывает, что «отклик» в данном исследовании составил 90%.

По результатам данного исследования, преждевременные спонтанные роды наблюда-

лись у 5,6% женщин, составлявших наблюдаемую когорту.

Рассчитаем на основании представленных в публикации данных относительный риск наступления преждевременных родов у курящих и некурящих беременных женщин (таблица 2).

Таблица 2.

Курение и спонтанные преждевременные роды.

		Преждевременные роды		
		Да	Нет	Всего
Курение	Да	13	123	136
	Нет	36	638	674
	Всего	49	761	810

Рассчитанное с помощью программы «Epi Info™» значение критерия χ^2 , равное 3,54, не позволяет говорить о статистической значимости полученных результатов ($p=0,06$ при критическом уровне, равном 0,05), поэтому в данном случае формально мы не можем сделать вывод о связи между курением и риском возникновения преждевременных родов. Следует заметить, что программа демонстрирует значение относительного риска, равное 1,8, но рассчитанный 95% доверительный интервал (95% CI 0,98-3,28) для относительного риска включает значение 1,0, что не дает возможности отклонить нулевую гипотезу об отсутствии связи между фактором риска и исходом.

Примером ретроспективного (исторического) когортного исследования может служить научная работа, опубликованная в журнале *Patient Safety in Surgery* в 2014 году и посвященная поиску предикторов интраоперационной кровопотери в челюстно-лицевой хирургии [13]. В ходе исследования был проведен анализ медицинской документации 92 пациентов, которые были разделены на 4 группы в зависимости от объема хирургического вмешательства. Таким образом, операции различной степени травматичности в данном исследовании можно расценивать как факторы риска различной интенсивности, а значительную интраоперационную кровопотерю - исходом.

В результате исследования было обнаружено, что все четыре выделенные из когорты группы статистически не различаются по объему кровопотери, то есть объем операции не может служить определяющим фактором значительной интраоперационной кровопотери.

Примером другого ретроспективного когортного исследования, направленного на определение прогноза заболевания, может служить работа, опубликованная в журнале *BMC Infectious Diseases* в 2014 г. [21]. В данном исследовании проводился поиск предикторов смертности пациентов с сепсисом, вызванным *Acinetobacter spp.* В исследовании была проанализирована медицинская документация 131 пациента с сепсисом, вызванным *Acinetobacter spp.*, из которых 65 (49,6%) умерли. В результате изучения различных прогностических факторов было обнаружено, что несвоевременная антибактериальная терапия повышает риск смертности

пациентов с сепсисом, вызванным *Acinetobacter spp.* в 1,42 раза (95% CI 1,10-1,58).

Следующий пример – проспективное исследование, опубликованное в журнале *Environmental Health Perspectives* в 2014 году [18]. Целью данного исследования было оценить влияние долговременного воздействия кадмия на смертность от онкологических заболеваний. Наблюдаемую когорту составили американские индейцы из Аризоны, Оклахомы, Северной и Южной Дакоты, а срок наблюдения когорты составил 20 лет.

В результате исследования было обнаружено, что длительная экспозиция кадмия увеличивает риск смертности от онкологических заболеваний в 1,30 раза (95% CI 1,09-1,55), а смертность от рака легкого – в 2,27 раза (95% CI 1,58-3,27).

Когортные исследования являются мощным инструментом для изучения факторов риска многих заболеваний, однако их трудоемкость и значительная стоимость обусловили их редкое использование в странах СНГ. В следующем номере журнала мы познакомим читателей с исследованиями типа «случай-контроль», которые в русскоязычной научной литературе намного популярнее когортных исследований.

Литература:

1. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс. М. : Практическая медицина, 2007. 287 с.
2. Власов В. В. Эпидемиология : учебное пособие для вузов. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. 448 с.
3. Воробьев К. П. Формат современной журнальной публикации по результатам клинического исследования. Часть 3 // Укр. мед. часопис. 2008. №2. С. 150-160.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М. : Практика, 1998. 459 с.
5. Гржибовский А. М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) // Экология человека. 2008. №6. С. 58-68.
6. Гржибовский А. М. Выбор статистического критерия для проверки гипотез // Экология человека. 2008. №11. С. 48-57.
7. Гржибовский А. М. Доверительные интервалы для частот и долей // Экология человека. 2008. №5. С. 57-60.
8. Доннели-мл. Р. А. Статистика. М. : Астрель : АСТ, 2007. 367 с.

9. Зайцев В. М., Аликбаева Л. А. Медицинская статистика в амбулаторно-поликлинических учреждениях промышленных предприятий: учеб. пособие. СПб. : Изд-во СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2009. 416 с.

10. Зуева Л. П., Яфаев Р. Х. Эпидемиология : учебник. СПб : ООО «Издательство Фолиант», 2008. 752 с.

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

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

13. Al-Sebaei. Predictors of intra-operative blood loss and blood transfusion in orthognathic surgery: a retrospective cohort study in 92 patients // Patient Safety in Surgery. 2014. Vol. 8. P. 41.

14. Cleopas T. J. et al. Statistics Applied to Clinical Trials. 4th ed. Springer, 2009. 15

15. Dawber T. R. The Framingham Study. The epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge: M.A. Harvard University Press 1980; 45–56.

16. Doll R., Hill A. B. Risk factors in cancer pulmonary // Br. Med. J. 1964. Vol. 1. P. 1399-1410.

17. Flethcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction // Br. Med. J. 1977. Vol. 1. P. 1645–1648.

18. Garcia-Esquinas E. et al. Cadmium Exposure and Cancer Mortality in a Prospective Cohort: The Strong Heart Study // Environmental Health Perspectives. 2014. Vol. 4. P. 363-370.

19. Grijbovski A. M., Bygren L. O., Yngve A., Sjostrom M. Large social disparities in spontaneous preterm birth rates in transitional Russia // Public Health. 2005. Vol. 119, P. 77–86.

20. Kelsey J. L., Whittemore A. S., Evans A. S. et al. Methods in observational epidemiology. Oxford, Oxford University Press, 1996.

21. Shorr A. F., Zilberg M. D., Micek S. T., Koller M. H. Predictors of hospital mortality among septic ICU patients with Acinetobacter spp. bacteremia: a cohort study // BMC Infectious Diseases. 2014. Vol. 14. P. 572.

References:

1. Banerzhi A. *Meditsinskaya statistika ponyatnyim yazykom: vvodnyi kurs* [Introduction

to medical statistics]. M. : Prakticheskaya meditsina, 2007. P. 287. [in Russian]

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

3. Vorob'ev K. P. Format sovremennoi, zhurnal'noi publikatsii po rezultatam klinicheskogo issledovaniya. Chast 3. [The modern format of journal publications on the results of clinical studies. Part 3] // *Ukr. med. Chasopis* [Ukrainian medical journal]. 2008. No. 2. PP. 150-160. [in Ukraine]

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

5. Grijbovski A. M. Analiz nominal'nykh dannykh (nezavisimye nablyudeniya) [Analysis of nominal data] // *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008. No. 6. PP. 58-68. [in Russian]

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

7. Grijbovski A. M. Doveritel'nye intervaly dlya chastot i dolei [Confidence intervals for proportions] // *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008. No.5. PP. 57-60. [in Russian]

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

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

10. Zaitsev V. M., Alikbaeva L. A. *Meditsinskaya statistika v ambulatorno-poliklinicheskikh uchrezhdeniyakh promyshlennykh predpriyatii* [Medical statistics in the outpatient clinics of industrial enterprises: textbook]. SPb. : Izd-vo SPbGMA im. I.I. Mechnikova, 2009. P. 416 [in Russian]

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

12. Fletcher R. et al. *Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noi meditsiny* [Clinical epidemiology. Basics of the evidence-based medicine] / R. Fletcher, C. Fletcher, E. Vagner. M.: Media Sphere, 1998. 352 p. [in Russian]

13. Al-Sebaei. Predictors of intra-operative blood loss and blood transfusion in orthognathic surgery: a retrospective cohort study in 92 patients. *Patient Safety in Surgery*. 2014. Vol. 8. P. 41.
14. Cleopas T. J. et al. Statistics Applied to Clinical Trials. 4th ed. Springer, 2009.
15. Dawber T. R. The Framingham Study. The epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge: M.A. Harvard University Press. 1980; 45–56.
16. Doll R., Hill A. B. Risk factors in cancer pulmonary. *Br. Med. J.* 1964. Vol. 1. P. 1399-1410.
17. Flethcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br. Med. J.* 1977. Vol. 1. P. 1645–1648.
18. Garcia-Esquinas E. et al. Cadmium Exposure and Cancer Mortality in a Prospective Cohort: The Strong Heart Study. *Environmental Health Perspectives*. 2014. Vol. 4. P. 363-370.
19. Grijbovski A. M., Bygren L. O., Yngve A., Sjostrom M. Large social disparities in spontaneous preterm birth rates in transitional Russia. *Public Health*. 2005. Vol. 119, P. 77–86.
20. Kelsey J. L., Whittemore A. S., Evans A. S. et al. Methods in observational epidemiology. Oxford, *Oxford University Press*, 1996.
21. Shorr A. F., Zilberg M. D., Micek S. T., Koller M.H. Predictors of hospital mortality among septic ICU patients with *Acinetobacter* spp. bacteremia: a cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2014. Vol. 14. P. 572.

Контактная информация:

Гржибовский Андрей Мечиславович – доктор медицины, магистр международного общественного здравоохранения, Старший советник Национального Института Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия; Директор Архангельской международной школы общественного здоровья, г. Архангельск, Россия; Профессор Международного Казахско-Турецкого Университета им. Х.А. Ясяви, г, Туркестан, Казахстан.

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

E-mail: Andrej.Grijbovski@gmail.com

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

УДК 618.211:618.382

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЙ ДОРОДОВЫЙ РАЗРЫВ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Г. Б. Бапаева¹, К. Б. Джаманаева¹, Т. К. Чувакова¹, С. Н. Кулбаева²

¹ Национальный научный центр материнства и детства, г. Астана, Казахстан;

² Южно-казахстанская государственная фармацевтическая академия,
г. Шымкент, Казахстан

В данной статье представлены данные по современному состоянию проблемы преждевременного дородового разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности, частоте данной патологии, ее причинах, методах диагностики и исходах для плода и новорожденного, современные подходы ведения беременности при данной патологии. Основная масса публикаций была проиндексирована в базах данных PubMed, Medline, e-Library, Google Scholar. Глубина поиска составила 30 лет.

Ключевые слова: преждевременный дородовый разрыв плодных оболочек, недоношенная беременность, перинатальные исходы.

PRETERM PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES: LITERATURE REVIEW

G. B. Bapayeva¹, K. B. Dzhamanaeva¹, T. K. Chuvakova¹, S. N. Kulbayeva²

¹National Research Center for Maternal and Child, Astana, Kazakhstan;

²South-Kazakhstan state pharmaceutical academy, Shymkent, Kazakhstan²

This article gives an information about the current state of the problem of preterm premature rupture of membranes, the frequency, main causes and methods of diagnostics of this pathology, perinatal outcomes and modern management during pregnancy. The bulk of publications were indexed in the databases PubMed, Medline, e-Library, Google Scholar. Search depth was more than 30 years.

Keywords: premature rupture of membranes, preterm pregnancy, perinatal outcomes.

МЕРЗІМІНЕ ЖЕТПЕГЕН ЖҮКТІЛІКТЕ БОСАНҒАНҒА ДЕЙІНГІ МЕРЗІМІНЕН ҰРЫҚ ҚАБЫҒЫНЫҢ ЖАРЫЛУЫ: ӘДЕБИ ШОЛУ

Г.Б. Бапаева, К. Б. Джаманаева, Т. К. Чувакова, С. Н. Кулбаева

Ана мен бала ұлттық ғылыми орталығы, Астана қ-сы, Қазақстан¹

Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы,
Шымкент қ-сы, Қазақстан²

Осы мақалада мерзіміне жетпеген жүктілікте босанғанға дейінгі мерзімінен бұрын ұрық қабығының жарылуының қазіргі кездегі жағдайы, осы патологияның жиілігі, оның себептері, диагностикалау әдістері және ұрық пен нәресте үшін аяқталуы, осы патология кезіндегі қазіргі таңдағы жүргізу амалы берілген. Басылымдардың негізгі бөлігі PubMed, Medline, e-Library, Google Scholar деректер қорында индекстелген. Іздеу кезеңі 30 жыл болды.

Негізгі сөздер: босанғанға дейінгі мерзімінен бұрын ұрық қабығының жарылуы, мерзіміне жетпеген жүктілік, перинаталды нәтиже.

Библиографическая ссылка:

Бапаева Г. Б., Джаманаева К. Б., Чувакова Т. К., Кулбаева С. Н. Преждевременный дородовый разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности: литературный обзор // Наука и Здравоохранение. 2015. №3. С. 17-28.

Varayeva G. B., Dzhamanaeva K. B., Chuvakova T. K., Kulbayeva S. N. Preterm premature rupture of membranes: literature review. *Nauka i Zdravooхранenie* [Science & Healthcare]. 2015, 3, pp. 17-28.

Бапаева Г. Б., Джаманаева К. Б., Чувакова Т. К., Кулбаева С. Н. Мерзіміне жетпеген жүктілікте босанғанға дейінгі мерзімінен ұрық қабығының жарылуы: әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. №3. Б. 17-28.

Введение

В современных условиях перед репродуктивной медициной стоит ответственная задача по дальнейшему осуществлению принципов государственной политики направленной на укрепление здоровья женского и детского населения. В Казахстане одной из основных проблем перинатальной медицины является недонашивание и преждевременные роды, существенно влияющие на уровень рождения маловесных детей, материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность.

Ежегодно в мире около 15 млн. детей рождаются преждевременно, более 1 млн. из них погибают на первом году жизни, а среди выживших, оказывается немало инвалидов, страдающих именно из-за того, что появились на свет раньше срока. Преждевременный дородовый разрыв плодных оболочек (далее - ПДРПО) среди причин, вызывающих преждевременные роды, занимает одно из ведущих мест.

Цель исследования проведение литературного обзора по преждевременному дородовому разрыву плодных оболочек при недоношенной беременности.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели был выполнен систематический поиск и последующий анализ данных публикаций и онлайн ресурсов. Все принятые к формированию обзора работы были индексированы в базах данных PubMed, Medline, e-Library, Google Scholar, а также данные неопубликованных источников (с 1996 по 2015гг.).

Ключевые пункты формирования поисковых запросов для формирования обзора литературы были представлены следующими элементами: «преждевременный дородовый разрыв плодных оболочек», «недоношенная беременность», «перинатальные исходы».

Результаты обсуждения

Репродуктивные потери и затраты на комплексное лечение глубоко недоношенных детей, родившихся в результате осложнения

беременности ПДРПО, причиняют значительный социальный и экономический ущерб обществу, отрицательно влияют на демографические показатели и среднюю продолжительность жизни населения.

ПДРПО – это осложнение беременности, характеризующееся нарушением целостности оболочек плодного пузыря и излитием околоплодных вод (до начала родовой деятельности). Частота данной патологии по данным различных авторов колеблется в широких пределах и составляет от 1,0 до 19,8% [42].

Плодные оболочки представляют собой структурно-метаболическую ткань, состоящую из амниотического эпителия, соединительной ткани, хориона и децидуальной оболочки. Соединительная ткань состоит в основном из коллагена I и III типов, которые обеспечивают прочность мембраны. Возможной причиной дородового излития вод Dawes G.S., (1992) называет локальный дефект (утолщение, деформация) плодных оболочек [10]. При ПДРПО наблюдается увеличение коллагенолитической активности, повышенная растворимость коллагена и его низкий синтез. Последнее встречается при дефектах на генетическом уровне и часто носит наследственный характер.

Околоплодные воды, или амниотическая жидкость, являясь биологически активной средой, окружающей плод на протяжении всей беременности, выполняют самые разнообразные функции, обеспечивая нормальное функционирование системы «мать-плацента-плод» [17, 3].

Существенное влияние на возникновение ПДРПО оказывают осложнения и заболевания, перенесенные женщиной при беременности (плацентарные нарушения, анемия беременных различной степени выраженности, невынашивание беременности, гипертензивные состояния, ОРВИ) [35].

Наиболее серьезными осложнениями ПДРПО, влияющими на постнатальный исход,

являются гипоксия плода вследствие отслойки плаценты (при ПДРПО встречается в 2-3 раза чаще), выпадение петель пуповины или ее компрессии при развитии маловодия, а также внутриутробное инфицирование плода [49].

Основными факторами, определяющими перинатальный исход и развитие осложнений, являются срок беременности, при котором произошел ПДРПО, количество околоплодных вод и длительность безводного промежутка. Так, длительное течение беременности на фоне выраженного маловодия при ПДРПО сопровождается гипоплазией легких у плода. По данным Howard W. (2001), определяющим в развитии легочной гипоплазии, является продолжительность беременности на фоне выраженного маловодия при индексе амниотической жидкости (ИАЖ) > 5 см [28]. Так, при длительности маловодия от 4 до 6 недель, частота гипоплазии легких составляет до 18%, более 6 недель – 38 %. Аналогичные данные опубликованы Yoshimura (2002), отметивший гипоплазию легких у 16 % детей, родившихся до 29 недель при продолжительности безводного промежутка более 7 недель [24]. Длительное ограничение подвижности плода, связанное с маловодием приводит к развитию контрактур и ортопедических деформаций, напоминающих синдром Potter [43]. По данным Hamid A. Hadi и соавт. (2000), излитие околоплодных вод в течение 2 триместра беременности в 27% случаев осложняется контрактурами конечностей [36].

При длительном безводном промежутке плод оказывается незащищенным от влияния неблагоприятных факторов внешней среды, в первую очередь от инфекции [42, 48]. Именно с инфекцией связано возникновение у детей тяжелого синдрома дыхательных расстройств, возникновение внутримозговых кровоизлияний и неблагоприятного исхода [52, 55, 57, 20, 11]. Уровень смертности в связи с инфекционными заболеваниями был низким - 3,57 % при безводном периоде 24-72 часа, в то время как при безводном промежутке свыше 72 часов - 5,6 % [21].

Одним из основных методов пренатальной диагностики ПДРПО относится ультразвуковая фетометрия в комплексе с динамическим контролем количества околоплодных вод, нестрессового теста, доплерометрии и оценки биофизического профиля плода [22]. Hamid A. Hadi и соавт. (2000), выявили взаимосвязь между длительностью латентного

периода и количеством околоплодных вод при ПДРПО в сроке от 20-25 недель беременности [36]. Так, при наличии УЗ-«карманов» амниотической жидкости менее 2 см у 100% женщин происходит прерывание беременности до 25 недель. Неонатальная смертность и легочная гипоплазия достоверно коррелировали с гестационным возрастом плода на момент ПДРПО и длительностью латентного периода более 14 дней на фоне выраженного маловодия. Развитие гипоксии при ПДРПО и формирующаяся фетоплацентарная недостаточность, по данным Vintzileos и соавт. (1996), ведет к изменениям показателей биофизической активности (реактивность частоты сердечных сокращений плода, дыхательные движения, двигательная активность, тонус плода) [15]. Биофизическое тестирование плода весьма надежно в прогнозировании исхода для плода, используется с целью выработки тактики ведения беременных с ПДРПО [53, 4]. Yncel N. и соавт. (1997), выявили, что отрицательная оценка биофизического профиля плода, особенно на фоне повышения СДО в артерии пуповины, является маркером угрозы клинически повторяющейся инфекции [4].

Вероятность инфицирования оболочек восходящим путем из шейки матки при родовом излитии околоплодных вод подтверждена многочисленными работами [32, 23, 29].

Daneshmand S.S. и соавторы (2002) связывают преждевременный разрыв плодных оболочек с увеличением сосудистого эндотелиального фактора [16].

Механизм поддержания нормальной микрофлоры влагалища обеспечивается лактобактериями. Рост лактобактерий подавляет пролиферацию условно-патогенных микроорганизмов, как Candida, пептострептококки, бактериоиды, гарднереллы выделяющихся из влагалища женщин, с дисбиотическими нарушениями. Грамотрицательные облигатно-анаэробные бактерии способны вырабатывать янтарную кислоту, ингибирующую миграцию полиморфно ядерных нейтрофилов и их фагоцитарную способность, при этом возрастает возможность инфицирования плода и матери.

По данным Циннерлинга А.В (1993) микроорганизмы могут проникать в интактные плодные оболочки, что подтверждается высокой частотой позитивных результатов при

посеве амниотической жидкости - 30-50% [8]. Наиболее часто встречающимися представителями микробных ассоциаций амниотической жидкости являются *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*, *Fusobacterium*, *Gardnerella vaginalis* [41]. В то же время, по данным ряда исследователей инфицирование матери *Ureaplasma urealyticum* не является ведущей причиной ПДРПО и не увеличивает риск реализации врожденной инфекции новорожденных [30, 5].

Большой интерес для понимания влияния инфекционных факторов представляют исследования, посвященные изучению барьерной функции плодных оболочек и антимикробной активности амниотической жидкости в отношении условно-патогенной микрофлоры. Так, по результатам мет-анализа 22-х исследований, включавших более 6000 женщин с ПДРПО до 37 недель беременности, проведение антибиотикотерапии после отхождения околоплодных вод достоверно снизило частоту хориоамнионита (RR 0,57; CI 0, 37-0,86) [31].

Исход для недоношенного плода обусловлен многими факторами, в том числе гестационным сроком и массой плода [54]. Наиболее высокие перинатальные потери наблюдаются среди новорожденных с экстремально низкой массой тела (менее 1000 г). В то же время, выхаживание детей более 1000 грамм и менее 1500 грамм все еще остается большой проблемой, так как у этих детей особенно велика частота функциональной незрелости и родового травматизма.

Согласно данным литературы [6], ведущей причиной ante- и интранатальной гибели недоношенных новорожденных является асфиксия (86,1%), связанная с нарушениями маточно-плацентарного кровотока и патология пуповины. Врожденные пороки развития занимают, по данным исследователей [44], второе место в структуре ранней неонатальной смертности.

Другие авторы [25] считают, что в раннем неонатальном периоде основной причиной смерти недоношенных новорожденных является кровоизлияние в желудочки головного мозга (47%). У новорожденных с массой тела менее 1500 грамм эта патология была выявлена в 67% случаев [27, 33, 7].

При рождении ребенка раньше срока у него выпадает значительный период внутриутроб-

ного развития с присущей ему биологически обусловленной физиологической спецификой, в связи с чем, резко снижаются условия созревания организма и совершенствования его функций [39]. Темпы нервно-психического развития у недоношенных детей на протяжении первых 1,5 лет жизни снижены [1]. Становление основных нервно-психических реакций у недоношенных детей сдвинуто во времени на более поздний этап. Так, у них на 1-2 месяца позже появляется зрительное и слуховое сосредоточение, целенаправленное развитие рук, способность сидеть, ходить, говорить [2]. Потеря массы тела у недоношенных новорожденных составляет 9-14% по отношению к массе тела при рождении, в то время как, у доношенных детей - 6-8% [39], причем падение массы тела у недоношенных детей растянуто по времени, восстановление первичной массы тела происходит позже на 2-3 неделе жизни.

Более медленное созревание ферментных систем печени у недоношенного ребенка создает угрозу билирубиновой интоксикации, ядерная желтуха может возникнуть при относительно низких концентрациях непрямого билирубина (170 мкмоль/л).

В связи с тем, что в последнее время создаются новые перинатальные технологии, которые позволяют выхаживать новорожденных с низкой массой тела при рождении, возникает другая проблема – возросла перинатальная заболеваемость [42]. Высокая заболеваемость среди недоношенных детей зачастую приводит к инвалидизации детей, а также к трудностям в обучении и полной социальной адаптации. По данным литературы [12], 25-40% всех выживших детей с массой тела до 2000 грамм страдают гидроцефалией, умственной отсталостью, судорожными состояниями, нарушением поведения, поражением органов слуха и зрения, церебральным параличом.

По данным авторов [51, 45], при сроке гестации 22-27 недель ведущим заболеванием недоношенных новорожденных детей является синдром дыхательных расстройств. В группе детей при сроке гестации 28-33 недели на первом месте находится внутриутробная пневмония в сочетании с синдромом дыхательных расстройств, а при сроке гестации 34-37 недель – гипоксически-ишемическая энцефалопатия в сочетании с другими заболеваниями.

Частота церебральных расстройств у недоношенных детей, по данным различных авторов, колеблется в пределах от 6,4% до 33,3% в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении. Тяжелые неврологические нарушения при массе тела при рождении до 1000 грамм составляют 28%, а частота детского церебрального паралича при этом колеблется в пределах 4-25% [42].

Изучая отдаленные результаты развития недоношенных детей, исследователи [13, 50] установили наиболее значимые факторы риска развития церебральной патологии у данного контингента новорожденных. К ним относятся экстрагенитальные заболевания матери, осложнения беременности (угроза прерывания беременности и поздние гестозы), внутриутробная задержка развития плода 2-3 степени, хроническая гипоксия плода. Успех выхаживания недоношенных детей при рождении зависит от уровня подготовки медицинского персонала, развития реанимационной помощи, от оснащения медицинских учреждений современной неонатальной технологией, медикаментами. В то же время остается актуальным решение этических проблем, возникающих в процессе выхаживания глубоко недоношенных детей.

Впечатляющие показатели уровня выхаживания глубоко недоношенных детей в США, Германии, Великобритании сопровождаются тревожной информацией о весьма неблагоприятном отдаленном прогнозе здоровья детей. У 10% выживших детей развивается детский церебральный паралич, у 8% - умственная отсталость, у 5% - декомпенсированная гидроцефалия, у 3% - эпилепсия, у 3% - слепота, у 1% - тугоухость. Практически каждый пятый ребенок, родившийся с массой тела 1500,0 г., имеет одну или несколько причин ранней инвалидизации с детства [7].

По данным литературы, основные причины неонатальной смертности связанные с преждевременным дородовым излитием околоплодных вод при недоношенной беременности: недонашивание, сепсис и гипоплазия легких [54]. Сочетание длительного безводного периода при ПДРПО и недоношенности является высоким риском респираторного дистресс-синдрома, внутрижелудочковых кровоизлияний, поражений ЦНС у новорожденных, неонатальной смертности, а также основой для формирования патологии в

последующие периоды жизни ребёнка. Всё это определяет медицинскую и социальную значимость проблемы.

По данным разных авторов, летальность в перинатальном периоде колеблется от 5,7 до 67,7%, в неонатальном – 25-40% и зависела от многих факторов [14, 16]. Структура причин перинатальной смертности зависит в первую очередь от массы тела при рождении. Многие исследователи отмечали, что чем ниже вес новорожденного, тем больше опасность неблагоприятного исхода [26]. Установлена зависимость благоприятного прогноза для детей от гестационного срока. Зарубежные авторы считают, что пролонгирование беременности при преждевременном излитии околоплодных вод улучшает исход для детей [34]. Установлена зависимость исхода для детей при беременности менее 34 недель от клинко-гистологического варианта разрыва плодных оболочек.

Анализ данных литературы позволяет сделать вывод о том, что преждевременный разрыв плодных оболочек продолжает оставаться фактором риска для плода. О состоянии недоношенных детей в отдаленном периоде приводятся единичные наблюдения. Выявлено, что у 67% выживших детей после пролонгирования беременности дальнейшее развитие было нормальным, а у остальных имели место неврологические нарушения и отставание в психомоторном развитии. Неврологические, зрительные, слуховые расстройства чаще встречались у новорожденных массой тела менее 1250,0 грамм.

В структуре инфекционной заболеваемости и причин смерти недоношенных детей, родившихся при длительном безводном промежутке, одно из ведущих мест занимает внутриутробный сепсис. По данным ряда авторов, он развивается у 6-8,7% детей [50, 40]. Другие зарубежные исследователи приводят более высокие показатели частоты этого грозного осложнения - 12-18% [18, 47]. Несмотря на это, они отмечают, что генерализованные формы внутриутробной инфекции все же реже, чем СДР, служат причиной смерти недоношенных детей.

В структуре перинатальной заболеваемости одно из важных мест по частоте и значимости для дальнейшей жизни человека занимают перинатальные поражения центральной нервной системы, которые составляют до 60-80% всех заболеваний в

детском возрасте [44, 47, 56, 37, 38, 46, 19]. По данным ретроспективного исследования, проведенного на базе Российского научно-исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, кровоизлияния в желудочки головного мозга являются причиной смерти в раннем неонатальном периоде почти у каждого второго новорожденного (41,7%), что объясняется незрелостью сосудистой системы мозга [49]. Особенностью развития структуры сосудов мозга недоношенных плодов, является наличие субэпидермального зародышевого слоя, расположенного главным образом в области хвостатого ядра, который прогрессивно истончается после 30-й недели и почти полностью исчезает к 36 неделе беременности. Эта область и является источником 80% всех внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных.

На сегодняшний день современная тактика ведения беременности при ПДРПО зависит от срока беременности: так, при сроке беременности свыше 34 недель – активная, а менее 34 недель – выжидательная, что связано с попыткой улучшить выживаемость новорожденных. Однако, наблюдение беременных, применение антибиотиков широкого спектра действия [49] и родовое назначение кортикостероидов, которые обычно используются в клинической практике при недоношенной беременности, имеют лишь ограниченный успех в связи с тем, что начинается родовая деятельность, которая завершается преждевременными родами.

Многочисленные попытки герметизации разрыва мембраны, в том числе с использованием коллагеновой пробки, суспензии тромбоцитов/фибриногена, эндоскопическое закрытие дефектов плодовых оболочек [52] и другие методы, до сегодняшнего дня были неудачными. Исследователями делались также попытки проводить трансабдоминально амниоинфузии, однако [28] и они были малоэффективными. Основными проблемами, возникающими при проведении повторяющихся амниоинфузий, были неспособность удержать жидкость внутри полости матки, потребность в многочисленных пункциях плодных оболочек, которые повышали риск преждевременных родов и внутриутробной инфекции. Вместе с тем, есть ситуации, в которых амниоинфузия может оказаться единственным шансом для

продолжения беременности, особенно в случаях длительного бесплодия.

Учитывая это, исследователями делались попытки усовершенствования этой методики путем установки постоянного катетера в амниотическую полость для обеспечения пролонгированной амниоинфузии, вначале экспериментально на овцах [24, 43], а затем на беременных женщинах [36, 42]. Преимуществом данной методики была возможность избежания множества инвазивных вхождений в полость матки, снижение риска инфицирования. Однако такие случаи были единичными [9], в связи с чем делать окончательный вывод об эффективности данной методики не представляется возможным.

Выводы

Таким образом, обзор литературных данных по преждевременному разрыву плодных оболочек при недоношенной беременности свидетельствует о том, что данная проблема еще далека от разрешения в связи с неблагоприятными исходами этой патологии для новорожденного и матери. Поэтому, дальнейшие научные поиски путей решения данной проблемы весьма оправданы.

Список литературы:

1. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю., Волгина С. Я., Менделевич В. Д. Недоношенные дети в детстве и отрочестве // Медико-психосоциальное исследование к IX съезду педиатров России. Москва, 2001. 188с.
2. Баранова А. А. Детские болезни под редакцией академика РАМН Учебник для ВУЗов. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007, С.134-167.
3. Болотских В. М. Новые подходы к ведению беременности и родов, осложнённых преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке // Материалы Всероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». Медиабюро Status Praesens, Москва, 2010, 32 с.
4. Воскресенский С. Л. Оценка состояния плода. Кардиотокография. Допплерометрия. Биофизический профиль: Учебное пособие. Книжный Дом. Москва, 2004. 304с.
5. Козлов П. В. Роль уреоплазменной инфекции в этиологии и патогенезе преждевременных родов // Вопросы

- гинекологии и акушерства и перинатологии, 2003. Т.2. №2. С.33-36.
6. Кулаков В. И., Мурашко Л. Е. Преждевременные роды // Москва. Медицина, 2002. 176 с.
7. Шабалов Н. П., Цвелев Ю. В. Основы перинатологии. Москва: МЕД пресс-информ.-2002. - 2-е изд., перераб. и доп. 576 с.
8. Цинзерлинг А. В. Современные инфекции, патологическая анатомия и вопросы патогенеза. Санкт-Петербург, 1993. 363 с.
9. Чуриков М. Н., Банаева Г. Б., Джаманаева К. Б. Перспективный метод коррекции преждевременного излития околоплодных вод в акушерстве // Материалы Международного научно-практического форума стран СНГ на тему: Гармонизация лабораторной службы стран СНГ, обмен опытом. Фундаментальные основы, инновационные технологии, клиническая значимость лабораторных тестов. Астана, 2014, С.106.
10. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, authors. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol.*, 2007. №109. pp. 1007–1019. [PubMed]
11. Al-Riyami N., Al-Shezawi F., Al-Ruheili I., Al-Dughaishi T., Al-Khabori M. Perinatal Outcome in Pregnancies with Extreme Preterm Premature Rupture of Membranes (Mid-Trimester PROM) // *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2013, №13 (1), pp. 51-6.
12. Aucott S. W., Watterberg K. L., Shaffer M. L., Donohue P. K. Early cortisol values and long-term outcomes in extremely low birth weight infants. *Journal Perinatology.* 2010, №30(7), pp. 484-8. doi: 10.1038/jp.2009.191 p.
13. Ballabh P. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: Mechanism of Disease. *Pediatr Res.* 2010, № 67(1), pp.1-8.
14. Bo Hyun Yoon et al. Association of oligohydramnion in women with preterm rupture of the membranes with an inflammatory response in fetal amniotic and maternal compartments" *Am. J. Obstet.* 1999, 181, pp.784-8
15. Coolen J., Kabayashi K., Wong K., Mayes D. C., Bott N., Demianczuk N. Influence of oligohydramnios on preterm premature rupture of the membranes at 30 to 36 weeks' gestation. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010, №32 (11), pp. 1030-4.
16. Daneshmand S. S., Chmait R. H., Moore T. R., Bogic L. Preterm premature rupture of membranes: vascular endothelial growth factor and its association with histologic chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002, №187(5), pp. 1131-6.
17. Dawes G.S., Lobb M., Moulden M. et al. Antenatal cardiotocogram quality and interpretation using computers *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1992, V.99, №10, pp.791-797.
18. Dritsakou K., Liosis G., Gioni M., Glynou E., Avdeliodi K., Papagaroufalas K. CRP levels in extremely low birth weight (ELBW) septic infants. *J. Matern Fetal Neonatal Med.* 2015, №28(2). pp. 237-9. doi: 10.3109/14767058.2014.908842.
19. Edwards A. D., Tan S. Perinatal infections, prematurity and brain injury. *Curr Opin Pediatr.* 2006, №18 (2). pp.119-24.
20. Ekin A., Gezer C., Taner C. E., Ozeren M. Perinatal outcomes in pregnancies with oligohydramnios after preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014, 28. pp. 1-5. [Pub Med]
21. Fernandes G. L., Torloni M. R., Hisaba W. J., Klimke D., Novaes J., Sancovski M., Peixoto S. Premature rupture of membranes before 28 weeks managed expectantly: maternal and perinatal outcomes in a developing country. *J. Obstet Gynaecol.* 2012, 28. pp. 1-5.
22. Grill A., Olischar M., Weber M., Pollak A., Leitich H. Type of delivery onset has a significant impact on post-natal mortality in preterm infants of less than 30 weeks' gestation. *Acta Paediatr.* 2014, №103 (7), pp. 722-6. doi: 10.1111/apa.12635.
23. Hackney D. N., Kuo K., Petersen R. J., Lappen J. R. Determinants of the competing outcomes of intrauterine infection, abruption, or spontaneous preterm birth after preterm premature rupture of membranes. *J. Matern Fetal Neonatal Med.* 2015, 7, pp. 1-6. [Pub Med]
24. Hamid A. Hadi, Charles A. Hodson, Diana Strickland. Premature rupture of the membranes between 20 and 25 weeks gestation. Role of amniotic fluid. Volume in perinatal outcome, 2000, 7, pp. 1-6.
25. Haroon A., Maheen H., Salat M. S., Dileep D., Ahmed S., Akhtar A. S., Ali S. R. Risk factors for intraventricular haemorrhage in preterm infants from a tertiary care hospital of Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2014, №64 (10), pp. 1146-50.
26. Hille E. T., Weisglas-Kuperus N., van Goudoever J. B., Jacobusse G. W., Ens-Dokkum M. H. Functional outcomes and participation in young adulthood for very preterm and very low birth weight infants: the Dutch Project on Preterm and Small for Gestational Age Infants at 19 years of age. *Pediatrics.* 2007. №120(3), pp. 1146-50.

27. Himaya E., Rhalmi N., Girard M., Tétu A., Desgagné J., Abdous B., Gekas J., Giguère Y., Bujold E. Midtrimester intra-amniotic sludge and the risk of spontaneous preterm birth // *Am J Perinatol.* 2001, №28 (10), pp. 815-20.
28. Howard W., Kilbride, John Yeahl, Donald W. Thibeault, Delining limits of survival. Lethal pulmonary hypoplasia after midlrimester premature rupture of memdranes Kansas City, Missouri. 2001.№120(3).pp. 1146-50.
29. Kacerovsky M., Musilova I., Jacobsson B., Drahosova M., Hornychova H., Janku P., Prochazka M., Simetka O., Andrys C. Cervical fluid IL-6 and IL-8 levels in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015, №28(2), pp. 134-40. doi: 10.3109/14767058.2014.908179.
30. Kacerovsky M., Pliskova L., Menon R., Kutova R., Musilova I., Maly J., Andrys C. Microbial load of umbilical cord blood Ureaplasma species and Mycoplasma hominis in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014, №27(16), pp. 1627-32. doi: 10.3109/14767058.2014.887068.
31. Kenyon S., Boulvain M., Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003, 2, CD001058.
32. Kwak D. W., Cho H. Y., Kwon J. Y., Park Y. W., Kim Y. H. Usefulness of maternal serum C-reactive protein with vaginal Ureaplasma urealyticum as a marker for prediction of imminent preterm delivery and chorioamnionitis in patients with preterm labor or preterm premature rupture of membranes. *J Perinat Med.* 2014, 15. pii: /j/jpme.ahead-of-print/jpm-2014-0142/jpm-2014-0142.xml. doi: 10.1515/jpm-2014-0142. [PubMed]
33. Kwak D. W., Hwang H. S., Kwon J. Y., Park Y. W., Kim Y. H. Co-infection with vaginal Ureaplasmaurealyticum and Mycoplasma hominis increases adverse pregnancy outcomes in patients with preterm labor or preterm premature rupture of membranes. *J. Matern Fetal Neonatal Med.* 2013, №18.
34. Laskin M., Yinon Y., Whittle W.L. Preterm premature rupture of membranes in the presence of cerclage: is the risk for intra-uterine infection and adverse neonatal outcome increased? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012, №25 (4), pp. 424-8.
35. Liu F., Qi H. Human preterm amnion cells cultured in three-dimensional collagen I matrix - Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi. 2010, №27 (2), 384 P.
36. Medina T. M., Hill D. A. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2006, №73 (4). pp. 659-64.
37. Messerschmidt A., Prayer D., Brugger P. C., Boltshauser E., Zoder G., Sterniste W., Pollak A., Weber M., Birnbacher R. Preterm birth and disruptive cerebellar development: assessment of perinatal risk factors. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008, №12(6), pp. 455-60.
38. Messerschmidt A., Brugger P.C., Boltshauser E., Zoder G., Sterniste W., Birnbacher R., Prayer D. Disruption of cerebellar development: potential complication of extreme prematurity. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005, №26(7), pp. 1659-67.
39. Mohr T. Premature rupture of the membranes. *Gynakol Endokrinol.* 2009, № 5 (1), pp. 28-36.
40. Motta M., Zini A., Regazzoli A., Garzoli E., Chirico G., Caimi L., Calarco M. Diagnostic accuracy and prognostic value of the CD64 index in very low birth weight neonates as a marker of early-onset sepsis. *Scand J Infect Dis.* 2014, №46 (6), pp.433-9. doi: 10.3109/00365548.2014.896028.
41. Musilova I., Pliskova L., Kutova R., Hornychova H., Jacobsson B., Kacerovsky M. Ureaplasma species and Mycoplasma hominis in cervical fluid of pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014, V28, pp. 1-7. [PubMed]
42. Naeye R.L., Albert John R., Ross Elaine L., Weber B. Michael, Martin Rick W., Morrison John C. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks gestation. Aggressive versus conservative management, 2002.
43. Noor S., Nazar A.F., Bashir R., Sultana R. Prevalance of PPRM and its outcome. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2007, №19 (4), pp. 14-7.
44. Ramenghi L.A., Fumagalli M., Bassi L., Groppo M., De Carli A., Fanaro S., Mosca F. Brain maturation of preterm newborn babies: new insights. *J PediatrGastroenterolNutr.* 2007, №45, pp. 143-6.
45. Ricotti A., Salvo V., Zimmermann L.J., Gavilanes A.W., Barberi I., Lista G., Colivicchi M., Temporini F., Gazzolo D. N-SIPPV versus bi-level N-CPAP for early treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013, №26 (13), pp. 1346-51. doi: 10.3109/14767058.2013.784255.

46. Rose J., Vassar R., Cahill-Rowley K., Stecher Guzman X., Hintz S.R., Stevenson D.K., Barnea-Goraly N. Neonatal physiological correlates of near-term brain development on MRI and DTI in very-low-birth-weight preterm infants. *NeuroimageClin.* 2014, 5, pp. 169-77.

47. Samarasekera S.I., Booth D., Clarke P. Devastating coagulase-negative staphylococcal septicaemia in an extremely low birth weight infant. *BMJ Case Rep.* 2012, 27 P. pii: bcr2012007407. doi: 10.1136/bcr-2012-007407.

48. Simhan H. N., Canavan T. P. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG.* 2005, № 1, pp. 32-7.

49. Soydinc H. E., Sak M. E., Evliyaoglu O., Evsen M. S., Turgut A., Özler A., Yıldız İ., Gul T. Prolidase, matrix metalloproteinases 1 and 13 activity, oxidative-antioxidative status as a marker of preterm premature rupture of membranes and chorioamnionitis in maternal vaginal washing fluids. *Int J Med Sci.* 2013, №10 (10), pp.1344-51.

50. Tavassoli F., Ghasemi M., Mohamadzade A., Sharifian J. Survey of Pregnancy Outcome in Preterm Premature Rupture of Membranes with Amniotic Fluid Index < 5 and ≥ 5 // *OMJ.* 2010, 25, pp. 118–123.

51. Tagliaferro T., Bateman D., Ruzal-Shapiro C., Polin R. A. Early radiologic evidence of severe respiratory distress syndrome as a predictor of nasal continuous positive airway pressure failure in extremely low birth weight newborns. *J Perinatol.* 2015, №35(2), pp. 99-103. doi: 10.1038/jp.2014.164.

52. Velemínský M., Tosner J. Relationship of vaginal microflora to PROM, PROM and the risk of early-onset neonatal sepsis. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008, №29 (2), pp. 205-21.

53. Vintzilcos A. M., Guzman E. R. The role of antepartum computerized fetal heart rate assessment in predicting fetal pH Ultrasound *Obstet Gynecol* 1996, V.8, P.5.

54. Volpe J. J. *Neurology of the newborn.* - N.Y.: W.B. Saunders. 2001. P.912.

55. Walker M. W., Picklesimer A. H., Clark R. H., Spitzer A. R., Garite T. J. Impact of duration of rupture of membranes on outcomes of premature infants. *J Perinatol.* 2014, №34 (9), pp. 669-72. doi: 10.1038/jp.2014.73.

56. Wang G. H., Dai C. L., Liu Y. F., Li Y. M. Cerebral and renal abscess and retino-choroiditis secondary to *Candida albicans* in preterm infants: eight case retrospective study. *ClinExpObstet Gynecol.* 2013, №40 (4), pp. 519-23.

57. Yu H., Wang X., Gao H., You Y., Xing A. Perinatal outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks of gestation in a tertiary center in China: A retrospective review. *Biosci Trends.* 2015, №9 (1), pp. 35-41. doi: 10.5582/bst.2014.01058.

References:

1. Baranov A. A., Al'bitskii V. Yu., Volgina S. Ya., Mendelevich V. D. *Nedonoshennye deti v detstve i otrochestve* [Premature babies in childhood and adolescence] *Mediko-psikhosotsial'noe issledovanie k IX s'ezdu pediatrov Rossii.* [Medical and psychosocial research to the IX Congress of Pediatricians of Russia], Moscow, 2001. P. 188.

2. Baranova A. A. *Detskie bolezni pod redaktsiei akademika RAMN Uchebnik dlya VUZov* [Childhood diseases, edited by Academician the Russian Academy of Medical Sciences], Moscow, GEO TAR-Media, 2007, pp. 134-167. [in Russian]

3. Bolotskikh V. M. *Novye podkhody k vedeniyu beremennosti i rodov, oslozhnennykh prezhdevremennym izlitiem okoloplodnykh vod pri donoshennom sroke* [New approaches to the management of pregnancy and childbirth, complicated by preterm rupture of membranes at term period] *Materialy Vserossiiskogo nauchno-prakticheskogo seminar «Reproduktivnyi potentsial Rossii: versii i kontraversii».* Media Byuro Status Praesens [Materials of All-Russian scientific-practical seminar "The reproductive potential of Russia: version and kontraversii"] Media Bureau Status Praesens, Moscow, 2010, 32 P. [in Russian]

4. Voskresenskii S. L. *Otsenka sostoyaniya ploda. Kardiotokografiya. Dopplerometriya. Biofizicheskii profil: Uchebnoe posobie.* [Assessment of the status of the fetus. Cardiotocography. Doppler. Biophysical profile] Bookshop. Moscow, 2004, P. 304. [in Russian]

5. Kozlov P. V. Rol' ureaplazmennoi infektsii v etiologii i patogeneze prezhdevremennykh rodov. [Role ureaplazmennoj infections in the etiology and pathogenesis of preterm birth] *Voprosy ginekologii i akusherstva i perinatologii*, 2003. T.2 №2. P. 33-36. [in Russian]

6. Kulakov V. I., Murashko L. E. *Prezhdevremennye rody.* [Miscarriage] Moscow, Medicina, 2002, P. 176. [in Russian]

7. Shabalov N. P., Tselev Yu. V. *Osnovy perinatologii.* [Fundamentals of Perinatology] - M.:

MED press-inform.-2002.-2-eizd., pererab. idop. P. 576. [in Russian]

8. Tsinzerling A. V. *Sovremennye infektsii, patologicheskaya anatomiya i voprosy patogeneza*. [Modern infections, pathological anatomy and pathogenesis], Saint - Petersburg, 1993. P. 363. [in Russian]

9. Tchirikov M. N., Bapaeva G. B., Dzhamanaeva K. B. *Perspektivnyi metod korreksii prezhdvremennogo izlitiya okoloplodnykh vod v akusherstve*. [A promising method of correction of premature rupture of membranes in obstetrics]. *Materialy Mezhdunarodnogo nauchno-prakticheskogo foruma stran SNG na temu: Garmonizatsiya laboratornoi sluzhby stran SNG, obmen opytom. Fundamental'nye osnovy, innovatsionnye tekhnologii, klinicheskaya znachimost' laboratornykh testov*. Astana, 2014, pp. 106. [in Kazakhstan]

10. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, authors. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol.*, 2007. №109. pp. 1007–1019. [PubMed]

11. Al-Riyami N., Al-Shezawi F., Al-Ruheili I., Al-Dughaishi T., Al-Khabori M. Perinatal Outcome in Pregnancies with Extreme Preterm Premature Rupture of Membranes (Mid-Trimester PROM). *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013, №13(1), pp. 51-6.

12. Aucott S. W., Watterberg K. L., Shaffer M. L., Donohue P. K. Early cortisol values and long-term outcomes in extremely low birth weight infants. *Journal Perinatology*. 2010, №30 (7), pp. 484-8. doi: 10.1038/jp.2009.191 p.

13. Ballabh P. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: Mechanism of Disease. *Pediatr Res*. 2010, № 67(1), pp.1-8.

14. Bo Hyun Yoon et al. Association of oligohydramnion in women with preterm rupture of the membranes with an inflammatory response in fetal amniotic and maternal compartments. *Am. J. Obstet*. 1999, 181, pp.784-8

15. Coolen J., Kabayashi K., Wong K., Mayes D.C., Bott N., Demianczuk N. Influence of oligohydramnios on preterm premature rupture of the membranes at 30 to 36 weeks' gestation. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010, №32(11), pp. 1030-4.

16. Daneshmand S. S., Chmait R. H., Moore T. R., Bogic L. Preterm premature rupture of membranes: vascular endothelial growth factor and its association with histologic chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol*. 2002, №187 (5), pp. 1131-6.

17. Dawes G. S., Lobb M., Moulden M. et al. Antenatal cardiotocogram quality and interpretation using computers *Br. J. Obstet. Gynecol*. 1992, V.99, №10, pp.791-797.

18. Dritsakou K., Liosis G., Gioni M., Glynou E., Avdeliodi K., Papagaroufalas K. CRP levels in extremely low birth weight (ELBW) septic infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015, №28 (2). pp. 237-9. doi: 10.3109/14767058.2014.908842.

19. Edwards A. D., Tan S. Perinatal infections, prematurity and brain injury. *Curr Opin Pediatr*. 2006, №18 (2). pp.119-24.

20. Ekin A., Gezer C., Taner C. E., Ozeren M. Perinatal outcomes in pregnancies with oligohydramnios after preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014, 28. pp. 1-5. [PubMed]

21. Fernandes G.L., Torloni M.R., Hisaba W.J., Klimke D., Novaes J., Sancovski M., Peixoto S. Premature rupture of membranes before 28 weeks managed expectantly: maternal and perinatal outcomes in a developing country. *J Obstet Gynaecol*. 2012, 28. pp. 1-5.

22. Grill A., Olischar M., Weber M., Pollak A., Leitich H. Type of delivery onset has a significant impact on post-natal mortality in preterm infants of less than 30 weeks' gestation. *Acta Paediatr*. 2014, №103 (7), pp. 722-6. doi: 10.1111/apa.12635.

23. Hackney D. N., Kuo K., Petersen R. J., Lappen J. R. Determinants of the competing outcomes of intrauterine infection, abruption, or spontaneous preterm birth after preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015, 7, pp. 1-6. [PubMed]

24. Hamid A. Hadi, Charles A. Hodson, Diana Strickl. Premature rupture of the membranes between 20 and 25 weeks gestation. Role of amniotic fluid. *Volume in perinatal outcome*, 2000, №7, pp. 1-6.

25. Haroon A., Maheen H., Salat M. S., Dileep D., Ahmed S., Akhtar A. S., Ali S. R. Risk factors for intraventricular haemorrhage in preterm infants from a tertiary care hospital of Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2014, №64(10), pp. 1146-50.

26. Hille E. T., Weisglas-Kuperus N., van Goudoever J. B., Jacobusse G. W., Ens-Dokkum M. H. Functional outcomes and participation in young adulthood for very preterm and very low birth weight infants: the Dutch Project on Preterm and Small for Gestational Age Infants at 19 years of age. *Pediatrics*. 2007. №120(3), pp. 1146-50.

27. Himaya E., Rhalmi N., Girard M., Tétu A., Desgagné J., Abdous B., Gekas J., Giguère Y.,

Bujold E. Midtrimester intra-amniotic sludge and the risk of spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol.* 2001, №28 (10), pp. 815-20.

28. Howard W., Kilbride, John Yeahl, Donald W. Thibeault, *Delining limits of survival. Lethal pulmonary hypoplasia after midlrimester premature rupture of memdranes.* Kansas City, Missouri. 2001. №120(3). pp. 1146-50.

29. Kacerovsky M., Musilova I., Jacobsson B., Drahosova M., Hornychova H., Janku P., Prochazka M., Simetka O., Andrys C. Cervical fluid IL-6 and IL-8 levels in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015, №28(2), pp. 134-40. doi: 10.3109/14767058.2014.908179.

30. Kacerovsky M., Pliskova L., Menon R., Kutova R., Musilova I., Maly J., Andrys C. Microbial load of umbilical cord blood *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis* in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014, №27 (16), pp. 1627-32. doi: 10.3109/14767058.2014.887068.

31. Kenyon S., Boulvain M., Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003, 2, CD001058.

32. Kwak D. W., Cho H. Y., Kwon J. Y., Park Y. W., Kim Y. H. Usefulness of maternal serum C-reactive protein with vaginal *Ureaplasma-urealyticum* as a marker for prediction of imminent preterm delivery and chorioamnionitis in patients with preterm labor or preterm premature rupture of membranes. *J Perinat Med.* 2014,15. pii: /j/jpme.ahead-of-print/jpm-2014-0142/jpm-2014-0142.xml. doi: 10.1515/jpm-2014-0142. [PubMed]

33. Kwak D. W., Hwang H. S., Kwon J. Y., Park Y. W., Kim Y. H. Co-infection with vaginal *Ureaplasma-urealyticum* and *Mycoplasma hominis* increases adverse pregnancy outcomes in patients with preterm labor or preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013, №18. pp. 375-4

34. Laskin M., Yinon Y., Whittle W.L. Preterm premature rupture of membranes in the presence of cerclage: is the risk for intra-uterine infection and adverse neonatal outcome increased? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012, №25 (4), pp. 424-8.

35. Liu F., Qi H. *Human preterm amnion cells cultured in three-dimensional collagen I matrix - Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2010, №27 (2), 384 p.

36. Medina T. M., Hill D. A. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and manage-

ment. *Am Fam Physician.* 2006, №73 (4). pp. 659-64.

37. Messerschmidt A., Prayer D., Brugger P.C., Boltshauser E., Zoder G., Sterniste W., Pollak A., Weber M., Birnbacher R. Preterm birth and disruptive cerebellar development: assessment of perinatal risk factors. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008, №12(6), pp. 455-60.

38. Messerschmidt A., Brugger P. C., Boltshauser E., Zoder G., Sterniste W., Birnbacher R., Prayer D. Disruption of cerebellar development: potential complication of extreme prematurity. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005, №26(7), pp. 1659-67.

39. Mohr T. Premature rupture of the membranes. *Gynakol Endokrinol.* 2009, № 5 (1), pp. 28-36.

40. Motta M., Zini A., Regazzoli A., Garzoli E., Chirico G., Caimi L., Calarco M. Diagnostic accuracy and prognostic value of the CD64 index in very low birth weight neonates as a marker of early-onset sepsis. *Scand J Infect Dis.* 2014, №46 (6), pp.433-9. doi: 10.3109/00365548.2014.896028.

41. Musilova I., Pliskova L., Kutova R., Hornychova H., Jacobsson B., Kacerovsky M. *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis* in cervical fluid of pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014, V28, pp. 1-7. [Epub ahead of print]

42. Naeye R. L., Albert John R., Ross Elaine L., Weber B. Michael, Martin Rick W., Morrison John C. *Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks gestation.* Aggressive versus conservative management, 2002.

43. Noor S., Nazar A. F., Bashir R., Sultana R. Prevalance of PPRM and its outcome. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2007, №19(4), pp. 14-7.

44. Ramenghi L. A., Fumagalli M., Bassi L., Groppo M., De Carli A., Fanaro S., Mosca F. Brain maturation of preterm newborn babies: new insights. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007, №45, pp. 143-6.

45. Ricotti A., Salvo V., Zimmermann L.J., Gavilanes A.W., Barberi I., Lista G., Colivicchi M., Temporini F., Gazzolo D. N-SIPPV versus bi-level N-CPAP for early treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013, №26 (13), pp. 1346-51. doi: 10.3109/14767058.2013.784255.

46. Rose J., Vassar R., Cahill-Rowley K., Stecher Guzman X., Hintz S. R., Stevenson D. K., Barnea-Goraly N. Neonatal physiological correlates of near-term brain development on MRI

and DTI in very-low-birth-weight preterm infants. *Neuroimage Clin.* 2014, 5, pp. 169-77.

47. Samarasekera S. I., Booth D., Clarke P. Devastating coagulase-negative staphylococcal septicaemia in an extremely low birth weight infant. *BMJ Case Rep.* 2012, 27 P. pii: bcr2012007407. doi: 10.1136/bcr-2012-007407.

48. Simhan H. N., Canavan T. P. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *B J O G.* 2005, № 1, pp. 32-7.

49. Soydinc H. E., Sak M. E., Evliyaoglu O., Evsen M. S., Turgut A., Özler A., Yıldız İ., Gul T. Prolidase, matrix metalloproteinases 1 and 13 activity, oxidative-antioxidative status as a marker of preterm premature rupture of membranes and chorioamnionitis in maternal vaginal washing fluids. *Int J Med Sci.* 2013, №10 (10), pp.1344-51.

50. Tavassoli F., Ghasemi M., Mohamadzade A., Sharifian J. Survey of Pregnancy Outcome in Preterm Premature Rupture of Membranes with Amniotic Fluid Index < 5 and ≥ 5. *O M J.* 2010, 25, pp. 118–123.

51. Tagliaferro T., Bateman D., Ruzal-Shapiro C., Polin R.A. Early radiologic evidence of severe respiratory distress syndrome as a predictor of nasal continuous positive airway pressure failure in extremely low birth weight newborns. *J*

Perinatol. 2015, №35(2), pp. 99-103. doi: 10.1038/jp.2014.164.

52. Velemínský M., Tosner J. Relationship of vaginal microflora to PROM, PROM and the risk of early-onset neonatal sepsis. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008, №29 (2), pp. 205-21.

53. Vintzilcos A. M., Guzman E. R. The role of antepartum computerized fetal heart rate assessment in predicting fetal pH Ultrasound. *Obstet Gynecol.* 1996, V.8, P.5.

54. Volpe J. J. *Neurology of the newborn.* - N. Y.: W.B. Saunders. 2001. P.912.

55. Walker M. W., Picklesimer A. H., Clark R. H., Spitzer A. R., Garite T. J. Impact of duration of rupture of membranes on outcomes of premature infants. *J Perinatol.* 2014, №34 (9), pp. 669-72. doi: 10.1038/jp.2014.73.

56. Wang G. H., Dai C. L., Liu Y. F., Li Y. M. Cerebral and renal abscess and retino-choroiditis secondary to *Candida albicans* in preterm infants: eight case retrospective study. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2013, №40 (4), pp. 519-23.

57. Yu H., Wang X., Gao H., You Y., Xing A. Perinatal outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks of gestation in a tertiary center in China: A retrospective review. *Biosci Trends.* 2015, №9 (1), pp. 35-41. doi: 10.5582/bst.2014.01058.

Контактная информация:

Бапаева Гаури Биллахановна, доктор медицинских наук, доцент, начальник отдела менеджмента научных исследований АО «Национальный научный центр материнства и детства»

Почтовый адрес: 010000, Казахстан, г. Астана, ул. Туран 32.

E-mail: gauri.barayeva@gmail.com

Телефон: 8-7172-70-44-72

UDC 616.858:575.113

THE ROLE OF PARK GENES FAMILY IN PARKINSON DISEASE

A. A. Akanova

Semey State Medical University, Semey City, Kazakhstan
2-d year PhD-student on the specialty "Medicine"

Parkinson Disease (PD) is a neurodegenerative disease associated with degeneration of dopaminergic neurons in the basal ganglia. Parkinson disease is the second most common neurodegenerative disorder, after Alzheimer disease (rev. in Chai and Lim, 2013). The analysis of prevalence studies showed that there were 5 mln PD patients in 2005, and there is expected increase to 9.3 mln by 2030 (Dorsay et al., 2005). The main clinical indicators of PD are bradykinesia, postural instability, muscle rigidity and resting tremor, good L-dope response and asymmetrical clinical manifestation. There are two types of the pathology such as sporadic and familial forms of PD. 95% of all cases rare sporadic, which means there are no causes that promote the disease development. This review article aims to focus on PARK family of genes that are associated with Parkinson Disease development. It describes possible underlying mechanisms and clinical manifestations of the genetically predetermined Parkinson Disease form. To the present, there are huge amount of genes-candidates for PD but this review focuses on genes that showed significant association on Genome Wide Association Studies of PD genes as well as to describe briefly the clinical manifestations of different familial PD forms.

Keywords: genetics, familial Parkinson Disease, clinical manifestations.

РОЛЬ СЕМЕЙСТВА ПАРК-ГЕНОВ В БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

А. А. Аканова

Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Казахстан
PhD докторант 2 года обучения по специальности «Медицина»

Болезнь Паркинсона (БП) является нейродегенеративным заболеванием, связанным с дегенерацией дофаминергических нейронов в базальных ганглиях. Болезнь Паркинсона является вторым наиболее распространенным нейродегенеративным расстройством, после болезни Альцгеймера (ред. Chai and Lim, 2013). Анализ исследований по распространённости показал, что в 2005 году было 5 млн пациентов с БП, и, как ожидается, эти цифры вырастут до 9,3 млн к 2030 году (Dorsay др., 2005). Основными клиническими проявлениями являются брадикинезия, постуральная нестабильность, мышечная ригидность и тремор покоя, хороший ответ L-допу и асимметричные клиническим проявлением самой болезни. Существуют две формы патологии, такие как спорадическая и семейная форма БП. 95% всех случаев имеют спорадический характер, что означает, что нет причины, которые способствуют развитию болезни. Целью данной обзорной статьи является описание генов группы PARK, которые связаны с развитием болезни Паркинсона. Кроме того, она описывает возможные патологические механизмы и клинические проявления генетически заданной формы болезни Паркинсона. В данном обзоре, описываются только те гены, которые характеризовались значимостью по результатам анализа Genome Wide Association (Всемирной ассоциации исследований генома), а также данный обзор описание клинических проявлений различных семейных форм БП.

Ключевые слова: генетика, наследственные формы Болезни Паркинсона, клиника.

ПАРКИНСОН АУРУЫНДАҒЫ ПАРК-ГЕНДЕР ТОБЫНЫҢ РӨЛІ

А. А. Аканова

Семей қаласының мемлекеттік медицина университеті, Семей қ, Қазақстан
«Медицина» мамандығы бойынша 2 – ші оқу жылының PhD докторанты

Паркинсон ауруы базальды ганглиядағы дофаминергиялық нейрондардың дегенерациясымен байланысты болатын нейродегенеративті ауру болып табылады. Паркинсон ауруы Альцгеймер ауруынан кейінгі екінші орындағы ең көптаралған нейродегенеративті бұзылыстарға жатады (ред. Chai and Lim, 2013). Аурудың таралуы бойынша зерттеу нәтижелері көрсеткендей, 2005 жылы Паркинсон ауруымен ауыратын науқастар саны 5 млн болған, ал 2030 жылы бұл көрсеткіш 9,3 млн – ға өседі деп күтілуде (Dorsay др., 2005). Басты клиникалық көріністеріне брадикинезия, постуральды тұрақсыздық, бұлшық еттің тырысуы, тыныштық тағыдіріл, L-допаға жауап және бұл аурудың ассиметриялық клиникалық көріністері жатады. ПА екі патологиялық түрі кездеседі: спорадиялық және отбасылық. ПА 95% спорадиялық түрі кездеседі, яғни бұл аурудың дамуына ешқандай себептің жоқтығын көрсетеді. Осы шолулық мақаланың мақсаты Паркинсон ауруының дамуымен байланысы PARK тобының гендерін сипаттау болып табылады. Содан басқа, ол ПА генетикалық түрінің патологиялық механизмін және клиникалық көріністерін сипаттайды. Бұл шолуда тек Genome Wide Association (Геномды зерттеудің бүкіл әлемдік ассоциациясы) сараптамасының нәтижелері көрсеткендей маңызды деген сипаты бар гендер ғана баяндалған, сонымен бірге ПА әртүрлі отбасылық формаларының клиникалық көріністерін сипаттайды.

Негізгі сөздері: генетика, Паркинсон ауруының тұқымқуалаушылық түрі, клиника.

Библиографическая ссылка:

Аканова А. А. Роль семейства ПАРК-генов в болезни Паркинсона // Наука и Здравоохранение. 2015. №3. С. 29-36.

Akanova A.A. The role of PARK genes family in Parkinson disease. *Nauka i Zdravooхранenie* [Science & Healthcare]. 2015, 3, pp. 29-36.

Аканова А. А. Паркинсон ауруындағы парк-гендер тобының рөлі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. №3. Б. 29-36.

Introduction

Parkinson Disease (PD) is a neurodegenerative disease associated with degeneration of dopaminergic neurons in the basal ganglia. Parkinson disease is the second most common neurodegenerative disorder, after Alzheimer disease (rev. in Chai and Lim, 2013). The main clinical indicators of PD are bradykinesia, postural instability, muscle rigidity and resting tremor, good L-dope response and asymmetrical clinical manifestation. On the other hand, the conditions that represent one or more cardinal features but do not fulfill the criteria for PD diagnosis are defined as Parkinsonism. Patients with parkinsonism are believed to be less L-dope responsive, they have additional clinical bouquet such as cognitive impairment, motor neuron disease and dystonia. The gender-adjusted and age-associated Parkinson Disease incidence rate shows males have slightly higher prevalence

than females, particularly, 19:100,000 and 9.9:100,000 respectively. The analysis of prevalence studies showed that there were 5 mln PD patients in 2005, and there is expected increase to 9.3 mln by 2030 (Dorsay et al., 2005). Clinical symptoms appear when up to 80% of dopaminergic neurons degenerate in the basal ganglia but what makes these cells most vulnerable is not well-understood. Nowadays, several theories are implicated in the selective degeneration of dopaminergic neurons in PD, particularly, impaired functioning of the ubiquitin-proteasome system might lead to aggregation and accumulation of toxic oligomeric proteins that interfere with neuronal physiology and thereby promote the death (Cookson et al., 2005). Dopaminergic neurons have elevated level of the oxidative stress because of dopamine biosynthesis. Some research shows that mitochondrial dysfunctioning can contribute by

increasing further the free radical generation. Some environmental factors such as 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) and paraquat are known to lead to mitochondrial dysfunctioning and thereby promote the disease pathogenesis (Schulz and Falkenburger, 2004). There are two types of the pathology such as sporadic and familial forms of PD. 95% of all cases are sporadic, which means there are no causes that promote the disease development. Some research suggests that exposure to different environmental factors can promote the disease development; however, large epidemiological studies suggested that exposure to environmental factors only are not obligatory lead to PD development [rev. in Chai and Lim, 2012]. Genetic research suggests that PD has different inheritance patterns such as Mendelian form where mutation of a single gene leads to PD development, so called autosomal dominant, autosomal recessive, or, extremely rare, X-linked manner of inheritance (rev. in Chai and Lim, 2013, Pankratz et al., 2003). So, for instance, latest genetic research discovered mutations in at least five distinct genes (α -synuclein, parkin, DJ-1, PINK1, and LRRK2) and several autosomal recessive genes that are linked with the familial PD form. On the other hand, there is unknown trigger that induces the pathological mechanism although research suggests that there is a link between genes- risk factors and clinical symptoms (Cruts et al., 2012). For example, an elegant work of Lin and colleagues showed that there might be a physiological interplay between α -synuclein overexpression and LRRK2-induced protein hyperphosphorylation which in turn may lead to the neuronal degeneration (Lin et al., 2009). This review aims to focus on genes that showed significant results on Genome Wide Association Studies of PD genes as well as to describe briefly the clinical manifestations of different familial PD forms.

Heritable Causes. PARK family of genes.

PARK1-PARK4-linked (α -synucleinopathy) autosomal dominant forms. Neuropathologically the brains of the patients with Parkinson Disease's show deposits of filamentous protein aggregates, so called Lewy Bodies, Lewy neuritis as well as intraneuronal inclusions. These aggregates are found in dopaminergic neurons of SN and other brain regions such as cortex and magnocellular basal forebrain nuclei. Lewy bodies are predominantly composed of hyperphosphorylated α -synuclein protein fibrils

(Masliah et al., 2000, Schell et al., 2009). Although the exact physiological mechanisms leading to the hyperphosphorylation of α -synuclein are under investigation, recent research suggests that hyperphosphorylation can occur due to overexpression, particularly, due to duplication (Chartier-Harlin et al., 2004) or triplication of the α -synuclein gene locus (Singleton et al., 2003). Moreover, mutations in the α -synuclein gene itself can also promote PD development, so for instance, the first pathogenic point mutation in α -synuclein (p.A53T) substitution was discovered in 1997 (Polymeropoulos et al., 1997; that was followed by the further identification of mutations such as p.A30P (Kruger et al., 2001) and p.E46K (Zarranz et al., 2004), moreover, there is increasing amount of pathogenic mutations are being identified (Ross et al., 2009). This autosomal dominant form of PD accounts for less than 1% of familial PD cases. It should be noted that although α -synuclein aggregation and fibrillation are thought to lead to neuronal dysfunction, the exact mechanism of how ubiquitously expressed α -synuclein mutations promote selective dopaminergic degeneration is not clear.

Clinical manifestations of the PARK1-PARK4 form. The patients typically have early-onset and rapidly progressive form of the disease; they have moderate L-dopa response, particularly at the initial stages. The patients with duplication or triplication of α -synuclein gene more frequently show myoclonus, severe insomnia, constipations and cognitive impairment, dysautonomia, psychiatric symptoms such as depression and hallucinations (Lesage et al., 2013)

PARK-2 autosomal recessive form of PD. PARK-2 gene encodes the protein called parkin or E3 ubiquitin protein ligase, protein that is widely expressed in the brain; however, its precise function is unknown. Some research suggests that parkin is one of components of the multiprotein E3 ubiquitin ligase complex, so-called ubiquitin-proteasome system that mediates the targeting of proteins for degradation. However, the exact mechanism of how the loss of function of the parkin results in dopaminergic neurons degeneration is not clear. The current idea is that E3 ubiquitin ligase complex participates in the degeneration of toxic proteins, for example, synphilin-1, CDC-rel1, cyclin E, p38 tRNA synthase, Pael-R, synaptotagmin XI, sp22, CASK and PICK1 so that due to loss of function of the parkin, there might be an accumulation of toxic

substances and thereby an increased free radicals generation which in turn leads to the cell death (Kilarski et al., 2012, Djarmati et al., 2004, Chung et al., 2001). The PARK-2 represents most common autosomal recessive form, so it account for 50 % of autosomal recessive form as well as 10-20 % of autosomal dominant of familial PD cases (Shyu et al., 2005).

Clinical manifestations of the PARK-2 form.

The patients have early-onset and slowly progressive form with motor fluctuations; they have good L-dopa response. Most of the patients have leg dystonia at the very beginning of the disease. The patients suffer from hyperreflexia, peripheral neuropathy as well as they develop dysautonomia and psychiatric symptoms such as depression, anxiety and psychosis as the disease progresses (Takahashi et al., 1994).

PARK-6 autosomal recessive form of PD.

This form represents rare form and it accounts for 2-8 % of the familial form. PARK-6 form is linked to the PINK-1 gene mutations. PINK-1 gene encodes phosphatase and tensin homolog-induced putative kinase 1 (PINK-1) that is involved in neuroprotection against mitochondrial dysfunctioning as well as proteasome-induced apoptosis (Valente et al., 2001, Poole et al., 2006, Kumazawa et al., 2008)

Clinical manifestations of the PARK-6 PD form. The patients have early-onset, slow disease progression and good L-dopa response but the dyskinesia and motor fluctuations are very common in these patients. They also manifest psychiatric symptoms such as depression, anxiety, orthostatic hypotension and cognitive impairment as the disease progresses (Albanese et al., 2005, Hatano et al., 2004).

PARK-7 autosomal recessive form of PD.

To the present time, 1-2% of the familial PD forms are associated with more than 25 pathogenic mutations in DJ-1 gene. DJ-1 encodes highly expressed protein DJ-1 in glia and neurons which is involved in modulation of transcription, chaperon-like functions, peroxiredoxin as well as mitochondrial complex stabilizing component (Parsanedjad et al.). Some data suggests that DJ-1 loss of function is associated with higher sensitivity to oxidative stress caused by toxic substances such as 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPP+) (Kim et al., 2005).

Clinical manifestations of the PARK-7 form.

The patients have early-onset, slow disease progression and good L-dopa response. At the very beginning patients have blepharospasm, leg

dystonia and psychiatric symptoms (van Duijnwt al., 2001).

PARK-8 autosomal dominant form of PD.

To the time being, this form represents the most common of familial PD and thereby accounts for up to 34 % of the familial form as well as 1-2 % of the sporadic form (Cruts et al., 2012). As the research shows so far more than 127 LRRK (Leucine-Rich Repeat Kinase) gene mutations are known with only 7 being associated with PD (Chai and Lim, 2013). The exact function of the LRRK is not well-established but research shows that it is involved in lysosomal and autophagy pathways (Dodson et al., 2014), cell signaling and synaptic glutamate transmission (Beccano-Kelly et al., 2014), cytoskeletal dynamics (Bretscher A, et al., 2002). The aberrant phosphorylation can lead to toxic protein aggregation leading to neuronal cell death.

Clinical manifestations of the PARK-8 PD form. The patients typically have late-onset, slow disease progression and good L-dopa response. During the disease course, the patients suffer from insomnia, dysautonomia; anosmia, psychiatric symptoms such as anxiety, depression and hallucinations as well as they experience cognitive decline (Healy et al., 2008).

PARK-15 autosomal recessive form of PD.

This form represents FBXO7 (The F box, named after cyclin F-7) gene encodes a member of the F-box family of proteins that participate in ubiquitin-proteasome protein-degradation pathway (Shojaee et al., 2008).

Clinical manifestations of PARK-15 PD form. The patients have early-onset, progressive form and good L-dopa response. The patients had equinovarus deformity since childhood; they had motor fluctuations and spasticity predominantly in lower limbs and severe dementia as the disease progresses (Shojaee et al., 2008, Di Fonzo et al., 2009)

PARK-17 autosomal dominant form of PD.

This form represents extremely rare forms of PD, particularly, 0,3 % of sporadic and 2 % of familial PD cases. PARK-17 form is associated with mutations in VPS35 (vacuolar protein sorting protein-35) that is involved in transportation of different proteins between endosomes and Golgi network (Zimprich et al., 2011).

Clinical manifestations of the PARK-17 PD form. The patients usually have late-onset, slow-disease progression, resting tremor-dominant PD and good L-Dopa response, cognitive deficits and

psychiatric symptoms as the disease progresses (Wider et al., 2008).

PARK-18 autosomal dominant forms of PD.

This form represents extremely rare forms of PD with 0,2% of familial PD cases. PARK-18 PD form is associated with mutations in EIF4G1 (eukaryotic translation initiation factor 4 gamma,1) gene that is ubiquitously expressed in CNS. EIF4G1 protein is involved in growth control,

stress response and bioenergetics (Chartier-Harlin et al., 2011).

Clinical manifestations of the PARK-18 PD form.

The patients usually have late-onset, with asymmetric resting tremor or akineticrigidity that progressively mixes during the disease course and good L-DOPA response, some patients also develop psychiatric symptoms and cognitive decline (Chartier-Harlin et al., 2011).

Table 1.

Short overview of the genes that play role in PD.

Inheritance mode	Gene	Locus name	Chromosomal location	Product (Protein) name	% of PD attribute	L-DOPA response-veness	Age of onset
Autosomal dominant	SNCA	PARK1-PARK4 ^{4,27,33,34}	4q21	α-synuclein	Less 1% familial PD	Good	30-60 years
	PARK8	LRRK2 ^{7,17,39}	12q12	LRRK2	1%-2% sporadic/ 34% familial PD	Good	50-70 years
	PARK18	EIF4G1 ³	3q27.1	EIF4G1	0.2% familial PD	Good	50-60 years
	PARK17	VPS-35 ^{35,40}	16q12	VPS-35	0.3% sporadic and 2% familial PD	Good	40-60 years
Autosomal recessive	PRKN	PARK2 ^{4,18,22}	6q25.2-q27	Parkin, E3 ubiquitin ligase	10-20% sporadic PD/ 5% familial PD	Good	Childhood -30
	PARK6	PINK ^{13,19}	1p36	PINK-1	2-8% familial PD	Good	30-40 years
	PARK7	DJ – 1 ^{14,32}	1p36.23	DJ-1	1-2% familial PD	Good	20-30 years
	PARK15	FBX07 ^{10,30}	22q12.3	PARK-FBX07	Rare	Good	Childhood -30

Conclusion.

This review aimed to overview some genetics of PD; however, from the overwhelming amount of literature it is seen that PD is a complex pathogenic pathway where a tapestry of different events rather than just a single pathogenic pathway promotes the disease progression. These include the ubiquitin-proteasome and autophagy pathways, so genetically linked aberrations might promote protein misfolding leading to toxic aggregations, particularly, α-synuclein composed Lewy Bodies, PARK-2,6,8,15 and 17 forms of PD), mitochondrial-related redox pathways, particularly, PARK-2, 6,7 AND 18 and probablyLRRK2-related cases) and pathways involving aberrant protein

phosphorylation (e.g. in LRRK2-related cases). It is beyond doubts that new pathways and genes that are involved in endosome and lipid metabolisms will appear in the future, but it is crucial to realize that all pathways often act in a vicious cycle and they promote one each other and that each of PD-linked gene products affects multiple pathways. For instance, parkin is involved in several processes such as protein and mitochondrial homeostasis. Although there is no well-established trigger that induces the disease development, but latest research helped to understand some aspects of the disease. The present and future research can be an extremely useful tool to develop neuroprotective and remaining dopaminergic neurons preservation

therapies that will improve the quality of life of the PD patients. Moreover, it could be of a great therapeutic value to optimize the therapy for the PD patients depending on their genetic background.

References:

1. Albanese A., Valente E. M., Romito L. M., Bellacchio E., Elia A. E., Dallapiccola B. The PINK1 phenotype can be indistinguishable from idiopathic Parkinson disease // *Neurology*. 2005. N. 64. P.1958-1960.
2. Bretscher A., Edwards K., Fehon R.G. ERM proteins and merlin: integrators at the cell cortex // *Nature Review Molecular Cell Biology*. 2002. N. 3(8). P.586–599.
3. Chartier-Harlin M.-C., Dachsel J. C., Vilarino-Guell C., Lincoln S. J., LePrete F., Hulihan M. M., Kachergus J., Milnerwood A. J., Tapia L., Song M. S., Le Rhun E., Mutez E., and 38 others. Translation initiator EIF4G1 mutations in familial Parkinson disease // *American Journal of Human Genetics*. 2011. N. 89. P.398-406.
4. Chartier-Harlin M.C., Kachergus J., Roumier C., Mouroux V., Douay X., Lincoln S. et al. Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease // *Lancet*. 2004. N.364. P. 1167–1169.
5. Chou Chai and Kah-Leong Lim. Genetic Insights into Sporadic Parkinson's Disease Pathogenesis // *Current Genomics*. 2013. N. 14(8). P. 486–501.
6. Chung K. K., Zhang Y., Lim K. L., Tanaka Y., Huang H., Gao J. et al. Parkin ubiquitinates the alpha-synuclein-interacting protein, synphilin-1: implications for Lewy-body formation in Parkinson disease // *Nature Medicine*. 2001. N7 (10). P. 1144–1150.
7. Cruts M., Theuns J., Van Broeckhoven C. Locus-specific mutation data bases for neurodegenerative brain diseases // *Human Mutations*. 2012 Sep. N 33(9). P. 1340-1344.
8. Daniel G. Healy, Mario Falchi, Sean S. O'Sullivan, Vincenzo Bonifati, Alexandra Durr, Susan Bressman, Alexis Brice, Jan Aasly, Cyrus P Zabetian, Stefano Goldwurm, Joaquim J Ferreira, Eduardo Tolosa, Denise M Kay, Christine Klein, David R Williams, Connie Marras, Anthony E Lang, Zbigniew K Wszolek, Jose Berciano, Anthony HV Schapira, Timothy Lynch, Kailash P Bhatia, Thomas Gasser, Andrew J Lees, Nicholas W Wood, and on behalf of the International LRRK2 Consortium. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of

LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study // *Lancet Neurol*. 2008. N.7(7). P. 583–590.

9. Cookson M.R. The biochemistry of Parkinson's disease // *Annual Review Biochemistry*. 2005. N.74. P.29–52.

10. Dayne A. Beccano-Kelly, Naila Kuhlmann, Igor Tatarnikov, Mattia Volta, Lise N. Munsie, Patrick Chou, Li-Ping Cao, Heather Han, Lucia Tapia, Matthew J. Farrer and Austen J. Milnerwood. Synaptic function is modulated by LRRK2 and glutamate release is increased in cortical neurons of G2019S LRRK2 knock-in mice // *Frontal Cellular Neuroscience*. 2014. N. 8. P. 301.

11. Di Fonzo A., Dekker M.C, Montagna P, Baruzzi A., Yonova E.H., Correia Guedes L., Szczerbinska A., Zhao T., Dubbel-Hulsman L.O., Wouters C.H., de Graaff E., Oyen W.J., Simons E.J., Breedveld G.J., Oostra B.A., Horstink M.W., Bonifati V.FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome // *Neurology*. 2009. N. 20;72(3). P.240-245.

12. Dodson M.W., Leung Lok K., Mohiddin Lone, Lizzio Michael A., and Ming Guo. Novel ethyl methanesulfonate (EMS)-induced null alleles of the *Drosophila* homolog of LRRK2 reveal a crucial role in endolysosomal functions and autophagy *in vivo* // *Disease Model Mechanisms*. 2014. N.7(12). P.1351–1363.

13. Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P., Biglan K.M, Holloway R.G., Kieburtz K., Marshall F.J., Ravina B.M., Schifitto G., Siderowf A., Tanner C.M. // Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. // *Neurology*. 2007. N. 68(5). P. 384–386.

14. Hatano Y., Sato K., Elibol B., Yoshino H., Yamamura Y., Bonifati V., Shinotoh H., Asahina M., Kobayashi S., Ng A. R., Rosales R. L., Hassin-Baer S. and 9 others. PARK6-linked autosomal recessive early-onset parkinsonism in Asian populations // *Neurology*. 2004 N.63. P. 1482-1485.

15. Hedrich K., Djarmati A., Schafer N., Hering R., Wellenbrock C., Weiss P.H., Hilker R., Vieregge P., Ozelius L.J., Heutink P., Bonifati V., Schwinger E., Lang A. E., Noth J., Bressman S. B., Pramstaller P.P., Riess O., Klein C. DJ-1 (PARK7) mutations are less frequent than Parkin (PARK2) mutations in early-onset Parkinson disease // *Neurology*. 2004. N.62(3). P.389–394.

16. Huynh D. P., Scoles D. R., Nguyen D., Pulst S. M. The autosomal recessive juvenile Parkinson disease gene product, parkin, interacts with and ubiquitinates synaptotagmin XI // *Human Molecular Genetics*. 2003. N12 (20). P. 2587–2597.
17. Kilariski L. L., Pearson J. P., Newsway V., Majounie E., Knipe M. D., Misbahuddin A., Chinnery P. F., Burn D. J., Clarke C. E., Marion M. H., Lewthwaite A. J., Nicholl D. J., Wood N. W., Morrison K. E., Williams-Gray C. H., Evans J. R., Sawcer S. J., Barker R. A., Wickremaratchi M. M., Ben-Shlomo Y., Williams N. M., Morris H. R. Systematic Review and UK-Based Study of PARK2 (parkin): PINK1, PARK7 (DJ-1) and LRRK2 in early-onset Parkinson's disease // *Movement Disorders*. 2012. N.27(12). P. 1522–1529.
18. Kim H. R., Patrice D. Aleyasin, Hossein Hayley Shawn, Matthew P. Mount, Pownall Scott, Wakeham Andrew, Annick J. You-Ten, Suneil K. Kalia, Patrick Horne, Westaway, David, Lozano, Andres M. Hymie Anisman, David S. Park and Tak W. Mak Hypersensitivity of DJ-1-deficient mice to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and oxidative stress // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005. N:102(14). P. 5215–5220.
19. Kitada T., Asakawa S., Hattori N., Matsumine H., Yamamura Y., Minoshima S. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism // *Nature*. 1998. N392 (6676). P. 605–608.
20. Kruger R., Kuhn W., Leenders K.L., Sprengelmeyer R., Muller T., Woitalla D. et al. Familial parkinsonism with synuclein pathology: clinical and PET studies of A30P mutation carriers // *Neurology*. 2001. N.56. P.1355–1362.
21. Kumazawa R., Tomiyama H., Li Y., Imamichi Y., Funayama M., Yoshino H., Yokochi F., Fukusako T., Takehisa Y., Kashiwara K., Kondo T., Elibol B., Bostantjopoulou S., Toda T., Takahashi H., Yoshii F., Mizuno Y., Hattori N. Mutation analysis of the PINK1 gene in 391 patients with Parkinson disease // *Archives Neurology*. 2008. N. 65. P. 802-808.
22. Lesage S., Anheim M., Letournel F., Bousset L., Honore A., Rozas N., Pieri L., Madiona K., Durr A., Melki R., Verny C., Brice A. G51D alpha-synuclein mutation causes a novel parkinsonian-pyramidal syndrome // *Annual Neurology*. 2013. N.73. P.459-471.
23. Lin X., Parisiadou L., Gu X.-L., Wang L., Shim H., Sun L., Xie C., Long C.-X., Yang W.-J. Ding J. et al. Leucine-Rich Repeat Kinase 2 Regulates the Progression of Neuropathology Induced by Parkinson's-Disease-Related Mutant a-synuclein // *Neuron*. 2009. N.63. P.807-827.
24. Matsumine H, Yamamura Y, Hattori N, Kobayashi T, Kitada T, Yoritaka A et al. A microdeletion of D6S305 in a family of autosomal recessive juvenile parkinsonism (PARK2) // *Genomics*. 1998. N49 (1). P. 143–146.
25. Parsanejad Mohammad, Bourquard Noam, Dianbo Qu, Zhang Yi, Huang En, Maxime Rousseaux W. C., Aleyasin Hossein, Irrcher Isabella Steve, Dominique C. Vaillant, Raymond H. Kim, Ruth S. Slack, Tak W. Mak, Srinivasa T. Reddy, Figeys Daniel and Park David S. DJ-1 Interacts with and Regulates Paraoxonase-2, an Enzyme Critical for Neuronal Survival in Response to Oxidative Stress // *Public Library of Science One*. 2014. N 9(9): e106601.
26. Pankratz N., Nichols W. C., Uniacke S. K., Halter C., Murrell J., Rudolph A., Shults C. W., Conneally P. M., Foroud T., Parkinson Study Group. Genome-wide linkage analysis and evidence of gene-by-gene interactions in a sample of 362 multiplex Parkinson disease families // *Human Molecular Genetics*. 2003. N.12. P. 2599-2608.
27. Polymeropoulos M. H., Lavedan C., Leroy E., Ide S. E., Dehejia A., Dutra A. et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease // *Science*. 1997. N.276. P.2045–2047.
28. Poole A. C., Thomas R. E., Andrews L. A., McBride H. M., Whitworth A. J., Pallanck L. J. The PINK1/Parkin pathway regulates mitochondrial morphology // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008. N 105. P.1638-1643.
29. Takahashi H., Ohama E., Suzuki S., Horikawa Y., Ishikawa A., Morita T., Tsuji S., Ikuta F. Familial juvenile parkinsonism: clinical and pathologic study in a family // *Neurology*. 1994. N. 44.P. 437-441.
30. Shojaee S., Sina F., Banihosseini S. S., Kazemi M. H., Kalhor R., Shahidi G.-A., Fakhrai-Rad H., Ronaghi M., Elahi E. Genome-wide linkage analysis of a parkinsonian-pyramidal syndrome pedigree by 500 K SNP arrays // *American Journal of Human Genetics*. 2008. N. 82. P.1375-1384.

31. Schulz J. B., Falkenburger B. H. Neuronal pathology in Parkinson's disease // *Cell Tissue Res.* 2004. N. 318(1) P.135–147.
32. Shyu W. C., Lin S. Z., Chiang M. F., Pang C. Y., Chen S. Y., Hsin Y. L., Thajeb P., Lee Y. J., Li H. Early-onset Parkinson's disease in a Chinese population: 99mTc-TRODAT-1 SPECT, Parkin gene analysis and clinical study // *Parkinsonism Related Disorders.* 2005. N.11(3). P.173–180.
33. Singleton A. B., Farrer M., Johnson J., Singleton A., Hague S., Kachergus J. et al. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease // *Science.* 2003. N.302. P.841.
34. van Duijn C. V., M.C.J. Dekker V., Bonifati R. J., Galjaard J. J., Houwing-Duistermaat Sniijders P. J., Breedveld G. J., Horstink M., Sandkuijl L. A., Swieten J. C. van, B. A. Oostra, and P. Heutink *PARK7*, a Novel Locus for Autosomal Recessive Early-Onset Parkinsonism, on Chromosome 1p36 // *American Journal of Human Genetics.* 2001. N 69(3). P. 629–634.
35. Valente E. M., Bentivoglio A. R., Dixon P. H., Ferraris A., Ialongo T., Frontali M., Albanese A. Wood N. W. Localization of a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, *PARK6*, on human chromosome 1p35-p36 // *American Journal of Human Genetics.* 2001. N. 68. P. 895-900.
36. Wider C., Skipper L., Solida A., Brown L., Farrer M., Dickson, D., Wszolek Z.K., Vingerhoets F.J.G. Autosomal dominant dopa-responsive parkinsonism in a multigenerational Swiss family // *Parkinsonism Related Disorders.* 2008. N.14. P. 465-470.
37. Yu F., Zhou J. Parkin is ubiquitinated by Nrdp1 and abrogates Nrdp1-induced oxidative stress // *Neuroscience Letters.* 2008 N440 (1). P. 4–8.
38. Zarranz J. J., Alegre J., Gomez-Esteban J. C., Lezcano E., Ros R., Ampuero I. et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia // *Annals of neurology.* 2004. N.55. P.164–173.
39. Zimprich A., Biskup S., Leitner P., Lichtner P., Farrer M., Lincoln S., Kachergus J., Hulihan M., Uitti R. J., Calne D.B., Stoessl A.J., Pfeiffer R.F., Patenge N, Carbajal I.C., Vieregge P., Asmus F., Muller-Myhsok B., Dickson D. W., Meitinger T, Strom TM, Wszolek ZK, Gasser T. Mutations in *LRRK2* cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology // *Neuron.* 2004. N.44(4). P.601–607.
40. Zimprich A., Benet-Pages A., Struhal W., Graf E., Eck S. H., Offman M. N., Haubenberger D., Spielberger S., Schulte, E.C., Lichtner, P., Rossle S. C., Klopp N., and 22 others. A mutation in *VPS35*, encoding a subunit of the retromer complex, causes late-onset Parkinson disease // *America Journal of Human Genetics.* 2011. N. 89. P. 168-175.

Контактная информация:

Аканова Асия Айкановна, PhD докторант 2 года обучения по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей, Казахстан

Почтовый адрес: 050013, Казахстан, г. Алматы, ул. Фурманова 189/1, кв.28.

E-mail: a.a.akanova@gmail.com

Телефон: 87010181187

УДК 618.19-006-616-073.756.8

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ЯДЕРНОЙ И ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Т. А. Адылханов¹, А. А. Абильтаева², А. С. Байсалбаева²

Государственный медицинский университет города Семей, Казахстан

Кафедра онкологии и визуальной диагностики

¹Научный руководитель, д.м.н., профессор;

²Докторант Phd по специальности «Медицина»

Введение: Обзор посвящен проблемам диагностики метастатического рака молочной железы, которая отличается злокачественностью, ранним и быстрым лимфогенным и гематогенным метастазированием, неудовлетворительными отдаленными результатами. Приведены современные данные результатов своевременной лучевой диагностики и эффективности применяемых методов диагностики при данной патологии.

Цель: Анализ литературных данных о современных способах диагностики метастатического РМЖ.

Материалы и методы: Для выполнения поставленной цели нами проведен поиск публикаций в следующих базах данных: PubMed Medline, Health star, Embase, Cochrane, при помощи научной поисковой системы Google Scholar.

Результаты: Существуют разные мнения авторов о последовательности диагностики метастатического РМЖ. Следовательно, существует необходимость проведения исследования по разработке оптимального комплексного алгоритма лучевой и нуклеарной диагностики при метастатическом поражении РМЖ.

Выводы: Вопросы определения эффективных схем обследования пациентов, позволяющих в короткие сроки, с минимальными затратами получить достоверную информацию о метастатическом процессе, его распространенности и осложнениях с возможностью наблюдения за динамикой процесса остаются актуальными.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы, лучевая диагностика.

POSSIBILITIES OF MODERN NUCLEAR AND RADIATION DIAGNOSIS IN METASTATIC BREAST CANCER: LITERATURE REVIEW

T. A. Adylhanov¹, A. A. Abiltaeva², A. S. Baysalbaeva²

State Medical University of Semey, Kazakhstan

Department of Oncology and Imaging diagnosis

¹Scientific supervisor, MD, Professor;

²PhD student by specialty "medecine"

The article provides an overview of the literature data on contemporary methods of radiation diagnosis of metastatic breast cancer.

Introduction: The review deals with the diagnosis of metastatic breast cancer, which is characterized by malignancy, early and rapid lymphogenous and hematogenous metastasis, poor long-term results. Modern data results timely diagnosis and radiation efficiency of applied methods of diagnosis for this pathology.

The purpose of the analysis of published data on the modern methods of diagnosis of metastatic breast cancer. The **purpose** of the literature search was to find and analyze the literature on modern methods of diagnosis of metastatic breast cancer.

Materials and Methods: In order to accomplish the goal we searched publications in the following databases: PubMed Medline, Health star, Embase, Cochrane, with the help of the scientific search engine Google Scholar.

Results: There are different opinions of the authors of the sequence of diagnosis of metastatic breast cancer. Therefore, there is need for research to develop optimal algorithm integrated radiotherapy and nuclear diagnostic in metastatic breast cancer lesions.

Conclusions: The issues of determining effective schemes of examination of patients, allowing in a short time, with minimal cost to obtain reliable information on the metastatic process, its prevalence and complications with the ability to monitor the dynamics of the process are still relevant.

Keywords: breast cancer, metastases, radiation diagnosis.

МЕТАСТАЗДАНҒАН СҮТ БЕЗІНІҢ ЗАМАНАУИ ЯДРОЛЫҚ ЖӘНЕ СӘУЛЕЛІК ДИАГНОСТИКАСЫНЫҢ МҮМКІНДІКТЕРІ: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

Т. А. Адылханов¹, А. А. Абильтаева², А. С. Байсалбаева²

Семей мемлекеттік медициналық университеті, Қазақстан

Онкология және визуальді диагностика кафедрасы

¹Ғылыми жетекші, м.ғ.д., профессор;

² «Медицина» мамандығы бойынша PhD докторанты

Кіріспе: Әдеби шолу ісіктің қатерленуімен, ерте және жылдам лимфогенді және гематогенді метастаздануымен, емнен кейінгі соңғы нәтижелерінің қанағаттанарлықсыз болған метастазданған сүт безі қатерлі ісігінің өзекті мәселелеріне арналған. Уақтылы жасалған сәулелі диагностиканың заманауи деректері және осы ауру кезінде қолданылатын зерттеу әдістерінің тиімділігі келтірілген.

Берілген әдебиеттік шолудың **мақсаты** метастаздық сүт безінің қатерлі ісігінің заманауи диагностикалық әдістері жайлы әдебиеттерді тауып, соған талдау жасау.

Материалдар мен әдістер: қойылған мақсаттарды орындау үшін мақалалар мына көрсетілген мақалалар базасында іздестірілді: PubMed Medline, Health star, Embase, Cochrane, сонымен қатар іздеу жүйесі Google Scholar көмегімен жүргізілді.

Нәтижелері: Сүт безінің метастазданған қатерлі ісігінің зерттеу тәртіптері жайлы авторлардың ойлары әртүрлі. Осыған байланысты, сүт безінің метастазданған қатерлі ісігін зерттеу кезінде тиімді кешенді сәулелі және нуклеарлы диагностикасының алгоритмі керектігі туындайды.

Қорытынды: науқастарды тез арада, аз шығын шығара отырып, метастаз жайлы, оның таралуы және асқынуларына байланысты динамикасын бақылап отыруы жайлы толық ақпарат алу кезіндегі зерттеу схемаларының тиімділігі туралы сұрақтар өте өзекті.

Негізгі сөздер: сүт безінің қатерлі ісігі, метастаздар, сәулелі және ядролық диагностика.

Библиографическая ссылка:

Адылханов Т.А., Абильтаева А.А., Байсалбаева А.С. Возможности современной ядерной и лучевой диагностики метастатического рака молочной железы: обзор литературы. // Наука и Здравоохранение. 2015. №3. С. 37-46.

Adykhanov T.A., Abiltaeva A.A., Baysalbaeva A.S. Possibilities of modern nuclear and radiation diagnosis in metastatic breast cancer: literature review. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 3, pp. 37-46.

Адылханов Т.А., Абильтаева А.А., Байсалбаева А.С. Метастазданған сүт безінің заманауи ядролық және сәулелік диагностикасының мүмкіндіктері: әдебиеттерге шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. №3. Б. 37-46.

Введение. Одной из основных причин, заметно влияющих на состояние здоровья женщин, является высокий уровень заболеваний молочной железы. По данным онкологической службы Республики Казахстан (РК) за 2013 год рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин, составив 11,7%. Аналогичные показатели в странах Европы (14,6‰ [28] и США (12‰ [25]). Показатель заболеваемости в РК составил 22,7‰ населения. Показатель смертности от РМЖ составил 8,1‰, (после рака легкого и желудка). В целом показатели заболеваемости и смертности от РМЖ продолжает неуклонно расти.

Главной причиной смерти больных РМЖ является метастазирование [5,43]. Наиболее часто РМЖ метастазирует в кости. Одни авторы сообщают, о 13,5-14,6% метастатическом поражении скелета на основании всего массива больных РМЖ [6], другие о значительно более частом развитии костных метастазов (55,7-64,6%) [10,8].

Целью обзора явился анализ литературных данных о современных способах диагностики метастатического РМЖ.

Материалы и методы.

Для достижения поставленной цели был выполнен систематический поиск, анализ данных публикаций и онлайн ресурсов.

Все принятые к формированию обзора работы были индексированы в базах данных PubMed, Medline, Cinahl, Embase, e-library, Cochrane, Health star при помощи научной поисковой системы Google Scholar. Глубина поиска составила 15 лет (с 2002 по 2015 гг.).

В ключевые пункты поисковых запросов для формирования обзора литературы были представлены следующие элементы: «рак молочной железы», «метастазы РМЖ», «лучевая диагностика метастаза РМЖ», «радионуклидная диагностика метастаза РМЖ».

Критерии включения публикаций в обзор:

- Публикации за последние 15 лет (в редких случаях возможны ссылки на более ранние публикации, если они имеют научную или историческую ценность в данном контексте);

- Публикации на русском и английском языках;

- Публикации, включённые в базы Medline; PubMed, Cinahl, Embase, e-library, Cochrane, Health star.

- Публикации с чётко сформулированными и статистически доказанными выводами. Критерии исключения публикаций в обзор:

- Резюме докладов;
- Газетные публикации;
- Личные сообщения.

Всего было найдено 253 источника. После предварительного ознакомления для последующего анализа были отобраны 46 источников. Данный литературный обзор основывается на анализе этих публикаций.

Результаты. Метастазы РМЖ в кости наиболее часто локализуются в грудном и поясничном отделах позвоночника, костях таза, ребрах. Важной особенностью костного метастазирования РМЖ является множественность поражения различных отделов скелета (72,5%) и одновременное поражение костной системы, других органов и систем (78,9%) [3,9,19]. Так же имеются данные, что РМЖ является вторым по частоте источником метастазов в ЦНС и головной мозг (в 18-30% наблюдений) [17].

Следует отметить, что у 20-30% больных РМЖ с метастатическим поражением костей, клинические симптомы отсутствуют [32]. В этих случаях диагностика костных метастазов представляет значительные трудности, обусловленные мало выраженными клиническими проявлениями, особенно на ранних стадиях формирования метастазов [18].

Традиционно для выявления наличия метастазов РМЖ используется широкий спектр различных методов, включающих биохимические, иммунологические, физические и лучевые методы исследования.

В настоящее время в арсенале онкологов имеются самые разнообразные и высокотехнологические методы лучевой и ядерной диагностики, такие как ультразвуковое исследование с тонкоигольной биопсией (УЗИ с ТИБ), рентгенография, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), скintiграфия костей, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ). Несмотря на наличие в арсенале врачей всех вышеперечисленных методов диагностики определение реальной распространенности метастатического процесса у каждого отдельного больного остается далеко не решенной проблемой, требующей переосмысления и каких-то новых подходов.

В имеющихся публикациях, как правило, приводятся лишь данные о чувствительности,

специфичности и точности определенного диагностического метода. Между тем, в них нередко отсутствуют рекомендации о критериях, которыми следует руководствоваться при выборе наиболее эффективного способа визуализации метастазов с целью выявления изменений и уточнения их структуры [13].

Классическим и наиболее ранним методом диагностики и наблюдения оперированных пациентов, подозреваемых в метастатическом поражении РМЖ, является рентгенологический метод. Однако существуют ограничения информативности данного подхода, связанные с физической характеристикой метода, определением относительной проницаемости тканей для высокочастотного электромагнитного излучения.

При рентгенографии определяются лишь те деструктивные зоны, где деминерализация костной структуры превышает 30%. Они составляют не более половины всех депозитивных изменений скелета. В теле позвонка не всегда видны очаги до 15 мм в диаметре [16].

По данным литературного анализа, рентгенологический метод во многих публикациях является высокоспецифичным, но недостаточно чувствительным при выявлении костных метастазов РМЖ [20].

Имеются ограничения в плане информативности УЗИ в диагностике костных метастазов, так как в основном УЗИ визуализирует мягкие ткани. Так же не всегда имеются адекватные ультразвукографические доступы к органам, где могут развиваться метастазы РМЖ [40].

Роль компьютерной томографии описана в целом ряде соответствующих работ [41,7,1]. Метод позволяет отчетливо визуализировать состояние костных структур, так же дает возможность получения трехмерных изображений исследуемой зоны. Разрешение КТ по контрастности значительно превышает характеристики проекционных рентгеновских технологии [15]. Мультиспиральная КТ с внутривенным болюсным контрастированием дает возможность выявить мелкие очаги метастазов и образования в различных органах. По данным исследования А.Б. Абдураимов с соавт., (2007) накопление контрастного вещества в злокачественных образованиях помогает выявить опухоли диаметром менее 1 см [2].

Таким образом, литературный анализ указывает на значительную диагностическую ценность МСКТ по сравнению с рентгенографией. Однако, при КТ, разнообразие и состояние мягкотканых элементов отображается значительно хуже. В то же время, именно МРТ позволяет оценивать состояние различных мягких тканей области головы, шеи и образований спинного мозга исключительно детально. По данным G.P. Schmidt [42] у больных РМЖ с предполагаемыми костными метастазами чувствительность и специфичность МРТ составили 96,5% и 100%. Однако при МРТ не удается определить злокачественность, распространенность, жизнеспособность опухолевых клеток. МРТ занимает достаточно большое время, необходимое для получения изображений, что приводит к артефактам от дыхательных движений [12]. Так же у МРТ имеются ряд общих противопоказаний (искусственные водители ритма, искусственные клапаны сердца, ферромагнитные сосудистые клипсы, клаустрофобия) [14].

В работе, опубликованной W.Yu. Ussov et al. (1997), 26 больным с раком молочной железы стадии T₁₋₃N₁₋₃M₀₋₁ проведены сравнительные исследования ОФЭКТ с ^{99m}Tc-MIBI и МРТ грудной клетки для выявления отдаленных метастазов в подмышечные, над- и подключичные, верхние и нижние парастернальные лимфоузлы. Сделан вывод, что ОФЭКТ предпочтительнее МРТ в выявлении метастазов рака молочной железы [33].

Однако провести полную функциональную оценку очага поражения и жизнеспособность опухолевых клеток может осуществить ПЭТ совмещенная с КТ. При этом проведение ПЭТ/КТ в режиме «всего тела» позволяет оценивать распространенность опухолевого процесса за одно исследование [4], что практически, неосуществимо с помощью рентгенографии и других методов. В клинической медицине ПЭТ применяется с конца 90х годов 20-го столетия [29,30]. ПЭТ - один из современных методов ядерной диагностики, позволяющий дать качественную и количественную оценку биохимических процессов, происходящих в живом организме. Использование при (ПЭТ) позитрон-излучающих радиотрейсеров с известной фармакокинетикой позволяют изучить такие аспекты метаболизма, как интенсивность гликолиза, синтеза белков, жирных кислот,

транспорта аминокислот, состояние рецепторного статуса, апаптоз, пролиферацию, связывание антител, ангиогенез, уровень оксигенации или гипоксии клеток, степень перфузии, а также многие другие процессы [45].

К настоящему времени диагностическое значение ПЭТ широко обсуждается в большом количестве специальных работ за рубежом, однако, в нашей стране изучено недостаточно.

По практическим рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network) рутинная рентгенография органов грудной клетки рекомендована пациентам только с РМЖ I клинической группой. Для пациентов с поражением лимфоузлов II и III стадии рекомендовано сканирование костной системы и КТ грудной и брюшной полости с контрастированием. Фтордезоксиглюкоза (ФДГ) ПЭТ рекомендуется в качестве опции для пациентов с рецидивом или в IV стадии [27,22,45]. По данным Moon et al [37] чувствительность ФДГ - ПЭТ составляет 93%, специфичность 79%, где в исследовании были обследованы 57 пациентов с подозрением на рецидив и метастатический РМЖ.

Tatsumi et al. [26] исследовали 69 пациентов, 61 пациенту подозреваемых в рецидиве РМЖ была проведена ПЭТ/КТ, который - у 52 пациента подтвердил рецидив РМЖ. Чувствительность, специфичность и точность данного исследования была 84%, 88%, 86%. В большом ретроспективном исследовании, Manhor et al. [34] были исследованы 111 пациентов с клиническим подозрением на рецидив РМЖ и метастатической болезни с помощью ПЭТ/КТ. Исследование показало, что ПЭТ/КТ является чувствительным и специфичным методом для обнаружения и рестадирования рецидива РМЖ, где чувствительность и специфичность составила 98,7% и 85,3%. Недавно Aukema et al. [23] в своем исследовании установили, что ПЭТ/КТ имеет возможность обнаружить отдаленные метастазы, которые не видимы на обычных изображениях (рентген и др. методы) у пациентов с подтвержденными loco-региональными рецидивами РМЖ.

Однако, существуют исследования, где поставили под сомнение преимущества применения ПЭТ у больных РМЖ, так как были получены данные о его, исходно низкой, гликолитической активности [24,39]. Растущая популярность позитронно-эмиссионной томографии стимулировала проведение ряда

сравнительных исследований информативности остеосцинтиграфии и ПЭТ при диагностике изменений в скелете. В части случаев отмечено, что некоторые метастатические очаги остаются инертными с точки зрения гликолитической активности, что объясняет более низкую чувствительность ПЭТ. Кроме этого, в ряде анатомических регионов высокая гликолитическая активность нормальных тканей может затруднять визуализацию костных метастазов – поясничный отдел позвоночника, лопатка, крестец, кости черепа [21,35,38].

Основным недостатком ПЭТ является низкая чувствительность при обнаружении метастатических очагов с невысокой гликолитической активностью и высокое накопление ¹⁸F-ФДГ при некоторых доброкачественных пролиферативных и/или воспалительных процессах [11].

Противоречивые данные научных исследований свидетельствуют об актуальности в исследовании данной проблемы глубже.

Обсуждение результатов. Однако, алгоритм диагностики больных метастатическим РМЖ с использованием лучевых и ядерных методов до сих пор не оптимизирован. Существуют разные мнения авторов о последовательности диагностики метастатического РМЖ. Следовательно, существует необходимость проведения исследований по разработке оптимального комплексного алгоритма лучевой и нуклеарной диагностики при метастатическом поражении РМЖ.

Список литературы:

1. Абдураимов А. Б. Мультиспиральная компьютерная томография в комплексной диагностике опухолей молочной железы: дис. ...канд. мед. наук., 2006. 93 с.
2. Абдураимов А. Б., Араблинский А. В., Леонова Н. Ю., Бельшева Е. С. Возможности применения мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием в диагностике инфильтративно-отечной формы рака молочной железы // Материалы Всероссийского конгресса лучевых диагностов. ГОУ ВПО Московская Медицинская Академия им. И.М. Сеченова, 2007. С.12.
3. Ахатов Т. А., Панов В. О., Айххоф Ф. У. Магнитно-резонансная томография спинного мозга и позвоночника. Москва, 2000. С. 334-335.

4. *Важенин А. В., Афанасьева Н. Г., Важенина Д. А., Зотова А. С., Супрончук Н. В., Ваганов Н. В., Калантаев Д. Б., Чащухин Д. Н., Трофимов Д. В., Варенникова А. А., Озеров Е. А.* Региональный центр позитронной эмиссионной томографии: оценка первоначальных результатов работы // Российский онкологический журнал. 2012. №3. С. 30-31.
5. *Зубарев А. В.* Диагностический ультразвук. Костно-мышечная система. М.:ООО «Фирма-Стром», 2002. С. 5-31.
6. *Калантаев Д. Б.* Место радионуклидной диагностики в алгоритме раннего выявления костных метастазов рака легкого, молочной и предстательной железы: дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2006. С.13-40.
7. *Карельская Е. А.* Компьютерная томография в диагностике метастатических изменений в легких при раке молочной железы: дис.канд.мед.наук. Санкт-Петербург, 2006. 129с.
8. *Корниенко В. Н., Пронин И. Н.* Диагностическая нейрорадиология. Москва, 2006. С.1263-1269.
9. *Корниенко В. Н., Коновалов А. Н.,* Компьютерная томография в нейрохирургической клинике. Москва, 1985. С.293.
10. *Комаров И. Г., Комов Д. В.* Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. М.: Триада-Х, 2002. С.13-60.
11. *Крживицкий П. И.* Клинико-лучевая диагностика метастатического поражения скелета // Практическая онкология. 2011. Т.12, №3. 107 с.
12. *Нуднов Н. В., Сергеенкова Т. Г., Хорикова Е. Н. и др.* Комплексная диагностика заболеваний молочной железы // Медицинская визуализация. 2000. №4. С. 46-53.
13. *Маковкин Д. В.* Экономические аспекты состояния маммологической службы Российской Федерации в 1998-2001гг // Медицинская визуализация. 2003. №1. С.63-67.
14. *Попов О. С., Плечев В. В., Попова О. В.* Маммопластика при нарушениях объема и формы молочной железы. М.: 2002. С. 176.
15. *Прокоп М., Галански М.* Спиральная и многослойная компьютерная томография: Учебн. Пособие: В 2 т.; Пер. с англ.; Под ред. А.В. Зубарева, Ш.Ш. Шотемора. М.: МЕДпрессинформ, 2006-2007. Т.2. С. 629-631.
16. *Рейнберг С. А.* Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов: в 2 т. М.: Медицина, 1964. С. 461-476.
17. *Сафаров Б. И., Олюшин В. Е., Берснев В. П., Улитин А. Ю.* Метастатическое поражение головного мозга // Материалы третьего съезда нейрохирургов Украины. 2003. С. 137.
18. *Соколова В. А.* Магнитно-резонансная томография в диагностике и мониторинге метастатических опухолей позвоночника после лучевой терапии // Вестник РНЦРР МЗРФ 2009. №9. http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v9/papers/sokolova_v9.htm. (дата обращения: 03.05.2014)
19. *Харченко В. П., Котляров П. М., Сергеев Н. И.* МРТ в диагностике метастатического поражения костного скелета и оценке эффективности их лечения // Материалы Всероссийского конгресса лучевых диагностов. Москва, 2007. С. 334-335.
20. *Шотемор Ш. Ш.* Путеводитель по диагностическим изображениям (показания, возможности, пределы). Справочник практического врача. М.:Сов.спорт, 2001. С-396.
21. *Abe K., Sasaki M., Kuwabara Y. et al.* Comparison of 18FDG PET with 99mTcHDMP scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with breast cancer // Ann. Nucl. Med. 2005. Vol.19. P.573-579.
22. *Aboagye E. O., Price P. M.* Use of positron emission tomography in anticancer drug development // Invest New Drugs. 2003. Vol. 21, №2. P.169-181.
23. *Aukema T. S., Rutgers Th E. J., Vogel W. V., Teertstra H. J., Oldenburg H. S. et al.* The role of FDG PET/CT in patients with locoregional breast cancer recurrence: a comparison to conventional technique // EJSO. 2010. Vol. 36. P. 387-392.
24. *Bury T., Barreto A., Daenen F. et al.* Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer // Eur. J. Nucl. Med. 1998. Vol. 25. P. 1244-1247.
25. *Carol DeSantis., Jiemin Ma., Leah Bryan Ahmedin Jemal.* Breast cancer statistics for 2013 // CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2014. Vol. 64, №1. P. 52-62.
26. *Dirisamer A., Halpern B. S., Flöry D., Wolf F., Beheshti M., Mayerhoefer M. E. et al.* Integrated contrast-enhanced diagnostic whole-body PET/CT as a first-line restaging modality in patients with suspected metastatic recurrence of breast cancer // Euro. J. Radiol. 2010. Vol.73, P. 294-299.
27. *Eubank W B., Mankoff D., Bhattacharya M et al.* Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with

recurrent or metastatic breast cancer // *Am. J. Roentgenol.* 2004. Vol. 183, №2. P. 479-486.

28. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J. W. W., Comber H., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012 // *European Journal of Cancer.* 2013. Vol. 49, № 6. P. 1374-1403.

29. Flanagan F. L., Dehdashti F, Siegel B. A. PET in breast cancer // *Semin Nucl Med.* 1998. P. 290-302.

30. Gallowitsch H. J., Kresnik E., Gasser J et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of tumour recurrence and metastases in the follow-up of patients with breast carcinoma; a comparison to conventional imaging // *Invest Radiol.* 2003. №38. P. 250-256.

31. Kamel E. M., Wyss M. T., Fehr M. K., von Schulthess G. K., Goerres G. W. [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence of breast cancer // *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 129, №3. P. 147-153.

32. Lecouvet F. E., Geukens D., Stainier A. et al. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26, № 7. P. 1189-1190.

33. Linden A., Reusch K., Smolarz K., Jungehulsing M. Retro-sternal lymph node metastases in breast cancer: lym-phoscintigraphy and magnetic resonance tomography // *J. Clin. Oncol.* 2001. №8. P. 3516-3523.

34. Manohar K., Mittal B. R., Senthil R., Kashyap R., Bhattacharya A., Singh G. Clinical utility of F-18 FDG PET/CT in recurrent breast carcinoma // *Nucl. Med. Commun.* 2012. Vol. 33, №6. P. 591-596.

35. Mathieu I., Mazy S., Willemart B. et al. Inconclusive triple diagnosis in breast cancer imaging: is there a place for scintimammography? // *J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2005. Vol. 46. P. 1574 -1581.

36. Moon D. H., Maddahi J., Silverman D. H., Glaspy J. A., Phelps M. E., Hoh C. K. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma // *J. Nucl. Med.* 1998. Vol. 39, №3. P. 431-435.

37. Moon D. H., Phelps M. E., Hoh C. K. Viability assessment with MRI is superior to FDG-PET for viability // *J. Nucl. Car.* 2010. Vol. 17. №2. P. 292.

38. Nieweg O. E., Rijk M. C., Olmos R. A. V., Hoefnagel C. A. Sentinel node biopsy and selective lymph node clearance – impact on regional control and survival in breast cancer and melanoma // *J. Nucl. Med.* 2005. Vol. 32. P. 631-634.

39. Nomori H., Watanabe K., Ohtsuka T. et al. Visual and semiquantitative analyses for F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning in pulmonary nodules 1 cm to 3 cm in size // *Ann. Thorac. Surg.* 2005. Vol. 79. P. 984-988.

40. Paik S. H., Chung M. J., Park J. S. High-resolution sonography of the rib: can fracture and metastasis be differentiated? // *Am. J. Roentgenol.* 2005. Vol. 184, №3. P. 969-974.

41. Sadako Akashi-Tanaka., Takashi Fukutomi., Natsuko Sato., Kunihisa Miyakawa. The role of computed tomography in the selection of breast cancer treatment // *Breast Cancer.* 2003. Vol. 10, №3. P. 198-203.

42. Schmidt G. P., Baur-Melnyk A., Tiling R., Hahn K. et al. Comparison of high resolution whole-body MRI using parallel imaging and PET-CT. First experiences with a 32-channel MRI system // *Radiologe.* 2004. Vol. 44, № 9. P. 889-898.

43. Schmidt G. P., Baur-Melnyk A., Haug A. et al. Comprehensive imaging of tumor recurrence in breast cancer patients using whole-body MRI at 1.5 and 3 T compared to FDG-PET-CT // *Eur. J. Radiol.* 2008. Vol. 65, №1. P. 47-58.

44. Tran A., Pio B. S., Khatibi B., Czernin J., Phelps M. E., Silverman D. H. 18F-FDG PET for staging breast cancer in patients with inner-quadrant versus outer-quadrant tumors: comparison with long-term clinical outcome // *J. Nucl. Med.* 2005. Vol. 46, №9. P. 1455-1459.

45. Vranjesevic D., Filmont J. E., Meta J. et al. Whole-body (18)F-FDG PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients // *J. Nucl. Med.* 2002. Vol. 43, №3. P. 325-329.

46. Wirth A., Seymour J. F., Hicks R. J et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma // *Am. J. Med.* 2002. Vol. 112. P. 262-268.

References:

1. Abduraimov. A. B. *Mul'tispiral'naya komp'yuternaya tomografiya v kompleksnoi diagnostike opukholei molochnoi zhelezy: (kand. diss.)* [Multislice computed tomography in the diagnosis of breast cancer: Doct. Diss.]. Moscow, 2006. 93 p.

2. Abduraimov A. B., Arablinskii A. V., Leonova N. Yu., Belysheva E. S. Vozmozhnosti primeneniya mul'tispiral'noi komp'yuternoj tomografii s vnutrivennym kontrastirovaniem v diagnostike infil'trativno-otechnoi formy raka molochnoi zhelezy [Applications for MCT with intravenous contrast in the diagnosis of edematous infiltrative forms of breast cancer]. *Materialy Vserossiiskogo kongressa luchevykh diagnostov. GOU VPO Moskovskaya Meditsinskaya Akademiya im. I.M. Sechenova* [Proceedings of the All-Russian Congress X-ray diagnosticians. Sechenov Moscow Medical Academy. IM Sechenov] 2007.P.12.
3. Akhadov T. A., Panov V. O., Aikhhof F. U. *Magnitno-rezonansnaya tomografiya spinnogo mozga i pozvonochnika* [Magnetic resonance imaging of the spinal cord and spinal column]. Moscow, 2000. P. 334-335.
4. Vazhenin A. V., Afanas'eva N. G., Vazhenina D. A., Zotova A. S., Supronchuk N. V., Vaganov N. V., Kalantaev D. B., Chashchukhin D. N., Trofimov D. V., Varennikova A. A., Ozerov E. A. Regional'nyi tsentr pozitronnoi emissionnoi tomografii: otsenka pervonachal'nykh rezul'tatov raboty [Regional Centre for positron emission tomography: evaluation of initial results]. *Ros. Onk. zhurnal*. [Russian Journal of Oncology] 2012. №3. P.30-31.
5. Zubarev A. V. *Diagnosticheskii ul'trazvuk. Kostno-myshechnaya sistema* [Diagnostic ultrasound. Musculoskeletal system]. M.: OOO «Firma-Strom», 2002.P.5-31. [in Russian]
6. Kalantaev D. B. *Mesto radionuklidnoi diagnostiki v algoritme rannego vyyavleniya kostnykh metastazov raka legkogo, molochnoi i predstatel'noi zhelezy: dis. ...cand. med. nauk* [The role of radionuclide diagnostic algorithm for early detection of bone metastases of lung cancer, breast and prostate cancer: Cand. Diss.]. Ufa, 2006. P.13-40.
7. Karel'skaya E. A. *Komp'yuternaya tomografiya v diagnostike metastaticheskikh izmenenii v legkikh pri rake molochnoi zhelezy: dis. ...cand. med. nauk* [Computed tomography in the diagnosis of metastatic lung changes in breast cancer: Cand. Diss.]. Sankt-Peterburg, 2006. 129p.
8. Kornienko V. N., Pronin I. N. *Diagnosticheskaya neuroradiologiya* [Diagnostic Neuro-radiology]. Moscow, 2006. P.1263-1277.
9. Kornienko V. N., Pronin I. N., *Komp'yuternaya tomografiya v neirokhirurgicheskoi klinike* [Computed tomography in neurosurgical clinic]. Moscow. 1985. C.293.
10. Komarov I. G., Komov D. V. *Metastazy zlokachestvennykh opukholei bez vyyavlenogo pervichnogo ochaga* [Metastases of malignant tumors revealed no primary lesion]. M.: Triada-X, 2002. P. 13-60. [in Russian]
11. Krzhivitskii P. I. *Kliniko-luchevaya diagnostika metastaticheskogo porazheniya skeletal* [Clinical ray diagnosis of metastatic lesions of the skeleton]. *Prakticheskaya onkologiya* [Practical oncology]. 2011, T.12, №3. P.107. [in Russian]
12. Nudnov N. V., Sergeenkova T. G., Khorikova E. H. i dr. *Kompleksnaya diagnostika zabolevanii molochnoi zhelezy* [Complex diagnostics of breast diseases]. *Meditsinskaya vizualizatsiya* [Medical visualization] 2000.№4.P. 46-53. [in Russian]
13. Makovkin D.V. *Ekonomicheskie aspekty sostoyaniya mammologicheskoi sluzhby RF v 1998-2001gg.* [Economic aspects of the state of the Breast Service of Russia in 1998-2001] *Meditsinskaya vizualizatsiya* [Medical visualization] 2003.№1.P.63-67. [in Russian].
14. Popov O. S., Plechev V. V., Popova O. V. *Mammoplastika pri narusheniyakh ob"ema i formy molochnoi zhelezy* [Breast Implants for violations of the volume and shape of the breast]. M.: 2002. P. 176. [in Russian]
15. Prokop M., Galanski M. *Spiral'naya i mnogosloinaya komp'yuternaya tomografiya* [Multilayer and spiral computed tomography]. Uchebn. Posoboie [Study guidelains, translation from English by redaction A.V. Zubareva, Sh.Sh. Shotemora]. M.: MEDpress-inform, 2006-2007. T.2. P. 629-631. [in Russian]
16. Reinberg S. A. *Rentgenodiagnostika zabolevanii kostei i sustavov* [Radiology bone and joint diseases]. v 2 t. M.: *Meditsina* [Medicine], 1964. P.461-476. [in Russian].
17. Safarov B. I., Olyushin V. E., Bersnev V. P., Ulitin A. Yu. *Metastaticheskoe porazhenie golovnogo mozga* [Metastatic brain damage]. *Materialy tret'ego s"ezda neirokhirurgov Ukrainy* [Materials of III congress of neurosurgeon of Ukraine]. 2003. P. 137.
18. Sokolova V. A. *Magnitno-rezonansnaya tomografiya v diagnostike i monitoringe metastaticheskikh opukholei pozvonochnika posle luchevoi terapii* [Magnetic resonance imaging in the diagnosis and monitoring of metastatic tumors of the spine after radiotherapy]. *Vestnik RNTsRR MZ RF* [Vestnik.rncr.ru MH RF] 2009. N9.

http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v9/papers/sokolova_v9.htm. [The date of circulation 03.05.2014] [in Russian]

19. Kharchenko V. P., Kotlyarov P. M., Sergeev N. I. MRT v diagnostike metastaticheskogo porazheniya kostnogo skeleta i otsenke effektivnosti ikh lecheniya [MRI in the diagnosis of metastatic skeletal lesions and evaluating the effectiveness of their treatment]. *Materialy Vserossiiskogo kongressa luchevykh diagnostov* [Materials of All-Russian congress of Radiologists] Moscow, 2007. P. 334-335.

20. Shotemor Sh. Sh. *Putevoditel' po diagnosticheskim izobrazheniyam i pokazaniya, vozmozhnosti, predely. Spravochnik prakticheskogo vracha* [Guide to diagnostic imaging (readings possible limits) Directory of Practitioners]. M.: Sov.sport, 2001. P.396.

21. Abe K., Sasaki M., Kuwabara Y. et al. Comparison of 18FDGPET with 99mTcHDMP scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with breast cancer. *Ann. Nucl. Med.* 2005. Vol.19. P.573-579.

22. Aboagye E. O., Price P. M. Use of positron emission tomography in anticancer drug development. *Invest New Drugs.* 2003. Vol. 21, №2. P.169-181.

23. Aukema T. S., Rutgers Th E. J., Vogel W. V., Teertstra H. J., Oldenburg H. S. et al. The role of FDG PET/CT in patients with locoregional breast cancer recurrence: a comparison to conventional technique. *E J S O.* 2010. Vol. 36. P. 387-392.

24. Bury T., Barreto A., Daenen F., et al. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur. J. Nucl. Med.* 1998. Vol. 25. P.1244-1247.

25. Carol DeSantis., Jiemin Ma., Leah Bryan, Ahmedin Jemal. Breast cancer statistics for 2013. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2014. Vol. 64, №1. R. 52-62.

26. Dirisamer A., Halpern B. S., Flöry D., Wolf F., Beheshti M., Mayerhoefer M. E. et al. Integrated contrast-enhanced diagnostic whole-body PET/CT as a first-line restaging modality in patients with suspected metastatic recurrence of breast cancer. *Euro. J. Radiol.* 2010. Vol. 73. P. 294-299.

27. Eubank W B., Mankoff D., Bhattacharya M. et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer. *Am. J. Roentgenol.* 2004. Vol. 183, №2. P. 479-486.

28. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh. J. W. W., Comber H., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer.* 2013. Vol. 49, № 6. P. 1374-1403.

29. Flanagan F. L., Dehdashti F, Siegel B. A. PET in breast cancer. *Semin Nucl Med.* 1998. P. 290-302.

30. Gallowitsch H. J., Kresnik E., Gasser J et al. *F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of tumour recurrence and metastases in the follow-up of patients with breast carcinoma; a comparison to conventional imaging.* *Invest Radiol.* 2003. №38. P. 250-256.

31. Kamel E. M., Wyss M. T., Fehr M. K., von Schulthess G. K., Goerres G. W. [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence of breast cancer. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 129, №3. P. 147-153.

32. Lecouvet F. E., Geukens D., Stainier A et al. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26, № 7. P. 1189-1190.

33. Linden A., Reusch K., Smolarz K., Jungehulsing M. Retro-stemal lymph node metastases in breast cancer: lym-phoscintigraphy and magnetic resonance tomography. *J. Clin. Oncol.* 2001. №8. P. 3516-3523.

34. Manohar K., Mittal B. R., Senthil R., Kashyap R., Bhattacharya A., Singh G. Clinical utility of F-18 FDG PET/CT in recurrent breast carcinoma. *Nucl. Med. Commun.* 2012. Vol. 33, №6. P. 591-596.

35. Mathieu I., Mazy S., Willemart B. et al. Inconclusive triple diagnosis in breast cancer imaging: is there a place for scintimammography? *J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2005. Vol. 46. P.1574-1581.

36. Moon D. H., Maddahi J., Silverman D. H., Glaspy J. A., Phelps M. E., Hoh C. K. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma's. *J. Nucl. Med.* 1998. Vol. 39, №3. P. 431-435.

37. Moon D. H., Phelps M. E., Hoh C. K. Viability assessment with MRI is superior to FDG-PET for viability. *J. Nucl. Car.* 2010. Vol.17. №2. P. 292.

38. Silverman D. H., Glaspy J. A., Phelps M. E., Hoh C. K. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J. Nucl. Med.* 1998. Vol. 39, №3. P. 431–435.

39. Nieweg O. E., Rijk M. C., Olmos R. A. V., Hoefnagel C. A. Sentinel node biopsy and selective lymph node clearance – impact on regional control and survival in breast cancer and melanoma. *J. Nucl. Med.* 2005. Vol. 32. P. 631–634.

40. Nomori H., Watanabe K., Ohtsuka T. et al. Visual and semiquantitative analyses for F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning in pulmonary nodules 1 cm to 3 cm in size. *Ann. Thorac. Surg.* 2005. Vol. 79. P. 984–988.

41. Paik S. H., Chung M. J., Park J. S. High-resolution sonography of the rib: can fracture and metastasis be differentiated? *Am. J. Roentgenol.* 2005. Vol. 184, №3. P. 969–974.

42. Sadako Akashi-Tanaka, Takashi Fukutomi, Natsuko Sato, Kuniyoshi Miyakawa. The role of computed tomography in the selection of breast cancer treatment. *Breast Cancer.* 2003. Vol. 10, №3. P. 198–203.

43. Schmidt G. P., Baur-Melnyk A., Tiling R., Hahn K et al. Comparison of high resolution

whole-body MRI using parallel imaging and PET-CT. First experiences with a 32-channel MRI system. *Radiologe.* 2004. Vol. 44, № 9. P. 889–898.

44. Schmidt G. P., Baur-Melnyk A., Haug A et al. Comprehensive imaging of tumor recurrence in breast cancer patients using whole-body MRI at 1.5 and 3 T compared to FDG-PET-CT. *Eur. J. Radiol.* 2008. Vol. 65, №1. P. 47–58.

45. Tran A., Pio B. S., Khatibi B., Czernin J., Phelps M. E., Silverman D. H. 18F-FDG PET for staging breast cancer in patients with inner-quadrant versus outer-quadrant tumors: comparison with long-term clinical outcome. *J. Nucl. Med.* 2005. Vol. 46, №9. P. 1455–1459.

46. Vranjesevic D., Filmont J. E., Meta J., et al. Whole-body (18)F-FDG PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. *J. Nucl. Med.* 2002. Vol. 43, №3. P. 325–329.

47. Wirth A., Seymour J. F., Hicks R. J et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am. J. Med.* 2002. Vol. 112. P. 262–268.

Контактная информация:

Адылханов Тасболат Алпысбесович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедры онкологии и визуальной диагностики Государственного медицинского университета города Семей, врач – онколог высшей категории Регионального онкологического диспансера города Семей.

Почтовый адрес: Восточно-Казахстанская область, 071400, г. Семей, ул. Утепбаева 3/22.

Телефон: дом. 8(7222) 42-57-75, сот. 87015034407, раб. 8(7222) 56-16-04

E-mail: adylkhanov.kz@mail.ru

УДК 616.71-007.156-053.2

БАЛАЛАРДАҒЫ ДӘНЕКЕР ТІННІҢ ДИСПЛАЗИЯ МӘСЕЛЕЛЕРІНІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ: ӘДЕБИЕТТЕРДІ ШОЛУ

**А. Ж. Абылгазинова¹, Т. Х. Рымбаева²,
М. Р. Мадиева³, А. Ж. Байбусинова⁴**

Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті, Қазақстан

¹«Медицина» мамандығы бойынша 2 – ші оқу жылының PhD докторанты,

²Дипломнан кейінгі және қосымша білім беру кафедрасы,

³Онкология және визуалды диагностика кафедрасы,

⁴«Қоғамдық денсаулық сақтау» мамандығы бойынша
2 – ші оқу жылының PhD докторанты

Шолуда дәнекер тіннің дисплазия (ДТД) мәселесі, кейінгі кезде осы ақаумен кездесетін науқастардың жиілігі ұлғайғанына байланысты оның финотиптік және висцералды көріністерінің ерекшеліктері талқыланатын болады. ДТД синдромының клиникалық қасиеттерінің полиморфизіміне әсер ететін арнайы көрсеткіштерге және тұқым қуалау бейімділігіне баға берілетін болады. Дисплазиясы бар науқастарда қаңқа кемістігінің клиникалық көрініс, буын гипермобилдігінің көрініс сатыслары P. Beighton, R. Wynne-Davis критериялары бойынша қарастырылған. Адам ағзасының тін мен көптеген ағзалардың құрылымдық негізін дәнекер тін құрайды, ол коллаген талшықтарының мықтылығына байланысты. Өкінішке орай айтылатын мәселерге осы уақытқа дейін шешілмеген көптеген сұрақтар бар.

Негізгі сөздер: дәнекер тіннің дисплазиясы, балалар, финотиптік белгілер, буын гипермобилдігі.

MODERN PROBLEMS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN CHILDREN: A REVIEW OF LITERATURE

**A. Zh. Abylgazinova¹, T. H. Rymbaeva²,
M. R. Madieva³, A. Zh. Baibusinova⁴**

State Medical University, Semey, Kazakhstan

¹PhD students of 2-d year of study, on the specialty "Medicine",

²Postgraduate and additional education department,

³Oncology and diagnostic imaging department,

⁴PhD students of 2-d year of study, on the specialty Public health"

In the review the problem were discussed connective tissue dysplasia in children, in recent years, frequent visceral and phenotypic traits. Hypermobility of the joints will be evaluated according to the criteria P. Beighton, R. Wynne-Davis. Structural basis of most organs and tissues in the human body is connective tissue, the strength of which is due to collagen fibers. It is known that when CTD is observed changes of many organs and systems. It is often secondary to chronic pathology determines the severity of the clinical condition and is the main reason patients visit a clinic. Unfortunately, in this problem to present tense there is many open question.

Keywords: Connective tissue dysplasia, children, phenotypical signs, hypermobility of joints.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

**А. Ж. Абылгазинова¹, Т. Х. Рымбаева²,
М. Р. Мадиева³, А. Ж. Байбусинова⁴**

Государственный медицинский университет города Семей, Казахстан

¹ PhD докторант 2 года обучения, по специальности «Медицина»,

²Кафедра последипломного и дополнительного образования,

³Кафедра онкологии и визуальной диагностики,

⁴PhD докторант 2 года обучения, по специальности

«Общественное здравоохранение»

В обзоре рассмотрена проблема дисплазии соединительной ткани (ДСТ) у детей, и часто встречающиеся, в последнее время, висцеральные и фенотипические признаки ДСТ. Рассмотрены критерии оценки гипермобильности суставов по P. Beighton, R.Wynne-Davis. Структурную основу большинства органов и тканей в организме человека составляет соединительная ткань, прочность которой обусловлена коллагеновыми волокнами. Известно, что при ДСТ наблюдаются изменения многих органов и систем. Нередко, именно, вторичная хроническая патология определяет тяжесть клинического состояния и, является основной причиной обращения пациентов в медицинское учреждение. К сожалению, в решении проблемы ДСТ у детей существует ещё много нерешенных вопросов.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, дети, фенотипические признаки, гипермобильность суставов.

Библиографическая ссылка:

Абылгазинова А. Ж., Рымбаева Т. Х., Мадиева М. Р., Байбусинова А. Ж. Современные проблемы дисплазии соединительной ткани у детей: литературный обзор // Наука и Здравоохранение. 2015. №3. С. 47-56.

Abylgazinova A. Zh., Rymbaeva T. Kh., Madieva M. R., Baibusinova A. Zh. Modern problems of connective tissue dysplasia in children: a review of literature. *Nauka i Zdravooohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 3, pp. 47-56.

Абылгазинова А. Ж., Рымбаева Т. Х., Мадиева М. Р., Байбусинова А. Ж. Балалардағы дәнекер тіннің дисплазия мәселелерінің ерекшеліктері: әдебиеттерді шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. №3. Б. 47-56.

Кіріспе

Дәнекер тіннің дисплазиясы (ДТД) - бұл прогрессивті ағымымен висцералды және локомоторлы ағзалардың әртүрлі морфофункционалды бұзылулар түрінде тінде, ағзада, ағзаның өзгеру деңгейіндегі гомеостаз бұзылуларға әкелетін клетка сыртындағы матрикстің өзгерген фибриллогенез салдарынан эмбрионалды және постнаталды дәнекер тінінің (ДТ) дамуының бұзылуымен сипатталатын генетикалық детерминирленген ауру [33]. Дәнекер тін дисплазиясы полиоргандық бұзулардың конституционалды негізі болып табылады және ағзалар мен жүйелердің

идентифинцирленген ауруларды дамыту үшін фондық патология болып саналады [29].

Зерттеу мақсаты: дәнекер тіннің дисплазия мәселесіне және науқастардың жиілігі ұлғайғанына байланысты оның фенотиптік және висцералды көріністеріне әдебиеттік шолу жасау.

Материалдар мен әдістер: Алға қойған мақсатқа жету үшін онлайн ресурстар мен мәліметтерге жүйелік іздеу және оған талдау жүргізілді. Шолуға енген жұмыстардың барлығы РИНЦ және Medline базаларында индексирленген. Сонымен қатар Ресей ғалымдарының мәліметтері бойынша да материалдар көзі де қолданылды. Әдебиеттік

шолуды құрастыруға бастау болған, ізденістің негізгі сөздері келесі элементтерден құралған: «дәнекер тіннің дисплазиясы», «балалар», «фенотип мәселесі», «буын гипермобилдігі».

Мақалаларды шолуға енгізу критерийлері:

- Соңғы 10 жылғы басылымдар (одан ерте ғылыми және тарихы маңыздылығы зор басылым мәліметтеріне сирек жағдайда сүйенуге болады);

- Орыс және ағылшын тілдеріндегі басылымдар;

- РИНЦ және MEDLINE базаларына енген мақалалар;

- Нақты және статистикалық дәлелденген қорытындысы бар жарияланымдар.

Мақалаларды шолуға енгізбеу критерийлері:

- Баяндама резюмесі;
- Газеттік мақалалар;
- Дербес хабарламалар.

Әдебиеттік шолу нәтижелері мен талдауы. Дәнекер тіннің құрылымы мен атқаратын қызметінің ерекшелігі онтогенез мерзімінде экзогенді және эндогенді факторлар әсерінен болатын аурулар мен кемістіктің көп пайда болу үшін жағдай туғызады [2]. Коллагендер 14 түрге және 5 класқа бөлінеді: интерстициалды, базал-мембранды, фибриллярлы емес, қысқа қатарлы және талшықты байланған [16]. Сүйек 1 типтегі кортикалды, трабукулярлы, еріндік қабатпен біріккен минералданған дәнекер тін. Кортикалды сүйек қаңқаның 80 пайызын және ұзын трубкалы сүйектердің денесін қалыптастырады, ал еріндік сүйектер сүйек миының клеткаларымен бірігіп омыртқа денелерін, жамбас сүйектерін, жамбас сүйектерінің проксималды бөлімдерін құрайды. Сүйек тіні клетканың үш тінімен ұсынылады: белоктарды синтезге ұшырата-тын сүйек матриксінің остеобластары; сүйек матриксін жасыратын және сонда қалатын остеоциттер; остеоциттер каналдар жүйесімен өзара байланысқан. Қаңқа барлық ағзаның 99% кальцийын, 80-85 % фосфор, 66 % магнийды құрайды [33].

ДТ функционалды жүйенің классикалық мысалы болып табылады, оның барлық элементтері өзара байланыста және өзара тәуелді жағдайда болады, осы жағдайда ДТ басқаларға әсер етеді және тұтас жүйенің өзгеруіне әкеледі, ағзаға, оның фенотипіне,

патологиялық үрдістің дамуына қатты әсер етеді. ДТ негізгі құрылымдық элементтері болып клеткалық элементтер табылады олар: коллагендік, ретикулиндік, эластикалық талшықтар; негізгі зат. Оларға капиллярлар, лимфатикалық тамырлар, нерв элементтері қосылады. Клетка элементтері мезенхималды клетка ретінде көрсетіледі (фибробласт, гистиоцит, плазматикалық, бұлтты) және қан клеткаларымен: нейтрофил, эозинофил, лимфоцит және т.б.). Ағзаның нағыз ішкі ортасы болып негізгі зат табылады. Ол аморфты, құрамында су, протеин, гликозаминогликандар, органикалық емес тұздар және әр түрлі метаболиттер бар. ДТ фибриллярды құрылымы ағзада коллагенді және эластикалық талшықтар түрінде ұсынылады. Коллагенді талшықтардың негізінде фибриллден тұратын коллаген ақ уызы жатады [33]. Ағзаның ішкі негізі, оның ұрпақтығы (генотип) белгіленген қасиеттермен (фенотип) ағза дамуының нақтылы жағдайында көріне біледі. Фенотип – ортамен гинотиптің байланыс қорытындысы, генотипте қалыптасқан ішкі мүмкіндіктердің іске қосу қорытындысы. Генотип фенотипті анықтап, бақылайды. Генотип өзгерген кезде, орта жағдайына ұрпақ құрылымының әсері өзгереді, бұрыңғы ортадағы әсердің жаңа мөлшері жаңа қасиеттердің дамуына әкеледі [6, 8, 9, 28]. Жүрек-тамыр ақауының құрылымында жүректің дәнекер тін дисплазия синдромымен байланысты жағдайлар мен атқаратын қызметінің бұзылуының маңызы зор (СДСТС). Дисплазиясы бар науқастардың терісі көтеріңкі созылумен, әлсіздікпен, жіңішкелігімен сипатталады, «папирус қағаз» симптомы болады, жарақаттан кейін атрофиямен бірігіп теріде өзгерістер байқалады: шаштың ажарсыздануы, алопеция, гипотрихоз, тырнақтың қабаттануы, анонихия (тырнақ пластинкаларының жоқ болуы), лейконихия (ақ жолақтардың пайда болуы). Жоғары, төмен жақтар, тістер жағынан-готикалық таңдай, тістеудің дұрыс еместігі. Құлақ ұштары жұмсақ болуы мүмкін, қайырылады, төмен орналасады, туа біткен саңырау болуы мүмкін. Көру органдары жағынан: миопия, гиперметрия, астигматизм, хрусталиктің дислокациясы, протоз және т.б. болуы ықтимал.

Тыныс алу ағзалары: өкпе гипоплазиясы, трахеобронхиалды дискенезиялар, түсініксіз

этиологиядағы пневмотораксы, Вильмс-Кемпбелла синдромы, бронхоэктатикалық эмфизема Лешке, рецидивирленген өкпе ателектазалары. Асқазан-ішек жолдары: гастроптоз, Пайер ауруы, өт жолдарының дискинезиясы, өттің деформациясы, мегаколон [18]. Зәр шығаратын жүйе: нефроптоз, ортостатикалық протеинурия. Қан жүйесі: гиперкоаляция, фибриногеннің көрінуі, эуглобулин индекс уақытының ұлғаюы, екінші Виллебранд синдромының дамуы және тромбоцитопатияның әр түрлі варианттары. Таза дәнекер тіннің пайда болуына жүректің клапан аппараты жатады. Жүрек архитектурасының гемодинамикалық маңызды емес өзгерістерін және магистралды тамырларын жүректің кіші ақауы деп санайды немесе МАРС-синдром деп атайды. Экстракардиалды матриктің ақауымен атриовентрикулярлы коммуникациясы, жүрек арасындағы кедергі ақауы, ТЖА [2]. Аномалды трабекула-фиброзды бұлшықет түйіншегі, асқазан қабырғасын және асқазан аралық кедергіні біріктіреді. Жалған (қосымша) хорда фиброзды-бұлшықет түйіншегі папилярлы бұлшықетті өзара немесе асқазан қабырғасымен, асқазан аралық кедергімен біріктіреді [3]. Жүректің кіші ақауының құрылымында ғана емес, балалардың жүректамыр ауруларында митралды клапанның пролапсы ерекше орын алады

«Пролабирлену» деген сөздің өзі қарама-қарсы жаққа бүгілу, ісіну, ұлғаю, ауырлау деген мағына білдіреді. Тұқым қуалау коллагенопатиясында осындай трансформация қабыну үрдісіне байланысты емес, митралды клапанда гиалурон қышқылының, хондротин-сульфаттың жоғары құрамының болуында, яғни қышқыл мукополисахарид аса көп жиналуында [20]. Вегетотамырлық дистониясы бар балаларда МАРС жоғары жиілігі анықталған, ол эмбриогенезде жүректің дәнекер және вегетативті құрылымының бір мезетте қалыптасуымен байланысты [33]. Дәнекер тін дисплазиясы феноменін зерттеу бойынша бұл құбылысты прогрессивті ағымымен ағза мен жүйелердің функцияларының диспластикалық байланысымен клиникалық мағыналы және ішкі, сыртқы фенотипті қасиеттерімен көрінетін полигенді, мультифакторлық жағдай ретінде анықтады [35].

Адам ағзасының көптеген органдары мен тіндерінің құрылымдық негізін дәнекер тін

құрайды, оның мықтылығы коллаген талшықтарына байланысты. Коллагеннің жеке түрлерінің болуының азаюы, немесе олардың қатыстығының азаюы «дәнекер тіннің дисплазиясы» терминімен білінетін әр түрлі тін кемістігіне әкеліп соғады. Дәнекер тін дамуының бұзылуы эмбрионалды және постнаталды мерзімінде болады және әр түрлі висцеро ақауға әкеледі: дисэмбриогенез стигмасынан хромосом және ген кемістігінен болған бір немесе бірнеше ағзалардың дисфункциясына дейін [14]. Яковлев В.М. және Нечаева Г.Н. (1994) ДТД қараған кездегі мәліметтер бойынша 37% аяқ тамырларының кеңеюі, 51 % жамбас, тізе терісіндегі ұсақ тамырлардың көрінуі байқалады. Тамырлардың варикозды кеңеюінің жиілігі ДТД клиникалық көріністің ауырлық сатысына байланысты. ДТД науқастарында орта және ұсақ калибрдағы зақымдану ангиографиялық түрде анықталады ми және жүрек тамырларының көптеген ірі аневризмдары, олар вазеноралды гипертензияға және геморрагиялық инсультқа әкеледі [24]. ДТД – сыртқы және висцералды қасиеттердің жалпылығы негізінде синдроммен және фенотипке біріккен қатерлі ағымына қатысты және генетикалық біркелкіліксізбен сипатталатын мультифакторлық табиғаттың туа біткен немесе тұқым қуалау дәнекер тін бұзылуларының тобы [12]. Ажыратылмаған ДТД (НДСТ) әртүрлі ауру топтарына жатады, олар ағза функциялары мен морфологиясының бұзылуымен әр түрлі созылмалы ауруларға әкеледі [32, 7]. Ажыратылмаған ДТД маңызды висцералды, фенотипті көріністеріне (МАРС) жүрек дамуының кіші кемістіктерін жатқызады [34]. Митралды клапан пролапсы-балалар жүрегінің клапан аппаратының клиникалық маңызды және ең көп таралған кемістік болып саналады. Аномалды орналасқан хордалар (АРХ) кейінгі жылдары ғана «жүрек ДТД синдромы» көрінісі ретінде қаралды [40]. Жүрек ритмы мен жүруінің бұзылуы диспластикалық кардиопатия кезінде бақыланатын жиі патологиялық феномендер болып табылады [4, 30, 37]. Кейінгі 20-25 жылдарда көптеген белгілі аурулардың классикалық клиникалық ағымы өзгерді, балалардың дизэмбриогенез стигма көрінісінің жиілігі ұлғайды, аллергиялық, аутоиммундық аурулардың өсуі орын алды. 4% төмен сау нәрестенің тууы, перинаталды патологияның шамалы салмағының ұлғаюы,

әр түрлі жастағы халық тобының арасында өлім жағдайының өсуі, әр түрлі ғалым мамандарын жұмылдырып осы құбылысты зерттеуді қажет етеді. [34]. Өткен ғасырдың 90 жылдардың басында дәнекер тіннің дисплазиясы көптеген ауруларының патоморфоз көлемін түсіндіретін жұмыстар басылымға шығады. ХХІ ғасырда осы ғылыми бағыт жылдам дамып жалғасады. Ресейде дәнекер тін дисплазиясының емдеу және диагностика бойынша ұлттық ұсыныстар құрылды, батыста оның жеке формаларының диагностика критерийлары белгіленеді [22]. Көптеген зерттеушілер ағзалық зақымдықтың әр түрлі аспектілерде дәнекер тін дисплазиясын белсенді зерттейді [10-13].

Дәнекер тін дисплазиясы полиоргандық бұзулардың конституционалдық негізі болып табылады және ағзалар мен жүйелердің идентифинцирленген ауруларды дамыту үшін фондық патология болып саналады. (жүрек-тамыр, ас қорыту, зәр шығару, тірек-қозғалыс, нерв). Дәнекер тін дисплазиясына шалдыққан балаларда белдегі сүйек тінінің минералды тығыздығының төмендеуі байқалады (52,8 % зерттелген топта қарсы 16,7 % бақылау топта, $p < 0,005$) және барлық қаңқада (38,9 % қарсы 0%, $p < 0,005$). Автор жиынтықты зерттеу тағайындау үшін фенотипті қасиеттердің маңызды жиынын анықтауға мүмкіндік беретін дәнекер тін дисплазиясына шалдыққан балалардың скрининг диагностикасы үшін алгоритм дайындады [1].

ДТД зақымданудың полиоргандығына қарамастан, науқастардың өмірін қысқартатын кардиоваскулярлы жетекші ақау болып табылады [21, 39]. Жүрек-тамыр жүйесі жағынан диспластикалық өзгеріс спектры әр түрлі. Ең жиісі не митралды клапан пролапсы, жалған хордалар, ашық өзекті тесік жатады; өте сирекке-трикуспидалды клапан пролапсы, аорта аневризмасы, Вальсальв синусы, аорталды клапанның өзгеруі (шағын түбегейлі, пролапс) және т.б. жатады. Көрсетілген өзгерістерге кіші құрылымдық, кіші және көптеген кемістіктер жатқызылады. Олардың жүрек локализациясы диспластикалық кардиопатиясының маңызын құрайды. Нью-Йорк кардиологтар ассоциациясының классификациясында жүректің дәнекер тін дисплазия синдромы ретінде белгіленгенін атап кетуіміз керек. (H. Boudoulas et al., 1990). [25]. Ресей ғалымдарының мәліметтері бойынша дәнекер тін дисплазиясының

қасиеттері тұқым қуалау сипатына ие. 93,4 % аналарда дәнекер тін дисплазиясы байқалған, 57,1 % жағдайда әкелерде кездескен, бұл «аналық нәтиже» деп айтуға мүмкіндік береді. Ата-аналар балалар желісі бойынша жүректің дамуының кіші кемістігі 98 % жағдайда анықталды [31].

Қазіргі таңда Ресей Федерациясында ДТД мәселесінің әр түрлі аспектілерін зерттеу бойынша мектептер мен бірнеше орталықтар құрылған: Москва (В.Ф. Демин, А.Н. Семьякина), Санкт-Петербург (Э.В. Земцовский, Т.И. Кадурина), Тверь (С.Ф. Гнусаев), Иваново (В.В. Чемоданов), Омск (Г.И. Нечаева, И.А. Викторова), Барнаул (З.С. Баркаган, А.В. Суворова). Зерттеушілер диагноз қоюда біркелкі терминдер мен критерийларға сүйенген жоқ. ДТД сыртқы фенотипті қасиеттері мен ішкі ағзалардың құрылымы мен ерекшеліктері арасындағы өзара байланыс толық зерттелмеген. Жеке кіші кемістіктердің клиникалық мағынасы мен жиілігі туралы мәселе және ДТД сыртқы көріністерінің ДТ жүйе ақауына нерв жүйесі мен ішкі құрылыстың өнуінің сатысы мен сипаттамасының үйлесуі туралы мәселе түсініксіз болып қалып отыр. (Демин В.Ф., Ключников С.О., Ключникова М.А., 2005). Клиникалық көрініске дәнекер тін дисплазиясының модификациялық әсерін және оған ассоциацияланған патологияның ағымын ескере отырып, дәнекер тін құрылымының тұрақсыздығы бар тұлғаларда жүрек тамыр ауруларының ерекшелігін бұдан әрі зерттеуге ерекше көңіл бөлуді қажет етеді.

Дәнекер тін дисплазиясына шалдыққан балаларды уақытында анықтап, емдемеу жасөспірім және ересек жаста ерекше қиындықтарға әкеліп соғады. Викторова И.А. зерттеуі ДСД бар оқушылардың денсаулығын зерттеген кезде осы патология оқушылардың өміріне әсер ететіні және ДТД бар оқушылар мектепте оқу үлгерімі нашар деп анықталды. Жасөспірімдердің психо-эмоционалдық мәртебесінің салыстырмалы бағасы, ДТД бар және жоқ жасөспірімдерді салыстырғанда ДТД бар балалардың ағза мен жүйе жағынан шағым саны көп болып шықты. «ДТД үшін патогномоникалы» клиникалық синдром: Дене салмағының индексі (ДСИ), (ДСИ) < 17 төмендеген, гипервентиляциялық синдром (ДТД бар тұлғаларда 4 есе жиі), аритмиялық және астеникалық синдром (2 есе жиі),

артериалды гипотензия (2 есе жиі). ДТД бар балалар және жасөспірім топтарында ДТД жоқ балалармен салыстырғанда синкопалды және пресинкопалды жағдайы, ұйқы бұзылуының жиілігі 2 есе жоғары болады және ДТД бар балаларды зерттеген кезде гастралгиялық диспепсиялық шағымдар орын алды. ДТД бар жасөспірімдер мен балалар респираторлық аурулармен жиі аурады, кейінгі жылдар ағымында дәрігерге жүгінген. (39,8% қарсы 32,0%) [38]. Кейбір авторлар диспластикалық өзгерістер сатысына байланысты ДТД бар балалардың дәнекер тін дисплазиясы қасиеттерімен ерте диагностикалық бақылау алгоритмын ұсынады [29], келешекте дәнекер тін дисплазиясының жүйелі зерттеуі бойынша құрылым құру, ДТД біркелкі клиникалық, генетикалық классификациясын құру [36].

Қорытынды. Әдебиеттік шолуды қорытындылай келе Отандық әдеби және шет елдік әдебиеттер нәтижелерін талдай отырып ақырғы жылдары осы тақырыпта ғылыми жұмыстардың белсенді жүріп жатқандығын бақылаймыз. Дәнекер тін дисплазиясына шалдыққан балаларды уақытында анықтап, емдемеу жасөспірім және ересек жаста ерекше белгілерінің жаңа қырларын меңгеру қажеттігін көрсетеді. Балалардың популяциясында дәнекер тіннің дисплазиясымен қатар жүретін жүректің туа пайда болған ақауын анықтау өте өзекті болып табылады. ДТД сыртқы және висцералды қасиеттердің жалпылығы негізінде синдроммен және фенотипке біріккен қатерлі ағымына қатысты және генетикалық біркелкіліксізбен сипатталатын мультифакторлық табиғаттың туа біткен немесе тұқым қуалау дәнекер тін бұзылуларының қасиетін әлі де зерттеу, маңызды әрі өзекті.

Әдебиеттер:

1. *Арсентьев В. Г.* Дисплазии соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей: автореф. дисс. ...канд. мед. наук, Санкт-Петербург, 2012. 45 с.
2. *Белозеров Ю. М.* Детская кардиология. М. // Педиатрия Неонатология. 2004. 450с.
3. *Бердыханова Р. М.* Соединительно-тканые дисплазии сердца // Терапевтический вестник. 2008. С. 9-12.
4. *Волосовец О. П., Марценюк Ю. О.* Нарушения сердечного ритма у детей на фоне пролапса митрального клапана // Педиатрия. 2004. № 3. С. 10
5. *Глотов А. В.* Клиническая и структурно-функциональная характеристика иммунной системы при дисплазии соединительной ткани: автореф. дисс. ...канд. мед. наук, Новосибирск: НГМА, 2005. С. 39.
6. *Громова О. А.* Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16, №4. С. 230-238.
7. *Дубилей Г. С., Борисенко И.А., Гусев Д. А., Мазурова Л. Э.* Комплексный подход к вопросу восстановительного лечения пациентов с дисплазией соединительной ткани. Дисплазия соединительной ткани: Материалы симпозиума, Омск, 1 ноября, 2002. С. 160–162.
8. *Евтушенко С. К., Лисовский Е. В.* Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии. Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2009. 361 с.
9. *Земцовский Э. В.* Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце / Э.В. Земцовский. СПб.: Ольга, 2007. С.80.
10. *Земцовский Э. В.* Соединительно-тканые дисплазии сердца. СПб.: ТОО «Политекст-Норд-Вест», 2000. С. 115-120.
11. *Земцовский Э. В.* Соединительно-тканые дисплазии сердца. СПб. 2003. С.90-100.
12. *Земцовский Э. В., Малев Э. Г.* Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. СПб. Изд-во ИВЭСЭП, 2012. С.160-171.
13. *Земцовский Э. В.* Диспластические фенотипы и диспластическое сердце: аналитический обзор. СПб.: Изд-во «Ольга», 2007. С. 80-95.
14. *Нудненко И. Н.* Дисплазия соединительной ткани. Москва: Медицина 2004. 30 с.
15. *Кадурина Т. И.* Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). СПб.: Медицина, 2000. С. 271-285.
16. *Кадурина Т. И.* Наследственные коллагенопатии. Спб.: Медицина. 2001. С. 290-305.
17. *Коровина Н. А., Тарасова А. А., Дзис М. С. и др.* Функциональное состояние миокарда у детей и подростков с малыми сердечными аномалиями при вегетососудистой дистонии. Педиатрия. 2006. №3. С. 34-39.
18. *Коровина Н. А., Тарасова А. А., Творогова Т. М.* Функциональные состояние

миокарда у детей и подростков с малыми сердечными аномалиями при вегетососудистой дистонии // Педиатрия. 2006. С. 34-39.

19. *Маколкин В. И., Подзоляков В. И., Радионов А. В. и др.* Полиморфизм клинических проявлений соединительно-тканых дисплазий // Терапевтический архив. 2004. №11. С. 77-80.

20. *Мартьянов В. Л., Торгушина Н. С.* Недостаточность баугиниевой заслонки как висцеральное проявление дисплазии соединительной ткани // Терапевтический архив. 2005. С. 44-46.

21. *Масловская М. В., Лоллини В. А.* Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и малые аномалии сердца как предиктор развития нарушений ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца, Вестник ВГМУ. 2014, Т. 13, №3. С. 70.

22. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани. Российские национальные рекомендации. Под ред. Э.В. Земцовского. М. 2010. С. 66.

23. *Нестеренко З. В., Меркулова А. А., Хмелевская В. В.* К вопросу о связи выраженности соматической патологии со степенью проявления фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Кардиология. 2009. Т.12. №3. С. 118-122.

24. *Николаев К. Ю., Отева Э. А., Гичева И. М. Коптева Л. М.* Дисплазия соединительной ткани и полиорганная патология у детей школьного возраста. Педиатрия. 2006. С. 44-56.

25. *Острополец С. С.* К проблеме дисплазии соединительной ткани в патологии сердечно-сосудистой системы у детей // Здоровье ребенка. 2007. №4 (7). С. 96-101.

26. *Острополец С. С., Баешко Г. И., Виноградов К. В.* Малые сердечные аномалии и синдром нарушения сердечного ритма у детей // Педиатрия. Киев. 2003. Т.3. С. 108-109.

27. *Острополец С. С.* К проблеме дисплазии соединительной ткани в патологии сердечно-сосудистой системы у детей. // Здоровье ребенка. 2007. №4. С. 65-76.

28. *Семенович А. В.* Дисплазия соединительной ткани // Медицина. 2009. Т. 1. №2. С. 88-101.

29. *Сидоров Г. А., Виноградов А. Ф.* Особенности метаболических показателей у детей с признаками дисплазии соединительной ткани // Вестник перинатологии и педиатрии. № 4, Т.17. 2010. С 136.

30. *Стародубцева М. С.* Состояние кардиодинамики у детей с малыми аномалиями развития сердца // Вестник. РГМУ. 2005. № 3 (42). С. 137-141.

31. *Стрельцова Е. В.* Клинико-генеалогическая характеристика семейных проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани сердца: автореф. дисс. ...канд. мед. наук, Ставрополь, 2011. 100 с.

32. *Филипенко П. С., Малоокая Ю. С.* Роль дисплазии соединительной ткани в формировании пролапса митрального клапана // Клиническая медицина. 2006. №12. С. 13-19.

33. *Цуканов Ю. Т., Цуканов А. Ю.* Варикозная болезнь вен нижних конечностей как следствие дисплазии соединительной ткани // Ангиология и сосудистая хирургия. 2004. Т.10. №2. С. 84 – 89.

34. *Чемоданов В. В.* Особенности течения заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани. Иваново, 2011. 140 с.

35. *Шушакова А. А., Галонский В. Г., Радкевич А. А., Тумшевиц В. О.* Эктодермальная дисплазия: характерные клинические признаки и методы реабилитации // Сибирский медицинский журнал. № 2, (1). 2011. С. 26-35.

36. *Яковлев В. М.* Соединительнотканная дисплазия митрального клапана. Томск: Сибирский издательский дом. 2003. 144 с.

37. *Boudoulas H., Wooley C. F.* Mitral valve: Floppy Mitral Valve, Mitral Valve prolapse, Mitral Valve Regurgitation. Futura Publishing Company // NY, 2000. p. 753.

38. *Lollini V.* And Undifferentiated connective tissue dysplasia and minor heart anomalies as a predictor for the development of arrhythmias in patients with coronary heart disease. Bulletin of Vitebsk state medical University, 2014, vol 13, No. 3, p. 70.

39. *Klemenov A. V.* Extracardiac manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia // Clinical medicine. 2003. 81 (10). С. 4-7.

40. *Singh J., Evans J., Levy D. et al.* Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid and aortic regurgitation // Amer. J. Cardiology. 2001. Vol. 83. №6. P. 897–900.

References:

1. *Arsentev V. G.* *Displazii soedinitel'noi tkani kak konstitutsional'naya osnova poliorgannykh narushenii u detei (avtoref. cand diss.)* [Connective tissue dysplasia as the constitutional basis of multiple organ disorders in children.

Author's Abstract of Cand. Diss.]. St. Petersburg, 2012, 45 p.

2. Belozherov Yu. M. Detskaya kardiologiya [Pediatric cardiology]. *Pediatriya Neonatologiya* [Neonatology Pediatrics]. 2004, 450 p.

3. Berdyhanova R. M. Soedinitel'no-tkannye displazii serdtsa [Connective tissue dysplasia of the heart] *Terapevticheskii vestnik* [Therapeutic Vestnik] 2008. pp. 9-12.

4. Volosovets O. P., Marcenyuk Yu. O. Narusheniya serdechnogo ritma u detei na fone prolapsa mitral'nogo klapana [Cardiac arrhythmias in children with mitral valve prolapse]. *Pediatriya*. [Pediatrics] 2004. № 3. pp. 10 [in Russian].

5. Glotov A. V. *Klinicheskaya i strukturno-funkcional'naya kharakteristika immunnoi sistemy pri displazii soedinitel'noi tkani: (avtoref. dokt. diss.)* [Clinical and structural-functional characterization of the immune system in connective tissue dysplasia. Author's Abstract of Doct. Diss.]. Novosibirsk: NGMA. 2005. 39 p.

13. Gromova O. A. Displaziya soedinitel'noi tkani, kletochnaya biologiya i molekulyarnye mekhanizmy vozdeistviya magniya [Connective tissue dysplasia, cell biology and molecular mechanisms of action of magnesium]. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian medical journal] 2008. T. 16, №4. pp. 230-238.

6. Dubilei G. S., Borisenko I. A., Gusev D. A., Mazurova L. Ye. Kompleksnyi podkhod k voprosu vosstanovitel'nogo lecheniya patsientov s displaziei soedinitel'noi tkani. Displaziya soedinitel'noi tkani [An integrated approach to the issue of rehabilitation treatment of patients with connective tissue dysplasia. Connective tissue dysplasia]. *Materialy simpoziuma. Omsk, 1 Noyabrya. Proceedings of the Symposium. Omsk, November, 1. 2002.* pp. 160–162.

7. Yevtushenko S. K., Lisovskii E. V. *Displaziya soedinitel'noi tkani v nevrologii i pediatrii* [Connective tissue dysplasia in neurology and Pediatrics]. Doneck: Publisher Zaslavskii A. 2009. 361 p.

8. Zemtsovskii Ye. V. *Displasticheskie fenotipy. Displasticheskoe serdtse* [Dysplastic phenotypes. Dysplastic heart]. SPb. 2007. 80. p [in Russian]

9. Zemtsovskii Ye. V. *Soedinitel'notkannye displazii serdtsa* [Connective tissue heart]. SPb. LLP "Politekst-North-West" 2000. pp. 115-120.

10. Zemtsovskii Ye. V. *Soedinitel'notkannye displazii serdtsa* [Connective tissue heart]. SPb. 2003. pp. 90-100.

11. Zemtsovskii Ye. V., Malev Ye. G. *Malye anomalii serdtsa i displasticheskie fenotipy* [Minor heart anomalies and dysplastic phenotypes]. SPb. Publishing house of the Institute. 2012. pp.160-171.

12. Zemtsovskii Ye. V. *Displasticheskie fenotipy i displasticheskoe serdtse: analiticheskii obzor* [Dysplastic and dysplastic phenotypes heart: an analytical review]. SPb. Izd-vo «Ol'ga». SPb. Publishing house "Olga" 2007. pp. 80-95.

14. Nudnenko I. N. Displaziya soedinitel'noi tkani [Connective tissue dysplasia]. *Meditsina* [Medicine]. 2004. P.30. [in Russian]

15. Kadurina T. I. *Nasledstvennye kollagenopatii (klinika, diagnostika, lechenie i dispanserizatsiya)* [Hereditary kollagenopatii (clinic, diagnostics, treatment and medical examinations)]. SPb. "Medicine" 2000. pp. 271-285. [in Russian]

16. Kadurina T. I. *Nasledstvennye kollagenopatii* [Hereditary kollagenopatii]. SPb. Medicine. 2001. pp. 290-305. [in Russian]

17. Korovina N. A., Tarasova A. A., Dzis M. S. i dr. Funktsional'noe sostoyanie miokarda u detei i podrostkov s malymi serdechnymi anomaliami pri vegetososudistoi distonii [The functional state of the myocardium in children and adolescents with small heart anomalies for dystonia] *Pediatriya* [Pediatrics]. 2006. №3. pp. 34-39. [in Russian]

18. Korovina N. A., Tarasova A. A., Tvorogova T. M. Funktsional'noe sostoyanie miokarda u detei i podrostkov s malymi serdechnymi anomaliami pri vegetososudistoi distonii [The Functional state of the myocardium in children and adolescents with small heart anomalies for dystonia]. *Pediatriya* [Pediatrics]. 2006. pp. 34-39.

19. Makolkin V. I., Podzoljakov V. I., Radionov A. V. i dr. Polimorfizm klinicheskikh proyavlenii soedinitel'notkannykh displazii [Polymorphism of clinical manifestations of connective tissue dysplasia]. *Terapevticheskii arhiv* [Therapeutic archive] 2004. №11. pp. 77-80. [in Russian]

20. Martynov V. L., Torqushina N.S. Nedostatochnost' bauginievoi zaslonki kak visceral'noe proyavlenie displazii soedinitel'noi tkani [Failure valve bauginievoy as visceral manifestation of connective tissue dysplasia]. *Terapevticheskii arhiv* [Therapeutic archive]. 2005. pp.44-46.

21. Maslovskaya M. V., Lollini V. A. Nedifferentsirovannaya displaziya soedinitel'noi tkani i malye anomalii serdtsa kak prediktor razvitiya narusheniya ritma u patsientov s

ischemicheskoi bolezniyu serdtsa [Undifferentiated connective tissue dysplasia and minor heart anomalies as a predictor for the development of arrhythmias in patients with coronary heart disease]. *Vestnik VGMU* [Bulletin of Vitebsk state medical University] 2014, V. 13, №3. 70 p.

22. *Nasledstvennye narusheniya struktury i funktsii soedinitel'noi tkani. Rossiiskie natsional'nye rekomendatsii* [Inherited disorders of the structure and function of the connective tissue. Russian national guidelines]. Pod red. Ye.V. Zemtsovskogo. Moscow]. 2010. 66 p.

23. Nesterenko Z. V., Merkulova A. A., Hmelevskaya V. V. K voprosu o svyazi vyrazhenosti somaticheskoi patologii so stepen'yu proyavleniya fenotipicheskikh priznakov nedifferentsirovannoi displazii soedinitel'noi tkani u detei [To the question of the relationship of the severity of somatic pathology with the degree of phenotypic manifestations of the symptoms of undifferentiated connective tissue dysplasia in children]. *Kardiologiya* [Cardiology] 2009. V.12. №3. pp. 118-122. [in Russian]

24. Nikolaev K. Yu., Oteva Ye. A., Gicheva I. M. Kopteva L. M. Displaziya soedinitel'noi tkani i poliorgannaya patologiya u detei shkolnogo vozrasta [Kopteva connective tissue dysplasia and multiple organ pathology in children of school age]. *Pediatriya* [Pediatrics] 2006. pp. 44-56.

25. Ostropolets S. S. K probleme displazii soedinitel'noi tkani v patologii serdechno-sosudistoi sistemy u detei [To the problem of connective tissue dysplasia in the pathology of the cardiovascular system in children]. *Zdorov'e rebenka* [Child Health]. 2007. 4 (7). pp. 96-101.

26. Ostropolets S. S., Baeshko G. I., Vinogradov K. V. Malye serdechnye anomalii i sindrom narusheniya serdechnogo ritma u detei [Small heart anomalies syndrome and cardiac arrhythmias in children]. *Pediatriya*. [Pediatrics]. Kiev. 2003. V.3. pp. 108-109. [in Ukraine].

27. Ostropolets S. S. K probleme displazii soedinitel'noi tkani v patologii serdechno-sosudistoi sistemy u detei [To the problem of connective tissue dysplasia in the pathology of the cardiovascular system in children]. *Zdorov'e rebenka* [Health Child]. 2007. №4. pp. 65-76.

28. Semenovich A. V. Displaziya soedinitel'noi tkani [Connective tissue dysplasia]. *Medsina* [Medicine]. 2009. V. 1. №2. pp. 88-101. [in Russian]

29. Sidorov G. A., Vinogradov A. F. Osobennosti metabolicheskikh pokazatelei u detei s priznakami displazii soedinitel'noi tkani [Features of metabolic parameters in children with

signs of connective tissue dysplasia]. *Vestnik perinatologii i pediatrii* [Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2010. Issue No. 4, Vol. 17. P 136.

30. Starodubtseva M. S. Sostoyanie kardiodinamiki u detei s malymi anomaliyami razvitiya serdtsa [The state of cardiodynamic in children with small anomalies of heart development]. *Vestnik RSMU*. 2005. № 3 (42). pp. 137-141.

31. Strel'cova E. V. *Kliniko-genealogicheskaya kharakteristika semeinykh proyavlenii sindroma displazii soedinitel'noi tkani serdtsa (avtoref. cand. diss.)* [Clinical and genealogical characterization of a family of manifestations of connective tissue dysplasia heart. Author's Abstract of Cand. Diss.] Stavropol, 2011. 100 p.

32. Filipenko P. S., Malookaya Yu. S. Rol' displazii soedinitel'noi tkani v formirovanii prolapsa mitral'nogo klapana [Role of connective tissue dysplasia in the formation of mitral valve prolapse]. *Klinicheskaya meditsina*. [Clinical medicine]. 2006. №12. pp. 13-19. [in Russian]

33. Tsukanov Yu. T., Tsukanov A. Yu. Varikoznaya bolezni ven nizhnikh konechnostei kak sledstvie displazii soedinitel'noi tkani [Varicose veins of the lower extremities as a consequence of connective tissue dysplasia]. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya* [Angiology and vascular surgery]. 2004. V.10. №2. pp. 84 – 89. [in Russian].

34. Chemodanov V. V. *Osobennosti techeniya zabozevaniya u detei s displaziei soedinitel'noi tkani* [Peculiarities of the disease course in children with connective tissue dysplasia]. Ivanovo. 2011. 140 p.

35. Shushakova A. A., Galonskii V. G., Radkevich A. A., Tumshevits V. O. Ektodermal'naya displaziya: kharakternye klinicheskie priznaki i metody reabilitatsii [Ectodermal dysplasia: typical clinical signs and methods of dental rehabilitation]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal* [Siberian Medical Journal]. 2011. № 2, (1). pp. 26-35.

35. Yakovlev V. M. *Soedinitel'notkannaya displaziya mitral'nogo klapana* [Connective tissue dysplasia of the mitral valve]. Tomsk, Siberian publishing house. 2003. 144 p.

37. Boudoulas H., Wooley C. F. *Mitral valve: Floppy Mitral Valve, Mitral Valve prolapse, Mitral Valve Regurgitation*. Futura Publishing Company. NY. 2000, 753 p.

38. Lollini V. And Undifferentiated connective tissue dysplasia and minor heart anomalies as a predictor for the development of arrhythmias in patients with coronary heart disease, *Bulletin of*

Vitebsk state medical university. 2014, vol 13, No. 3, p. 70.

39. Klemenov A. V. Extracardiac manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Clinical medicine* (Mosk). 2003; 81 (10): pp. 4-7.

40. Singh J., Evans J., Levy D. et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study). *Amer. J. Cardiology*. 2001, Vol. 83. №6, pp. 897-900.

Контактная информация:

Абылгазинова Айжан Жаксыкелдиевна - PhD докторант 2 года обучения, по специальности «Медицина», Государственного медицинского университета города Семей, Казахстан

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

E-mail: aizhan-k705@mail.ru

Телефон: 87476093550

UDC 517.111 /.113+612.6.051

COMPREHENSIVE CHROMOSOMAL ABERRATION TEST IN THE POPULATION OF SEMEY REGION OF KAZAKHSTAN

**M. R. Madiyeva, N. Zh. Chaizhunosova,
A. Zh. Saimova, A. Zh. Abylgazinova**

Semey State Medical University, Kazakhstan

The objects of the study was a population of Abay and Beskaragai regions of the East Kazakhstan region, living in the area covered by the former Semipalatinsk nuclear test site.

Purpose - a comprehensive cytogenetic analysis of the population living in radiation-contaminated areas.

In the process, were selected group of persons who are descendants (second, third generation) of the population living in the period of atmospheric, surface and underground explosions at designated areas. They held the fence biological material (peripheral blood) and cytogenetic studies performed to identify chromosomal aberrations routine and FISH (in situ hybridization) methods.

As a result of our work, we defined and studied the frequency and types of chromosomal aberrations in generations of descendants of persons living in radiation-contaminated areas. A comprehensive analysis and the evaluation of the identified chromosomal abnormalities in peripheral blood lymphocytes and calculated dose irradiation incorporated in the descendants living in the study area.

Keywords. Semipalatinsk nuclear test site, chromosomal aberration, FISH- methods.

КОМПЛЕКСНЫЙ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ХРОМОСОМНЫХ НАРУШЕНИЙ У НАСЕЛЕНИЯ СЕМЕЙСКОГО РЕГИОНА КАЗАХСТАНА

**М. Р. Мадиева, Н. Ж. Чайжунусова,
А. Ж. Саимова, А. Ж. Абылгазинова**

Государственный медицинский университет города Семей, Казахстан

Объектами исследования явилось население Абайского и Бескарагайского районов Восточно-Казахстанской области Казахстана, проживающее в регионе действия бывшего Семипалатинского ядерного полигона.

Цель работы - провести комплексный цитогенетический анализ у населения, проживающего на радиационно-загрязненных территориях.

В процессе работы были отобраны группы лиц, являющихся потомками (второго, третьего поколения) населения, проживающего в период проведения атмосферных, наземных и подземных взрывов на обозначенных территориях. У них был проведен забор биологического материала (периферическая кровь) и выполнены цитогенетические исследования на предмет выявления хромосомных aberrаций рутинным и FISH (in situ гибридизация) методами.

В результате работы нами определены и изучены частоты и виды хромосомных aberrаций у поколений потомков лиц, проживающих на радиационно-загрязненных территориях. Проведен комплексный анализ и дана оценка выявленным хромосомным нарушениям в лимфоцитах периферической крови, а также подсчитана доза инкорпорированного облучения у потомков, проживающих на изучаемой территории.

Ключевые слова. Семипалатинский ядерный полигон, хромосомные aberrации, FISH-метод.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ СЕМЕЙ АЙМАҚТА ТҰРАТЫН ТҰРҒЫНДАРДЫҢ ХРОМОСОМДЫ БҰЗЫЛЫСТАРДЫҢ ЖИЫНТЫҚТЫ ЦИТОГЕНЕТИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУІ

**М. Р. Мадиева, Н. Ж. Чайжунусова,
А. Ж. Саимова, А. Ж. Абылгазинова**

Семей қаласының мемлекеттік медицина университеті,
Қазақстан Республикасы

Зерттеу объектісі бұрыңғы Семей ядролық полигон іс әрекетінің Қазақстан аймағында тұрған Шығыс-Қазақстан облысы Абай және Бесқарағай аудандарының тұрғындар болып табылады.

Жұмыстың мақсаты: радиациялы ластанған аймақта тұратын тұрғындардың жиынтықты цитогенетикалық зерттеуі.

Жұмыс үдерісінде белгіленген аймақта атмосфералық, жер үстіндегі, астындағы халықтың (екінші, үшінші ұрпақтың) жарылыстардың жүргізген уақытта тұрған ұрпақтары болып табылатын тұлға топтары іріктілген. Олардан биологиялық материалдарды (перифириялық қан) алу жүргізілді FISH (in situ гибридизация) және рутинді тәсілдермен хромосомды аберрацияны анықтауға цитогенетикалық зерттеу орындалды.

Жұмыс қорытындысында біз радиациялы ластанған аймақта тұрған ұрпақтың хромосомдық аберрация түрлері мен жиілігін зерттеп анықтадық. Жиынтықты зерттеу жүргізілді және перифириялық қанның лимфоциттерінде анықталған хромосомды бұзылуларға қорытынды берілді, зерттелген аймақта тұрған ұрпақтың инкорпорирленген сәуленің мөлшері саналды.

Негізгі сөздер. Семей ядролық полигоны, хромосомдық аберрациялары, FISH- тәсілі.

Библиографическая ссылка:

Мадиева М. Р., Чайжунусова Н. Ж., Саимова А. Ж., Абылгазинова А. Ж. Комплексный цитогенетический анализ хромосомных нарушений у населения Семейского региона Казахстана // Наука и Здравоохранение. 2015. №3. С. 57-63.

Madiyeva M. R., Chaizhunussova N. Zh., Saimova A. Zh., Abylgazinova A. Zh. Comprehensive chromosomal aberration test in the population of Semey region of Kazakhstan *Nauka i Zdravooхранenie* [Science & Healthcare]. 2015, 3, pp. 57-63.

Мадиева М. Р., Чайжунусова Н. Ж., Саимова А. Ж., Абылгазинова А. Ж. Қазақстан Республикасы Семей аймақта тұратын тұрғындардың хромосомды бұзылыстардың жиынтықты цитогенетикалық зерттеуі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. №3. Б. 57-63.

Introduction. Environmental pollution is the cause of increasing the rate of mutation process and the amount of genetic load in human populations, as evidenced by the growing number of hereditary and multifactorial diseases, birth defects and malformations, especially pronounced in ecologically disadvantaged regions.

In order to predict the severity of radiation damage to the body, in time to provide effective assistance, as well as evaluate the possible effects of radiation, it is necessary to have reliable information on the dose received ionizing radiation. In such cases, special significance biological markers of radiation exposure. To date,

it is generally accepted that the most informative and sensitive cytogenetic indicators are, namely chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes [1]. Principles of cytogenetic methods of dosimetry and radiation exposure indicating convincingly substantiated in many domestic and foreign research, the results of which served as the basis for recommendations of WHO, IAEA and UNSCEAR on practical use of the analysis of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes as a test system for quantitative evaluation of mutagenic agents Radiation nature (UNSCEAR, 1986). Information about the "biological" dose obtained by

cytogenetic methods wider than its physical significance, since it reflects not only the result of radiation exposure, but also its individual radiosensitivity, which allows more correctly predict early and late effects of radiation. Analysis of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes have found wide application in molecular epidemiological study of people exposed to radiation. It is known that the genetic apparatus of the cell damage that can occur at the level of chromosomal rearrangements in symmetric translocations in some cases underlies radiation carcinogenesis [2]. However, the outstanding issues related to the role of somatic mutations in the development of other illnesses. Elevated levels of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes may precede the development of pathological processes, or simply be an indicator of trouble in the human body. Available data on the relationship of chromosomal aberrations with somatic diseases in those exposed as a result of living in radiation-contaminated areas are not unique and highlight the need for systematic research in this area for more information. In most cases, we are talking about irradiation in small doses. Therefore, the main concern is the effects of radiation exposure at low doses, a feature of the biological effect of which is still the subject of active debate [3,4,5]. At the same time quantification of small doses, as well as the possible consequences of exposure in the population of the Semipalatinsk region of East Kazakhstan remain problems facing serious scientific and methodological difficulties. In this regard, one of the urgent problems of radiation medicine is the development of sensitive criteria by which to judge objectively about the dangers of radiation exposure, especially in small doses on the human body. Naturally, this problem can be successfully solved only on the basis of cytogenetic monitoring of people exposed to

radiation as a result of the operation of the Semipalatinsk nuclear test site (SNTS), the consequences of activities which are felt at the moment.

The aim of this study is a comprehensive cytogenetic analysis of the population living within the area of the former Semipalatinsk nuclear test site.

The objects of the study was the population of the East Kazakhstan region (EKR) - Abay, Beskaragai areas, the control group - Kokpekty area. Samples of heparinized peripheral blood of 135 people. The study was conducted in two stages.

Materials and methods. Material for cytogenetic examination was the culture of peripheral blood lymphocytes of persons and their descendants living in the study area. Sampling of biological material (blood) for cytogenetic analysis was carried out with the consent of the persons selected for the study, and for children, with their parents' consent, joining scheduled blood sampling in hospitals. For each person completed a questionnaire that included data on age, radiation route, bad habits (smoking, alcohol), as well as diseases, medication, X-ray procedures in the six months preceding the cytogenetic examination.

The choice was dictated by the research groups of the availability of published data on the display and verification of oncology and general diseases in groups of persons exposed to radiation in the dose range of 250 mSv or more [6].

Just the first stage of the study involved 80 people, of which one generation - 35 people; from age 61 to 84 years; 2nd generation - 37 people; age 30 to 49 years; 3rd Generation - 8 persons; age from 5 to 13 years (Table 1). Quantitative and qualitative assessment of chromosomal aberrations routine method conducted on 24,000 metaphases that was - 300 on each test.

Table 1.

General characteristics of the surveyed population.

	Number of people	Number of cells	The average number of metaphases per person	The total number of identified aberrations
5-13	8	2400	300	-
30-49	37	11100	300	190
61-84	35	10500	300	260
in total	80	24000	300	450

At the second stage of the research was the analysis of stable chromosome aberrations by FISH in the second generation descendants of persons residing in the v. Sarzhal Abai area and

v. Dolon Beskaragai area. We proceeded from the assumption that in some cases we can talk about the inheritance of deterministic effects of parents as a result of the formation of radiation-

induced genomic instability. On the other hand, living in areas exposed to radioactive contamination could create a situation in which the ultra-low doses of radiation exposure suffered by persons born after 1963. Of the 55 people the main group and 10 controls were examined 27 men and 28 women from the main group, whose average age was 40-50 years. The control group – the residents of Kokpekty area. All descendants were born and live in the v.Sarzhai and v.Dolon. Their parents are directly exposed to the radiation factor in the period of the surface and underground tests, and at the time of blood sampling were apparently healthy. Preparation of drugs for chromosome FISH studies done in stages under the following conditions: blood sampling from the cubital vein (9 mL) was carried out in vacuum tubes with heparin. Transport of specimens from the collection site was carried out in a cold container (8° C -10° C). Tubes of blood are transported in Semey that takes 7 to 10 hours

(time allowed hospital transport is 16-24 hours). FISH analysis was performed using a cocktail mixture of probes for the 1st, 2nd and 4th chromosomes (MetaSystems GmbH): 1 chromosome labeled with FITC (green), chromosome 2 - Spectrum orange (orange), chromosome 4 - 2 dye (FITC and Spectrum orange).

Results and discussion. In the analyzed 24,000 metaphase plates revealed 450 chromosomal aberrations, which amounted to 1.87%. According to published data [7], the spontaneous frequency is within 1.0% - 1.5%. Previously, it was shown [8] that the ratio of the frequency of chromosomal aberrations in chromatid has predictive value for determination of genetic risk in the offspring. Thus, the proportion of chromosomal aberrations was 49% - 51% of the chromatid type - for those 1st generation, 2nd generation in individuals (offspring) is equal to the ratio - 33% and 67%, respectively (Table 2).

Table 2.

Frequency of chromosomal aberrations in population EKR (routine method).

Age (generation)	The frequency of chromosomal aberrations		Chromosome type		Chromatid type		Ratio
	n	on 100 cells	n	on 100 cells	n	on 100 cells	
5-13 (3)	-	-	-	-	-	-	-
30-49 (2)	190	1,71	63	0,57	27	1,14	1:2
61-84 (1)	260	2,47	128	1,21	32	1,25	1:1

Thus, the analysis routine cytogenetic studies suggests that the descendants of persons residing in the test areas have chromosomal abnormalities, mainly chromatid type, which are now, along with chromosomal aberrations, regarded as one of the effects of prolonged radiation exposure. Increasing the frequency of aberrations in elderly may indicate a developing age-chromosome instability and, therefore, their greater sensitivity to genotoxic effects of the environment. However, we can not exclude at the same time the influence of radiation and medical and household factors.

In the next step was carried out cytogenetic analysis of unstable chromosomal aberrations in the second generation descendants living in the v. Sarzhai Abay area and the v.Dolon Beskaragai area EKR using routine staining of chromosomes. To assess the level of unstable chromosome aberrations drugs metaphase plates were analyzed for the presence of dicentric, atsentrikov, rings, deletions, chromosomal breaks and exchanges. Routine cytogenetic methods were analyzed 5500 metaphase cells, 100 metaphases for 1 person. Table 3 shows the results of cytogenetic analysis.

Table 3.

Analysis of unstable chromosome aberrations using routine staining of chromosomes in the offspring of the v.Sarzhai and v.Dolon.

Populated locality	Aberrant cells (%)	All aberrations (%)	Chromosome type (%)	Chromatid type (%)
Sarzhai	0,956±0,22	1,244±0,25	0,926±0,21*	0,318±0,12
Dolon	0,829±0,15	0,829±0,15	0,457±0,11*	0,371±0,1
Average	0,893±0,126	1,037±0,138	0,692±0,11*	0,345±0,08
Control	0,87 ± 0,1	0,87 ± 0,1	0,19±0,05	0,68±0,09

* p=0,001;

As can be seen from the data presented in people from the village Sarzhal frequency of chromosomal abnormalities was (1,244±0,25)% that almost does not exceed the control level (0,87 ± 0,1)%.

Analysis of the spectrum of cytogenetic disturbances persons surveyed indicated that as chromosomal aberrations occurred - 0,926 ± 0,21%, and chromatid type - 0,318±0,12%, the absence of these types of rearrangements as dicentric. Chromosomal aberrations were presented double break and fragments, chromatid type - single breaks and fragments.

People from the village of Dolon frequency of chromosome aberrations was 0,829 ± 0,15%, which is slightly lower than that of the surveyed villages Sarzhal and do not differ from those of the control group, but nevertheless conducted a comparative analysis of the types of aberrations also showed a significant excess chromosomal aberrations.

Generalizing the data obtained by cytogenetic analysis of both groups were established: the spectrum encountered aberrations of chromosome aberrations was submitted chromatid type and substantially equal ratio which in turn was represented by single or double break and fragments.

As noted earlier, cytogenetic markers of radiation damage are structural rearrangements of chromosomes and, above all, stable aberrations (translocations, chromosome breaks), and then presents the results of the frequency of chromosomal aberrations in 55 descendants of persons in the second and third generation living in the East Kazakhstan region, determined by FISH.

In addition to the stable chromosome aberrations (deletions, duplications and translocations) in the analysis of FISH-stained preparations drew attention to the presence of unstable chromosome aberrations: the presence of chromosomal breaks and chromatid type, acentric fragments, dicentric, rings, chromosomal exchanges.

Total analyzed 11000 metaphase nuclei (the rate of 200 metaphases / 1 pers.). For each metaphase nucleus made on 3 shots, according to the used filters. The presence of chromosomal aberrations was established by image processing metaphases. Table 4 summarizes the cytogenetic analysis FISH-stained metaphase spreads.

It should be noted that the frequency of aberrations detected in this case was higher than the frequencies identified in routine analysis. This is due, firstly, with a large number of metaphases studied and, secondly, the spread spectrum revealed aberrations in FISH-analysis.

Table 4.

Results of the analysis of chromosomal aberrations in the offspring of residents living in the area covered by the former Semipalatinsk nuclear test site.

Breaks		Fragments		Dicentric (%)	Chromosome change (%)	Deletion (%)	Duplication (%)	Translocations (%)
Chromatid (%)	Chromosome (%)	Single (%)	Double (%)					
Sarzhal								
0,375 ± 0,097	0,4 ± 0,1	0,425 ± 0,103	0,475 ± 0,109	0,05 ± 0,035	0,2 ± 0,071	0,075 ± 0,043	0,025 ± 0,025	0,25 ± 0,025
Total chromosome aberrations - 2,15 ± 0,229								
Chromatid type- 0,850± 0,145				Chromosome type - 1,300 ± 0,179				
Dolon								
0,171 ± 0,049	0,286 ± 0,064	0,214 ± 0,055	0,271 ± 0,062	0,071 ± 0,032	0,029 ± 0,020	0,114 ± 0,040	0,100 ± 0,038	0,100 ± 0,038
Total chromosome aberrations - 1,414 ± 0,141								
Chromatid type - 0,400± 0,075				Chromosome type - 1,014± 0,120				
Total two settlements								
0,245± 0,047	0,327± 0,054	0,291 ± 0,051	0,345 ± 0,056	0,064 ± 0,024	0,091 ± 0,029	0,100 ± 0,030	0,073 ± 0,026	0,073 ± 0,026
Total chromosome aberrations - 1,682 ± 0,123								
Chromatid type - 0,564± 0,071				Chromosome type - 1,118± 0,100				

Group average frequency of chromosomal aberrations in the villagers Sarzhal above ($2,150 \pm 0,229$), than in the village of Dolon ($1,414 \pm 0,141$). This is true for both routine and FISH-analysis. In both groups there is excess frequency of chromosomal aberrations ($1,118 \pm 0,100$) over chromatid ($0,564 \pm 0,071$), which corresponds to modern ideas about the influence of the radiation factor. As a comparison of the results, we use the well-known data on the number of spontaneous mutations revealed by FISH-analysis.

However, for this cohort of residents of East Kazakhstan region (EKR), the frequency of chromosomal aberrations were lower than those of other Kazakh researchers who conducted the study population cytogenetic EKR (previous showed higher frequencies of chromosomal aberrations: at the level of 3% [9]). The explanation for this is that in our study were examined indicators descendants (2-3 generation) residents living in the contaminated areas. However, because of the small amount of data in the literature regarding the cytogenetic changes in the offspring of exposed individuals, determined their frequency of aberrations of stable and unstable type of routine and FISH methods exceed levels spontaneous mutation, which does not exclude the effect of the radiation factor.

In the calculations, the cumulative dose of radiation, we used published data on the specific dose dependence of the frequency of stable chromosome aberrations obtained after irradiation of blood samples by gamma irradiation at a dose rate of 0.1 Gy / min and subsequent FISH-analysis.

It should be noted that in the Snegireva G.P. [10] obtained similar dose dependence as taking into account the frequency of dicentric / centric rings, as well as taking into account the translocations identified by FISH method. This is undoubtedly an important result confirms the correctness of the formula proposed (Lucas et al., 1993) for converting the frequency of translocations involving chromosomes stained the entire genome. To determine the dose of irradiation, we used the following regression relationship:

$y = 0,24 + 0,70 D + 0,14 D^2$, where
 y - frequency translocations involving chromosomes 1, 4, and 12 100 cells
 D - dose. The significance of the model:
 $p = 6,3 \times 10^{-4}$.

Use of this dependence to calculate the cumulative dose of radiation frequency of translocations allowed us on the basis of the results FISH-analysis to evaluate the retrospective dose cohorts surveyed residents of East Kazakhstan region: the v.Sarzhal - 0.6 cSv; v.Dolon - 2.5 cSv. The entire cohort of residents EKR - 1.82 cSv.

It is noted that dosage values were calculated using a calibration curve for gamma [10] obtained by a specific dose. In this case, were not taken into account important factors such as the real dose rate, the nature of radiation exposure (whether internal external radiation), the dose distribution in time and relative biological effectiveness of radiation, since such data are not available. Naturally, there is also a great deal of uncertainty associated with the impact on the level of non-radiation factors translocations nature, such as age, living conditions, factors of production. However, despite this, the results make it possible to retrospectively assess the degree of radiation effects on the population of the regions affected by radiation in the absence of precise data of physical dosimetry.

References:

1. Vorobtsova I. E. Genetic and somatic effects of ionizing radiation in humans and animals (comparative aspect) // *Radiation biology. Radioecology*. 2002. T. 42. № 6. P. 639 - 643.
2. Rossner P., Boffetta P., Ceppi M. et al. Chromosomal aberrations in lymphocytes of healthy subjects and risk of cancer // *Environ. Health Perspect*. 2005. V. 113. № 5. P. 517-520.
3. Neronova E. G., Slozina N. M., Makarova N.V. Cytogenetic disorders and morbidity in Liquidator of Chernobyl accident // *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2008. V.53. №2. P.5-9.
4. Wild C. P., Law G. R., Roman E. Molecular epidemiology and cancer: promising areas for future research in the post-genomic area // *Mutat. Res*. 2002. V. 499. № 1. P. 3-12.
5. Sorsa M., Wilbourn J., Vainio H. Human cytogenetic damage as a predictor of cancer risk // *Mechanisms of carcinogenesis in Risk Identification*. Lyon. IARS. 1992. P. 543-554.
6. Report on the research work (intermediate) "Development of science-based technologies to minimize the environmental risk to prevent adverse effects to human health» № state registration 011RK01090, Semey State Medical University. 2012. 54 p.

7. Sevankaev A. B. Actual status of quantitative evaluation of cytogenetic effects at low doses of radiation // *Radiobiology and Radioecology*. 1991. Т. 31. № 4. P. 600-604.

8. Mikhailova G. F. *Analysis of the results of cytogenetic studies of people living in radioactively contaminated areas after the Chernobyl accident: author's abstract... doctor. biol. sciences: 03.00.01. Obninsk, 2007. 25 p.*

9. Bersimbaev R. I., Lindholm C., Tankimanova M. K., Djansugarova L. B., Mamyrbayeva Z. ZH. Three-generation study of population living in the vicinity of the Semipalatinsk nuclear test-site - biosample database and population characteristics // *Helsinki, Finland. 2002. STUK-A191. 32 p.*

10. Snegiryova G. P. *Effects of exposure to ionizing radiation: cytogenetic changes in human lymphocytes: author's abstract... doctor. biol. sciences: 03.00.01. Moscow, 2009. 44 p.*

Контактная информация:

Мадиева Мадина Рашидовна, и.о. доцента кафедры онкологии и визуальной диагностики Государственного медицинского университета города Семей, Казахстан

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

E-mail: m.madiyeva@mail.ru

Телефон: +7(7222) 631 977; +7 777 994 47 89;

УДК 616.71/.72 – 007.248 – 056.52 – 036 – 037:57.08'175.8

ГОРМОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ И ОЖИРЕНИЕМ

Л. М. Пасиешвили, К. И. Терешкин

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Изучено содержание и роль адипокина жировой ткани – апелина – у 49 больных с деформирующим остеоартрозом (ДОА) и при его сочетании с ожирением (32 из всех обследованных). Установлено достоверное увеличение данного показателя у больных с ожирением и ДОА. Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем апелина и индексом массы тела ($r=0,43$), апелином и инсулинорезистентностью ($r=0,46$) и обратная – с длительностью анамнеза по ДОА ($r=-0,61$). У больных с ДОА и нормальной массой тела уровень апелина имел лишь тенденцию к повышению при сравнении с показателями контроля. Учитывая роль апелина в организме – катаболизм хрящевой ткани – данный показатели можно использовать с диагностической целью.

Ключевые слова: ожирение, деформирующий остеоартроз, апелин.

HORMONALLY ACTIVE FAT TISSUE IN PATIENTS WITH OSTHEOARTHRITIS AND OBESITY

L. M. Pasiyeshvili, K. I. Tereshkin

Kharkiv National Medical University

Studied the content and role of adipose tissue adypokin`s – apelin in patients with osteoarthritis (OA) and when it is combined with obesity (32 out of all surveyed). Determined a significant increase in this indicator in patients with obesity and OA. A direct correlation between the level of apelin and body mass index ($r=0,43$), apelin and insulin resistance ($r=0,46$) and reverse – with long history on DOA ($r=-0,61$). Patients with OA and normal weight level was increased insignificantly apelin compared with the control. Defining the role of apelin in the body – carries the catabolism of cartilage – this indicator can be used for diagnostic purposes.

Keywords: obesity, deforming osteoarthritis, apelin.

ОСТЕОАРТРОЗБЕН ЖӘНЕ СЕМІЗДІКПЕН НАУҚАСТАРДАҒЫ МАЙ ТІНДЕРІНІҢ ГОРМОНАЛДЫ БЕЛСЕНДІЛІГІ

Л. М. Пасиешвили, К. И. Терешкин

Харьков Ұлттық медициналық университеті, Харьков, Украина

Май тіндері адипокиндерінің - апелиннің мәні мен рөлі зерделенді – деформацияланған остеоартрозбен (ДОА) 49 науқаста және оның семіздікпен бірігуі кезіндегі (барлық тексерілгендердің 32). Семіздікпен және ДОА науқастардағы осы көрсеткіштерлің нақты өсуі анықталды. Апелинмен және дене салмағы индексі деңгейі арасындағы тура түзету тәуелділігі анықталды ($r=0,43$), апелинмен және инсулиндікрезистенттілік ($r=0,46$) және кері – ДОА бойынша анамнездің ұзақтығымен ($r=-0,61$). ДОА мен науқастарда және қалыпты дене салмағымен апелиннің деңгейі бақылау көрсеткіштерімен салыстырған кезде арту тенденциясы ғана болды.ағзадағы апелиннің рөлін ескере отырып - шеміршек тінінің катаболизмі- осы көрсеткішті диагностикалық мақсатта пайдалануға болады

Негізгі сөздер: семіздік, деформацияланған остеоартроз, апелин.

Библиографическая ссылка:

Пасиешвили Л. М., Терешкин К. И. Гормональная активность жировой ткани у больных остеоартрозом и ожирением // Наука и Здоровье. 2015. №3. С. 64-69.

Pasiyeshvili L. M., Tereshkin K. I. Hormonally active fat tissue in patients with osteoarthritis and obesity. *Nauka i Zdravooohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 3, pp. 64-69.

Пасиешвили Л. М., Терешкин К. И. Остеоартрозбен және семіздікпен науқастардағы май тіндерінің гормоналды белсенділігі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. №3. Б. 64-69.

Человечество вступило в XXI век с большими надеждами и чаяниями, которые были подкреплены значительными достижениями в науке и технике. Однако, несмотря на радужные перспективы, с нами в Миллениум шагнули и большие проблемы, одной из которых стала проблема ожирения (ОЖ). Поступь цивилизации принесла модные западные фаст-фуды, которые вытесняют привычную и полезную еду национальных кухонь. Круг замкнулся, полагают исследователи: общество потребления встало на широкую тропу пожирания самого себя. Тучные люди, которые, по оценкам ВОЗ, составляют более 1,5 млрд. лиц, 700 млн. из которых имеют ОЖ, требуют не в пример больше энергии, продуктов питания, других жизненных ресурсов [4].

Барри Попкин, профессор в области питания Центра народонаселения при университете Северной Каролины, обреченно констатирует: «Мы становимся все более толстыми и все менее здоровыми». Ученый с горечью признает, что ОЖ, эпидемию которого он пытался остановить на Северо-Американском континенте, пресечь не удалось – численность пациентов с избыточной массой тела и ОЖ среди американцев превысила 66%. Кроме того «чума XXI века» вышла за границы развитого мира и быстро набирает обороты в Азии и Африке [1].

В странах постсоветского пространства людей с избыточным весом насчитывается от 35% до 50% от общего количества населения. Причем, в отдельных возрастных категориях этот показатель значительно выше [8].

И если еще совсем недавно избыточную массу тела рассматривали как проблему эстетическую, то в настоящее время разговор идет о том, что, ОЖ стало проблемой медицинской и социальной, обусловленной физическими, биохимическими, метаболическими и поведенческими изменениями индивидуума [6].

В составе тела человека различают три компонента: жировую массу, “тощую” массу

(мышцы, кости и т.д.) и воду. У пациента с нормальным индексом массы тела (ИМТ) жировая ткань (ЖТ) составляет 20-25% у мужчин и 25-29% у женщин. Накопление белого жира в теле происходит благодаря разнонаправленным процессам: расщеплению (липолизу) и новообразованию (липосинтезу) жира, которые катализируются несколькими ферментными системами. Среди них особое внимание уделяется липолитической (гидролиз триглицеридов) и гормон-чувствительной липазам – способствуют высвобождению свободных жирных кислот. Эти кислоты, конкурируя с глюкозой, и составляют главный энергетический субстрат, поддерживающий работу мышечной и ЖТ [11].

Состав ЖТ многообразен: в него, кроме жировых клеток (адипоцитов), входит значительное число тучных и нервных клеток, клетки сосудистой стенки, а также макрофаги, которые при ОЖ усиливают инфильтрацию жировой ткани. Жировые клетки – адипоциты, которых в организме взрослого человека около 30 млрд., являются структурным элементом “жирового органа”, отличаются числом и размерами, как у отдельных людей, так и в жировых депо (ягодицах, животе и т.д.). Их количество определяется в основном полом и возрастом индивида [3].

Вырабатываемые в ЖТ гормоны – адипокины, которых в настоящее время известно более 50 (лептин, адипонектин, резистин, апелин, висфатин и др.), и провоспалительные цитокины (ФНО-альфа, интерлейкин-1 и интерлейкин-6), комплемент С3, ингибитор-1 активатора плазминогена и ряд других, определяют ЖТ активное участие в энергетических, метаболических и иммунных процессах в организме [2].

Адипокины гетерогенны по структуре и выполняемым функциям: обладают паракринным, аутокринным и эндокринным механизмами действия. Разнообразие их функций определяет спектр действия: влияние на метаболизм липидов, гомеостаз глюкозы, процессы воспаления, свертывания крови,

иммунитета, ангиогенеза, образования костной ткани, опухолевого роста и др. Многообразие эффектов адипокинов позволило рассматривать ЖТ в качестве предиктора формирования метаболического синдрома [7]. «Смертельный квартет», составляющий изначально нозологическое объединение метаболического синдрома, в последнее время «пополнился» новыми заболеваниями и состояниями, такими как, гиперурикемия и деформирующий остеоартроз/остеоартрит (ДОА) [5, 10]. Включение ДОА в данный симптомокомплекс было обусловлено доказанными метаболическими расстройствами как в организме в целом, так и в хрящевой ткани (ХТ), в частности. Т.е. повреждение хрящевой и костной ткани у больных ДОА происходит не только в результате нагрузочных и травматических факторов, но и, прежде всего, в результате метаболических расстройств [9].

Такая коморбидность – ОЖ и ДОА – определила направление научного поиска: установление роли гормонов ЖТ в развитии ДОА, возможность ранней диагностики указанных изменений и разработка схем терапии при их сочетанном течении.

Цель исследования: определение диагностического и прогностического значения гормона ЖТ – апелина при сочетанном течении ДОА и ОЖ.

Материалы и методы

Под наблюдение находилось 49 больных с ДОА, среди которых у 32 (основная группа) заболевание развилось на фоне ОЖ I ст. (13 пациентов) или II ст. (19 пациентов). У 17 пациентов группы сравнения регистрировали нормальную массу тела. Среди обследованных больных преобладали женщины – 37 (75,5%). Средний возраст пациентов составил $33,1 \pm 6,1$ года. Длительность анамнеза по ДОА регистрировалась в диапазоне от 3 до 11 лет (в среднем – $7,4 \pm 3,3$ года), причем ОЖ в основной группе больных в большинстве случаев (84,4%) предшествовало суставной патологии. Обе группы больных были репрезентативны по полу, возрасту, длительности анамнеза и терапии на предыдущих этапах наблюдения.

Формирование диагноза ДОА проводили с учетом жалоб больных, данных анамнеза и результатов рентгенологического исследования. С целью оценки выраженности болевого

синдрома при ДОА мы использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) Хаскисона (Huskisson E.S., 1982) и адаптированную бальную шкалу оценки утренней скованности Ликерта (Likert N., 1993). Эти шкалы имеют широкое использование в ревматологии для характеристики больных с ДОА.

Указанные шкалы представляют собой вертикальную или горизонтальную прямую длиной 10 см, причем на первой указано деления от 0 до 10, а на второй – от 0 до 5. Интенсивность болевого синдрома ВАШ больной определяет самостоятельно (субъективный синдром) и наносит соответствующую отметку на шкале. При этом «0» – отсутствие боли, а «10» – ее максимальное проявление.

Шкала Ликерта – дает возможность оценить утреннюю скованность у больных с ДОА преимущественно по тяжести, а не продолжительности, т.к. в отличие от ревматоидного артрита, утренняя скованность не превышает 30 мин и называется стартовой скованностью. Пятибалльная шкала Ликерта соответствует адаптированным шкалам по аналогии со шкалами для оценки боли (Bellami N., 1993).

Степень ОЖ устанавливали при определении индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: соотношение массы в килограммах к росту в метрах квадратных. При этом I степень ОЖ включала больных с ИМТ в диапазоне 30,0-34,9 кг/м², 2 степень – 35,0-39,9 кг/м², согласно классификации, принятой комитетом ВОЗ (1997).

Уровень апелина в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием набора реактивов “Phoenix”, USA.

Контрольная группа была представлена 20 практически здоровыми лицами аналогичного возраста и пола.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010, статистический анализ проводили с использованием Statsoft Statistica 8.0

Результаты и их обсуждение. При оценке результатов проведенного клинического исследования было установлено, что во всех случаях регистрации ДОА имели место явления полиартрита с различной локализацией процесса. Так, в основной группе лиц поражение коленных суставов

было отмечено в 9 случаях (28,1%), тазобедренных – у 4 больных (12,5%), коленных и тазобедренных – у 10 (31,3%), коленных и голеностопных – у 4 (12,5%), суставов нижних конечностей и кистей рук – в 5 наблюдениях (15,6%). В группе сравнения (больные с ДОА и нормальной массой тела) распределение больных с учетом вовлечения в процесс суставов практически соответствовало таковому в основной группе. Так, в 5 случаях (29,4%) отмечено изолированное поражение коленных суставов; столько же больных имели поражение коленных и тазобедренных суставов (29,4%); вовлечение в процесс суставов верхних и нижних конечностей отмечено в 17,6% наблюдений. Изолированное поражение тазобедренных суставов или коленных и голеностопных имело равное количество пациентов – по 11,8%.

Оценка интенсивности болевого синдрома, проведенная с использованием шкалы Хаскисона, показала, что в большинстве случаев у больных основной группы диапазон боли находился в пределах от 5 до 7 см (80,8%); в 5 случаях (19,2%) – 8-9 см. В группе сравнения интенсивность боли в диапазоне 3-5 см была зарегистрирована у 76,5% пациентов; 4 больных (23,5%) оценивали болевой суставной синдром интенсивностью в 7 см.

С учетом оценки тяжести утренней скованности (с использованием шкалы Ликерта) было установлено, что выраженная утренняя скованность (4 балла) регистрировалась в 17 случаях (53,1%) у больных основной группы и у 35,3% больных группы сравнения. Умеренная ее интенсивность (3 балла) – у 15 (46,9%) и 6 больных (64,7%) соответственно. Некоторые различия в интенсивности тяжести утренней скованности у больных основной и контрольной групп можно объяснить как субъективной характеристикой данной шкалы, так и возможным дополнительным механическим давлением на сустав, возникающим при ожирении.

Стартовая боль, протяженностью до получаса, наблюдалась у 28 пациентов (87,5%), в 4-х случаях (12,5%) была кратковременной и исчезала в течение 10 минут после подъема с постели.

Проведенное рентгенологическое исследование пораженных суставов

позволило диагностировать II стадию заболевания у 13 больных (40,6%) основной группы и у 9 (52,9%) пациентов группы сравнения. Ее постановка была подтверждена наличием характерной неравномерности сужения суставной щели до 50% площади и единичными остеофитами. III рентгенологическая стадия была выявлена у 12 (37,5%) и 6 (35,3%) больных соответственно. Для нее было характерным более выраженное сужение суставной щели, субхондральный остеосклероз, множественные, но небольшие остеофиты и умеренная деформация эпифизов. IV стадия рентгенологических признаков ДОА характеризовалась исчезновением суставной щели, явлениями остеопороза, наличием кистовидных пробойников и массивными остеофитами. Ее проявления были обнаружены у 7 (21,9%) и 2 больных (11,8%) соответственно с поражением тазобедренных суставов.

При определении содержания гормона ЖТ – аепелина в сыворотке крови пациентов контрольной группы было зарегистрировано его колебание в пределах 314-348 пг/мл, в среднем по группе – $330,2 \pm 15,9$ пг/мл. У пациентов с ДОА и нормальной массой тела данная величина превышала показатель нормы и составила $378,7 \pm 19,3$ пг/мл ($p > 0,05$). В тоже время у больных с коморбидностью ДОА и ОЖ было отмечено достоверное повышение содержания аепелина по сравнению с контролем (до $427,4 \pm 14,6$ пг/мл, $p < 0,05$). Уровень аепелина коррелировал с ИМТ ($r = 0,43$). Также более выраженные изменения в содержании данного адипокина были выявлены у больных основной группы с инсулинорезистентностью (17 пациентов). Уровень аепелина в крови у них был максимальный ($452,7 \pm 12,1$ пг/мл, $p < 0,05$; $r = 0,46$).

Нами не выявлены гендерные особенности содержания аепелина, однако отмечена отрицательная зависимость при сопоставлении с длительностью анамнеза по ДОА ($p < 0,05$; $r = -0,61$). Также не выявлены изменения в показателях аепелина с учетом стадии заболевания, что может быть связано с относительно небольшими группами больных.

Рядом исследователей установлено, что аепелин стимулирует пролиферацию хондроцитов и значительное повышение уровней мРНК

металлопротеиназ 1, 3, 9 и IL-1 β , а также снижение уровня коллагена II. Таким образом, показана катаболическая роль апелина в метаболизме ХТ и доказана возможность рассмотрения его в качестве фактора риска в патогенезе остеоартрита [13, 12].

Следовательно, формирование остеоартроза у лиц молодого возраста происходит не только в результате механической нагрузки на сустав или его травматизации. Наличие метаболических изменений в организме при ОЖ и, в частности, увеличение содержания гормона ЖТ – апелина, а также провоспалительных цитокинов, которые также синтезируются адипоцитами (особенно активно при формировании очага воспаления в околосуставных тканях), можно рассматривать в качестве патогенетических факторов развития и прогрессирования суставной патологии при ДОА. Определенную роль при данном тандеме можно отвести изменениям в углеводном обмене и, в частности, инсулинорезистентности, на фоне которой метаболические нарушения становятся еще более выраженными.

Выводы. Развитие и прогрессирование поражения суставов у больных с ДОА и ожирением обусловлено полиморфизмом факторов: механической нагрузкой при избыточной массе тела, травматизацией суставов, метаболическими нарушениями и эндокринными сдвигами.

У больных с деформирующим остеоартрозом, протекающим на фоне ожирения, отмечается повышение уровня адипокина – апелина, одной из функций которого является катаболизм хрящевой ткани.

Дальнейшее прогрессирование патологического процесса в суставах, вероятно, в большей степени обусловлено метаболическими и эндокринными нарушениями, что обуславливает необходимость не только коррекции веса у таких больных, но и контроля за состоянием углеводного обмена.

Литература:

1. Аметов А. С. Ожирение – эпидемия XXI века // *Терапевтический архив* 2002. №10. С. 5–7.
2. Анея А., Ел-Атат Ф., МцФарлане С. И., Соверс Й. Р. Гипертония и ожирение // *Новейшие достижения в гормональных исследованиях*. 2004. №59. С. 169-205.

3. Анохина Г. А., Харченко Н. В. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению // *Современная гастроэнтерология*. 2009. №4. С. 4-12.

4. Бессесен Д. Г., Кушнир Р. Избыточный вес и ожирение / Под ред. академика РАМН Н.А. Мухина. М.: Бином. 2004. С. 239.

5. Гаиллард С., Гаиллард Р. Ожирение и метаболизм. 2007. №3. С. 191-205.

6. Излева А. Я., Старостина Е. Г. Ожирение – проблема медицинская, а не косметическая. М., 2002. 144 с.

7. Кершай Е. Е., Флиер Й. С. Жировая ткань как эндокринный орган // *Журнал клинической эндокринологии и метаболизма*. 2004. №89. Т. 6. С. 2548-2556.

8. Кляритская И. Л. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика, лечение // *Крымский терапевтический журнал*. 2005. №2. С. 44-51.

9. Лахин Д. И., Васильева Л. В. Остеоартроз и метаболический синдром. Современное видение проблемы // *Вестник новых медицинских технологий*. 2012. №4. С. 43-48.

10. *Метаболический синдром* // Под ред. Г.Е. Ройтберга. – М.: МЕДпресс – информ. 2007. С. 224.

11. Пасиешвили Л. М., Железнякова Н. М., Пасиешвили Т. М. Проблема ожирения в общеврачебной практике // *Восточно-европейский журнал внутренней и семейной медицины*. 2014. №1. С. 37-43.

12. Пенг-феи Ху, Йинг-ли Танг, Вей-пинг Чен, Йиа-пенг Бао, анд Ли-донг Ву Влияние уровня апелина на экспрессию хондроцитов человека // *Международная ортопедия*. Сентябрь, 2011. №35. Т.9. С.1421–1426.

13. Хие Х., Юан Л. Я., Луо Х. Х., Хуанг Й., Цуи Р. Р., Гуо Л. Й., Жоу Х. Д., Ву Х. П., Лианг Е. И. Апелин – супрессор апоптоза остеобластов человека // *Апоптоз*. 2007. №12. Т.1. С. 247-254.

References:

1. Ametov A. S. Ozhirenie – epidemiya XXI veka. [Obesity – an epidemic of the XXI century]. *Terapevticheskii archive* [Therapeutic archives]. 2002, № 10, pp. 5-7.
2. Aneja A., El-Atat F., McFarlane S. I., Sowers J. R. *Gipertoniya i ozhirenie* [Hypertension and obesity]. *Noveyshie dostizheniya v gormonal'nykh issledovaniyakh*

[Recent Progress in Hormone Research]. 2004, №59, pp. 169-205.

3. Anokhina G. A., Kharchenko N. V. Sovremennye vzglyady na ozhirenie i podkhody k ego lecheniyu. [Modern views on obesity and approaches to its treatment]. *Sovremennaya gastroenterologiya* [Modern gastroenterology]. 2009, №4, pp. 4-12.

4. Bessesen D. G., Kushnir R. *Izbytochnyy ves i ozhirenie* [Overweight and obesity]. Pod red. akademika RAMN N.A. Mukhina – M: Binom [Ed. academician N.A. Mukhina - M: Binom]. 2004, p. 239.

5. Gaillard S., Gaillard R. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity & Metabolism]. 2007, № 3, pp. 191-205.

6. Ivleva A. Ya., Starostina E. G. *Ozhirenie – problema meditsinskaya, a ne kosmeticheskaya* [Obesity – medical problem, not cosmetic]. M., 2002. 144 p.

7. Kershaw E. E., Flier J. S. Zhirovaya tkan' kak endokrinnyy organ. [Adipose tissue as an endocrine organ]. *Zhurnal klinicheskoy endokrinologii i metabolizma* [The Journal of clinical endocrinology and metabolism]. 2004, № 89, v. 6, pp. 2548-2556.

8. Klyaritskaya I.L. *Izbytochnyy ves i ozhirenie. Profilaktika, diagnostika, lechenie.* [Overweight and obesity. Prevention, diagnosis, treatment]. *Krymskii terapevticheskii zhurnal* [Crimean therapeutic Journal]. 2005, №2, pp. 44-51.

9. Lakhin D. I., Vasil'yeva L. V. Osteoartroz i metabolicheskiy sindrom. Sovremennoe videnie problem. [Osteoarthritis and metabolic syndrome. Modern vision problems]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Bulletin of new medical technologies]. 2012, №4, pp.43-48.

10. *Metabolicheskiy sindrom* [Metabolic syndrome]. Pod red. G.E. Roytberga. – M.: MEDpress – inform [Ed. G.E. Roytberga. – M.: MEDpress – Inform.]. 2007, 224 p.

11. Pasieshvili L. M., Zheleznyakova N. M., Pasieshvili T. M. Problema ozhireniya v obshchevrachebnoy praktike. [Obesity in General Practice]. *Vostochno-evropeyskii zhurnal vnutrennei i semeinoi meditsiny* [East European Journal of domestic and family medicine]. 2014, №1, pp. 37-43.

12. Peng-fei Hu, Jing-li Tang, Wei-ping Chen, Jia-peng Bao, and Li-dong Wu. Vliyanie urovnya apelina na ekspressiyu khondrotsitov cheloveka [Increased apelin serum levels and expression in human chondrocytes in osteoarthritic patients]. *Mezhdunarodnaya ortopediya* [International Orthopaedics]. Sep. 2011, №35, v.9, pp. 1421-1426.

13. Xie H., Yuan L.Q., Luo X.H., Huang J., Cui R.R., Guo L.J., Zhou H.D., Wu X.P., Liao E.Y. Apelin – suppressor apoptoza osteoblastov cheloveka [Apelin suppresses apoptosis of human osteoblasts]. *Apoptosis* [Apoptoz]. 2007, №12, v.1, pp. 247-254.

Контактная информация:

Терешкин Константин Игоревич – аспирант, ассистент кафедры общей практики - семейной медицины и внутренних болезней Харьковского национального медицинского университета.

Почтовый адрес: Украина, г. Харьков, ул. Красноармейская, д. 12, кв. 86, индекс 61052.

E-mail: doktorr1989@mail.ru

Телефон: 063-281-60-10; 050-177-64-64.

УДК 616.314-76-085.46:612.311

КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЖЕВАТЕЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ЭТАПАХ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СЪЁМНЫМИ ПРОТЕЗАМИ

И. В. Янишен

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Введение. Актуальной задачей современного ортопедического лечения пациентов с съёмными конструкциями является повышение функциональной эффективности протезов и профилактика атрофических изменений опорных тканей протезного ложа.

Определение жевательного давления - важный критерий исследования функционального состояния зубочелюстной системы при нарушениях окклюзии, нейромышечном синдроме, восстановлении зубного ряда съёмными и несъёмными конструкциями, лечении с применением имплантов.

Целью данного исследования являлось совершенствование способа оценки жевательного давления на этапах ортопедического лечения за счёт клинического применения специального устройства.

Материалы и методы. Для совершенствования способа оценки жевательного давления применяли специальное устройство «БНВ-02» – это механический способ регистрации жевательного давления между зубами-антагонистами в различных участках зубного ряда с оценкой перераспределения жевательной нагрузки в раннем и отдалённом периодах (ISO 10139-2). Для обобщённого анализа полученных результатов рассчитывали среднее значение и его среднюю ошибку, был применён индексный анализ показателей жевательного давления для каждой из групп дефектов зубного ряда. Клиническое применение разработанного устройства выполнено у 57 пациентов, которым были изготовлены съёмные протезы, и нуждающихся в коррекции базиса протеза. Первое измерение выполнялось до изготовления ортопедической конструкции, второе в раннем (непосредственно после изготовления протеза) и в отдалённом (через 30-45 дней) периодах лечения.

Выводы. В процессе работы было выявлено, что ортопедическое лечение съёмными протезами дефектов зубного ряда различной локализации обеспечивает возрастание жевательного давления с равномерным его распределением по симметричным участкам независимо от протяженности и локализации восполняемого дефекта зубного ряда. Для оценки равномерности распределения жевательного давления на различных участках зубного ряда предложен стандартизованный индекс симметричности, который отражает формирующиеся под влиянием адаптации компенсационные эффекты.

Перспективы работы по данной теме очевидны, поскольку дальнейшие исследования жевательного давления позволят получить его характеристику во взаимосвязи с конституционально – биологическими (пол, возраст, характер питания), клиническими факторами (давность дефекта, состояние протезного поля), а также получить данные относительно координатных особенностей жевательного давления по участкам зубного ряда.

Ключевые слова: жевательное давление, функция жевания, съёмные протезы.

CLINICAL RESEARCH OF CHEWING PRESSURE ON STAGES OF ORTHOPEDIC TREATMENT BY REMOVABLE DENTURES

I. V. Yanishen

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Introduction. Topical task of modern orthopedic treatment of patients by removable structures is to increase the functional efficiency of prostheses and prevention of atrophic changes supporting tissues prosthetic bed.

The definition of chewing pressure - an important criterion for research of the functional state of dental system for violations of occlusion, neuromuscular syndrome, restoring the dentition with removable and fixed structures, treatment with implants.

The aim of this study was to improve the method for evaluating chewing pressure on the stages of orthopedic treatment due to clinical use of a special device.

Materials and methods. To improve the method for evaluating chewing pressure used a special device "BNV-02" - is a mechanical method of recording chewing pressure between the teeth-antagonists in different parts of the dentition with the evaluation redistribution chewing load in the early and late periods (ISO 10139-2). For the generalized analysis of the received results was calculated the average value and its average error, also was applied the index analysis of chewing pressure indicators for each of the groups of defects of the dentition. Clinical application of the developed device was performed in 57 patients who were made dentures, and who needs the correction of denture base. The first measurement was performed to manufacture orthopedic construction, the second in the early (immediately after the manufacture of the prosthesis) and distant (30-45 days) during the treatment period.

Conclusions. In the process, it was revealed that orthopedic treatment by removable dentures of dentition defects in various localization provides an increase of chewing pressure with its uniform distribution on the symmetric parts regardless of the extent and location of generated through dentition defect. To evaluate the uniformity of the distribution of chewing pressure on different parts of the dentition was proposed standardized symmetry index, which reflects the emerging under the influence of compensatory adaptation effects.

Prospects of job in this thread obvious, since further researchs of chewing pressure will provide its response in relation to the constitutionally - biological (sex, age, diet), clinical factors (prescription of defect, state of the prosthetic field), as well as to obtain data about the coordinate chewing features pressure on areas of the dentition.

Keywords: chewing impression, removable structures, the chewing function.

АЛМАЛЫ –САЛМАЛЫ ПРОТЕЗДЕРМЕН ОРТОПЕДИЯЛЫҚ ЕМДЕУ КЕЗЕҢДЕРІНДЕГІ ШАЙНАУ ҚЫСЫМЫН КЛИНИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУ

И. В. Янишен

Харьков Ұлттық медициналық университеті, Харьков, Украина

Кіріспе. Протез қойнауының тіреу тіндерінің атрофиялық өзгерістерінің алдын алу протездердің қызметтік тиімділігін арттыру алмалы –салмалы конструкциялармен науқастарды заманауи ортопедиялық емдеудің өзекті міндеттері болып табылады.

Өнімділік көрсеткіштері пайдалануға болатын шайнау қысымының күші болып табылады, олардың протездермен шайнау тиімділігін қалпына келтіруді бағалау үшін анатомиялық форманы және қызметті байланыстыру және биомеханика бойынша зерттеулер үшін анықтамалық мәліметтерді қамтамасыз ету үшін қолданылады. Содан басқа, шайнау қысымының максималды көрсеткіштерін білу шайнау бұлшық еттері үшін кемшіліксіз емдеу жоспарын құруға көмектеседі. Шайнау қысымын анықтау - окклюзия, нейробұлшық ет синдромы, алмалы салмалы және алмалы салмалы емес конструкциялардың тіс қатарларын қалпына келтіру, импланттарды қолданумен емдеудегі бұзылыстар кезіндегі тісжақ жүйесінің қызметтік жағдайын зерттеудің маңызды критерилері.

Осы зерттеудің **мақсаты** арнайы құрылғыны клиникалық қолдану есебінен ортопедиялық емдеу кезеңдеріндегі шайнау қысымының әдісін жетілдіру болып табылған.

Материалдары мен әдістері: шайнау қысымын бағалау әдісін жетілдіру үшін арнайы құрылғы «BNV-02» қолданылды-ол ерте және алыс кезеңдерде шайнау жүктемесін бөлуді бағалаумен тіс қатарларының әртүрлі учаскелерінде тіс – антогонистері арасындағы шайнау қысымын тіркеудің механикалық әдісі (ISO 10139-2). Алынған нәтижелерді жалпылама талдау үшін орташа мәні және оның орташа қатесі есептелді, тіс қатарының ақаулары топтарынан әрбіреуі үшін шайнау қысымының көрсеткіштерін индексті талдау қолданылған болатын.әдістелген құрылғыны клиникалық қолдану 57 науқаста орындалды, оларға алмалы –

салмалы протездер жасалды және қажет болғандарға протездің базисін түзету жүргізілді. Бірінші өлшеу ортопедиялық конструкцияны дайындауға дейін орындалды, екіншісі емдеудің ерте (протезді тікелей жасаудан кейін) және алыс мерзімінде (30-45 күннен кейін).

Қорытындылары. Жұмыс кезінде тіс қатарының ақауларын орнына келтіру ұзақтығы мен шектелуінен байланысты емес симметриялық учаскелер бойынша біркелкі таратумен шайнау қысымының өсуін қамтамасыз етеді әртүрлі шектелудің тіс қатарының ақауларын алмалы – салмалы протездерді ортопедиялық емдеу анықталды. Тіс қатарының әртүрлі учаскелерінде шайнау қысымын біркелкі блуді бағалау үшін стандартты симметриялық индексі ұсынылды, ол компенсациялық әсерлерді бейімдеудің әсерімен қалыптастырылуды бейнелейді.

Осы тақырып бойынша жұмыс перспективалары анық, өйткені шайнау қысымын әрі қарай зерттеу конституционалды – биологиялық өзара байланыста болудағы оның сипаттамасын алуға мүмкіндік береді (жынысы, жасы, тамақтану сипаты), клиникалық факторларымен (ақаудың ертеректігі, протез полесінің жағдайы), сол сияқты тіс қатарының учаскелері бойынша шайнау қысымының салыстырмалы координатты ерекшеліктері мәліметтерін алу.

Негізгі сөздер: шайнау қысымы, шайнау қызметі, алмалы – салмалы протездер.

Библиографическая ссылка:

Янишен И. В. Клиническое изучение жевательного давления на этапах ортопедического лечения съёмными протезами // Наука и Здоровоохранение. 2015. №3. С. 70-79.

Yanishen I. V. Clinical research of chewing pressure on stages of orthopedic treatment by removable dentures. *Nauka i Zdravooхранenie* [Science & Healthcare]. 2015, 3, pp. 70-79.

Янишен И. В. Алмалы – салмалы протездермен ортопедиялық емдеу кезеңдеріндегі шайнау қысымын клиникалық зерттеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. №3. Б. 70-79.

Зубочелюстная система человека представляет собой сложный морфологический комплекс, выполняющий большое количество функций, в том числе жевания. Процесс жевания относится к основным функциям человеческого организма, являясь первым этапом сложного процесса пищеварения, во время которого происходит измельчение пищи, смачивание ее слюной, частичная химическая обработка, формирование пищевого комка перед проглатыванием. Именно поэтому конечная цель, стоящая перед врачом-стоматологом при лечении пациента при всем многообразии проводимых им манипуляций, направленных на восстановление анатомической целостности зубочелюстной системы, это нормализация функции жевания. Ее эффективность у конкретного человека зависит от большого количества факторов: состояния зубов и зубных рядов, площади окклюзионных контактирующих поверхностей, состояния прикуса, степени поражения зубов кариесом и его осложнениями, состояния жевательных мышц, возраста, пола, состава и качества слюны, от размера и консистенции пищевого продукта и др. [17]. Снижение показателей жевательной эффективности это один из основных факторов, определяющих необходимость проведения лечебных мероприятий,

направленных на восстановление функции жевания. С другой стороны, оценка жевательной эффективности может и должна служить объективным методом контроля качества проведенного терапевтического, ортодонтического, ортопедического лечения.

Оценивая функцию жевания, обязательно следует принимать во внимание большое количество факторов, способных влиять на жевательную эффективность. К ним относятся: окклюзионные факторы, сила жевательного давления, способность манипулировать пищей, вид прикуса, возраст и пол, количество и состав слюны, наличие протезов в полости рта, в том числе съёмных, наличие имплантов и протезов, их покрывающих, и др. [18].

Объективная оценка функции жевания требует четкого понимания различных понятий и терминов, ее характеризующих. Многие авторы дают различные определения жевательной эффективности и жевательной способности. На сегодняшний день не существует единой системы терминов. Предложенная ниже терминология представляется нам наиболее целесообразной. Под жевательной способностью понимают субъективную оценку функционирования жевательного аппарата обследуемого, полученную методом анкетирования [19]. Как показывают научные исследования, жеватель-

ная способность напрямую связана с количеством зубов, а ослабление жевательной способности чаще встречается при наличии менее 20 здоровых зубов [20]. Однако нет единого мнения о существовании корреляционной связи субъективного восприятия жевания с объективными методами его оценки [19]. Жевательная эффективность, или жевательное исполнение, характеризует индивидуальную способность размалывать и измельчать тестовый материал и определяется объективными методами [21].

Актуальной задачей современного ортопедического лечения пациентов съемными конструкциями является повышение функциональной эффективности протезов и профилактика атрофических изменений опорных тканей протезного ложа [1].

Кроме абсолютной силы мышц, поднимающих нижнюю челюсть, различают еще жевательное давление. По Дюбуа-Раймонду, жевательным давлением называется сила, развиваемая мышцами, поднимающими нижнюю челюсть и действующая на определенную плоскость.

Абсолютная сила мышц для данного субъекта характеризуется определенной величиной. Жевательное же давление при одном и том же усилии мышц, поднимающих нижнюю челюсть, будет различным на коренных и передних зубах. Это объясняется тем, что нижняя челюсть представляет собой рычаг второго рода с центром вращения в суставе [15].

Силы жевательного давления являются показателем производительности, которые могут быть использованы, чтобы связать анатомическую форму и функцию для оценки восстановления жевательной эффективности протезами и обеспечить справочные данные для исследований по биомеханике. Кроме того, знание максимальных показателей жевательного давления помогает сформулировать идеальный план лечения для жевательных мышц [2].

Функциональные характеристики органов зубочелюстной системы тесно взаимосвязаны и определяются возрастом, психосоматическим состоянием, степенью тренированности жевательных мышц и пародонта, состоянием рефлекторной регуляции мышечных усилий барорецепторами пародонта и слизистой оболочки протезного ложа и поля. В ортопедической соматологии применяется

термин "жевательное давление" (ЖД), который обозначает силу, развиваемую жевательными мышцами для откусывания и разжевывания пищи, действующую на определенную поверхность. Согласно некоторым данным в области интактных резцов ЖД составляет: у женщин (20÷30) кг, у мужчин (25÷40) кг; на молярах: (40÷60) кг и (50÷80) кг соответственно [3, 4].

Определение жевательного давления - важный критерий исследования функционального состояния зубочелюстной системы при нарушениях окклюзии, нейро-мышечном синдроме, восстановлении зубного ряда съемными и несъемными конструкциями, лечении с применением имплантов [5].

Измерением жевательной силы занимались еще в XVII веке. В 1679 г. Борелли писал о следующем способе измерения жевательной силы. Он клал на нижний моляр веревку, завязывая ее концы, и подвешивал к ней гири, преодолевая, таким образом, сопротивление жевательной мускулатуры. Вес гирь, оттягивающих нижнюю челюсть вниз, равнялся 180-200 кг. Такой способ измерения жевательной силы весьма несовершенный, так как при этом не учитывалось, что в удержании груза принимали участие не только жевательная, но и шейная мускулатура. [16].

Для определения ЖД применяют несколько типов устройств. В частности, первый аппарат для измерения жевательного давления (гнатодинамометр) создан Блэком и по форме напоминает роторасширитель, имеющий в своем составе две накусочные пластинки, разъединенные пружинами. Пружина отводит стрелку по шкале с делениями в зависимости от силы смыкания зубов. Используя гнатодинамометр, Блэк обнаружил, что полученные им данные не дают полного представления о возможной величине мышечной силы, поскольку отражают также и выносливость пародонта, а при адентиях - слизистой альвеолярного отростка; при этом появление боли служит сигналом к прекращению жевательной нагрузки [6].

Интерес представляют исследования Шредера с исключением чувствительности пародонта предварительной анестезией; так, по данным Шредера, у 20 летних мужчин среднее ЖД составляет 35,0 кг, а после обезболивания - увеличивается до 60,0 кг. При дальнейшем увеличении силы сокращения мышц у пациентов появлялась

выраженная боль и возникала опасность разрушения коронок зубов [7].

Различные исследователи нашли широкий спектр максимального жевательного давления. Большие различия в значениях жевательного давления зависят от многих факторов, связанных с анатомическими и физиологическими характеристиками [8].

Метод изучения ЖД на отдельных участках зубных рядов, а также измерение выносливости тканей пародонта к ЖД получил название гнатодинамометрии. При изучении силы сокращения жевательных мышц с помощью гнатодинамометров принимается во внимание, главным образом, вертикальное давление. В действительности же разжевывание пищи требует наряду с весьма умеренными вертикальными нагрузками достаточно больших горизонтальных усилий. Они необходимы не только для раздавливания, но и для растирания пищи, подготовки ее к перевариванию. Показано, что жевательное давление для отдельных групп зубов составляет: на резцах ($7 \div 12,5$) кг, на премолярах ($11,3 \div 18$) кг, на молярах ($14,5 \div 21,5$) кг [5].

Известные способы определения ЖД базируются на измерении давления, создаваемого жевательными мышцами между группами зубов – антагонистов, при помощи различных конструкций механических гнатодинамометров [9]: З.И. Штробиндер (1931), М.С. Неменов, С.И. Городецкий, И.И. Панов (1934), Л.М. Перзашкевич (1960), Г.Б. Шилова (1960), S. Schreiber (1961). Другие авторы использовали электронные гнатодинамометры, осуществляющие определение ЖД при помощи тензодатчиков [10]: А.С. Иванова (1976), В.Ю. Курляндский (1977), А.А. Седунов, Г.Г. Кривых, Г.Т. Сухарев (1983), И.В. Троянский, В.П. Комиссаров (1982), И.О. Глушаков, О.Ф. Ступачев (1984). Названные способы трудоёмки и имеют дополнительную погрешность за счет преобразования механических перемещений в электрический сигнал, а методики оценки результата протезирования не учитывают формирование в отдаленном периоде компенсационных эффектов.

Разработанное на кафедре ортопедической стоматологии ХНМУ устройство «БНВ-02» решает задачу измерения жевательного давления между зубами-антагонистами в различных точках зубного ряда, выявления характера распределения жевательного давления в пределах зубных рядов [11].

Цель исследования состояла в совершенствовании способа оценки жевательного давления на этапах ортопедического лечения за счёт клинического применения специального устройства.

Методы

Для совершенствования способа оценки жевательного давления применяли специальное устройство «БНВ-02» – это механический способ регистрации жевательного давления между зубами-антагонистами в различных участках зубного ряда с оценкой перераспределения жевательной нагрузки в раннем и отдаленном периодах (ISO 10139-2). Особенности устройства являются: простота (проводятся прямые измерения перемещений нижней челюсти) и его универсальность (возможность измерений в любом участке зубного ряда).

Для обобщенного анализа полученных результатов рассчитывали среднее значение и его среднюю ошибку, был применён индексный анализ показателей жевательного давления для каждой из групп дефектов зубного ряда [12], индекс распределения жевательного давления рассчитан по формуле $I_{ржд} = БУ / ФУ$, где БУ – жевательное давление в боковом участке, в ФУ – во фронтальном участке зубного ряда (в кг).

Устройство «БНВ-02» для измерения жевательного давления состоит из системы рычагов и длиномеров, закрепленных на стойке с магнитной опорой. На стойке крепится панель с рычагами на оси вращения, которые жесткими тягами связаны с динамометрами. Учёт результата измерения жевательного давления производится по шкалам с градуировкой (цена деления 0,1 кг); максимальная величина измерений - 10 кг (без учета соотношений плеч рычагов). Для обеспечения перемещения рычагов исключительно в вертикальной плоскости устройство снабжено системой ограничителей.

Для использования устройства в клинических условиях предусмотрено, что с помощью узла крепления панель устройства устанавливается таким образом, чтобы концы рычагов меньшего плеча (предварительно изолированные одноразовым стерильным материалом) находились на уровне между верхней и нижней зубными дугами пациента.

Клиническое применение разработанного устройства выполнено у 57 пациентов, которым были изготовлены съёмные протезы, и нуждающихся в коррекции базиса протеза.

Первое измерение выполнялось до изготовления ортопедической конструкции, второе в раннем (непосредственно после изготовления протеза) и в отдаленном (через 30-45 дней) периодах лечения.

Методика проведения измерений проста, доступна и состоит в том, что после установки устройства в рабочее положение и размещения концов рычагов меньшего плеча на уровне между верхней и нижней зубными дугами, пациент с максимальной силой сжимает концы рычагов зубами. После чего производится замер показаний по одному из динамометров; полученное значение умножается на коэффициент соотношения плеч рычагов, равный 1,5.

Деонтологические, правовые и метрологические аспекты исследования

Деонтологические и правовые проблемы исследования решены в рамках существующих Международных конвенций и законодательства Украины, принципов

биоэтики в медицинских исследованиях. Работа выполнена согласно требований Европейской конвенции (Страсбург, 18.03.1986 г.), директивы Совета Европейского экономического общества (Страсбург, 21.11.1986 г.), Устава Украинской ассоциации по биоэтике и нормами GLP (1992 г.), согласно требованиям и нормам ИПН С8Р (2002 г.) и типового Положения по вопросам этики МЗ Украины №281 от 01.11.2014 г. и рассмотрена на комиссии по биоэтике Харьковского национального медицинского университета МЗ Украины (протокол №4 от 6 июня 2007 года.)

Результаты исследования.

Лечение 21 пациента с полной адентией протезами в раннем периоде позволило обеспечить жевательное давление в пределах $2,83 \pm 0,14 \div 3,57 \pm 0,27$ кг, которое отличалось в зависимости от участка зубного ряда. В последующем, в отдаленном периоде, повысилось ЖД, особенно в левых боковых участках (табл.1).

Таблица 1.

Динамика жевательного давления в раннем и отдаленном периодах применения СПП.

Локализация и протяженность восстановленного дефекта зубного ряда			Этапы ортопедического лечения		Достоверность эффекта р	
			Ранний период	Отдаленный период		
При полной адентии	на обеих челюстях (n ₁ =21)	Ф	M±m, кг	2,83±0,14	3,18±0,16	>0,05
		ПБ	M±m, кг	3,57±0,27	4,16±0,32	>0,05
			l _{ржд} , ед	1,25±0,05	1,29±0,06	>0,05
			ЛБ	M±m, кг	3,41±0,23	4,15± 0,26*
		l _{ржд} , ед	1,20±0,05	1,30±0,04*	<0,001	
			на верхней челюсти (n ₂ =11)	Ф	M±m, кг	3,32±0,30
	ПБ	M±m, кг		4,32±0,59	5,38±0,79	>0,05
		l _{ржд} , ед		1,29±0,10	1,37±0,12	>0,05
		ЛБ		M±m, кг	4,31±0,51	5,28±0,64
	l _{ржд} , ед			1,31±0,11	1,36±0,08	>0,05
	на нижней челюсти (n ₃ =5)	Ф		M±m, кг	4,29±0,58	4,59±0,63
		ПБ	M±m, кг	5,07±0,92	5,27±1,01	>0,05
l _{ржд} , ед			1,16±0,06	1,12±0,08	>0,05	
ЛБ			M±m, кг	4,55±0,67	5,33±0,77	>0,05
		l _{ржд} , ед	1,06±0,04	1,16±0,03*	<0,001	
При частичной адентии		на нижней челюсти (n ₄ =29)	Ф	M±m, кг	4,39±0,18	5,00±0,22*
	ПБ		M±m, кг	5,62±0,35	6,74±0,44*	<0,05
			l _{ржд} , ед	1,27±0,04	1,32±0,09	>0,05
			ЛБ	M±m, кг	5,45±0,27	6,67±0,35*
	l _{ржд} , ед			1,26±0,05	1,33±0,01*	<0,001
	на верхней челюсти (n ₅ =13)		Ф	M±m, кг	4,59±0,22	5,30±0,26*
		ПБ	M±m, кг	5,98±0,38	7,00±0,44*	<0,05
			l _{ржд} , ед	1,30±0,04	1,30±0,04	<0,05
			ЛБ	M±m, кг	5,98±0,32	7,12±0,40*
		l _{ржд} , ед		1,30±0,04	1,30±0,04	<0,05

Ф – фронтальный участок зубного ряда; ПБ – правый боковой участок зубного ряда; ЛБ – левый боковой участок зубного ряда; * - достоверное изменение жевательного давления под влиянием коррекции; l_{ржд} = БУ /ФУ

Следует отметить, что эффект увеличения жевательного давления, зарегистрированный у данной группы пациентов, сопровождался ее равномерным распределением по боковым участкам зубного ряда (в раннем периоде непосредственно после изготовления протеза, показатели ЖД в правом и левом боковых участках составляли соответственно $1,25 \pm 0,05$ ед и $1,20 \pm 0,05$ ед, а в отдаленном периоде (через 30-45 дней после изготовления протеза) - $1,29 \pm 0,06$ и $1,30 \pm 0,04$ ед, что обеспечено за счет преимущественного увеличения ЖД в ЛБУ ($p < 0,05$).

Анализ результатов лечения 16 пациентов с полной адентией на одной из челюстей выявил (табл.1), что в случае применения протезов в раннем периоде на ВЧ обеспечивает ЖД в пределах ($3,32 \pm 0,30 \div 4,31 \pm 0,59$) кг, а на нижней - ($4,29 \pm 0,58 \div 5,07 \pm 0,92$) кг. После периода адаптации, то есть в отдаленном периоде достигнуто некоторое повышение ЖД ($p > 0,05$) и пропорциональность распределения ЖД за счёт его достоверного относительного увеличения в ЛБУ ($p < 0,05$).

Лечение 20 пациентов с частичной адентией съёмными протезами на разных этапах лечения и с учетом локализации дефектов зубного ряда определено ЖД (табл.1). В раннем периоде на нижнюю челюсть уровень ЖД составило ($4,39 \pm 0,18 \div 5,62 \pm 0,35$) кг, а на верхнюю - ($4,59 \pm 0,22 \div 5,98 \pm 0,38$) кг ($p > 0,05$). Стандартизованный индекс распределения жевательного давления в раннем периоде в ЛБУ нижней челюсти составлял $1,27 \pm 0,04$ ед, ЛБУ - $1,26 \pm 0,05$ ед; отмечено достоверное увеличение этого показателя в отдаленном периоде в ЛБУ до $1,33 \pm 0,01$ ед ($p < 0,001$). Анализ закономерностей перераспределения ЖД выявил его пропорциональность за счёт достоверного относительного увеличения в ЛБУ ($p < 0,001$).

Анализ абсолютных показателей жевательного давления и его прироста в отдаленном периоде применения ЧСП позволяет установить, что наряду с приростом показателей ЖД (Рис.1) в ряде случаев выявлено «выравнивание» показателей ЖД симметричных участков зубного ряда.

Обсуждение результатов

Таким образом, очевидно, что совершенствование способа оценки жевательного давления является актуальной задачей современного ортопедического лечения пациентов съёмными конструкциями, вследствие чего повышается функциональная эффективность

протезов наряду с профилактикой атрофических изменений опорных тканей протезного ложа.

В виду того, что силы жевательного давления являются показателем производительности, они могут быть использованы, чтобы связать анатомическую форму и функцию для оценки восстановления жевательной эффективности протезами и обеспечить справочные данные для исследований по биомеханике. Кроме этого, знание максимальных показателей жевательного давления помогает сформулировать идеальный план лечения для жевательных мышц. Восстановление жевательной функции и возобновление утраченной формы отдельных участков зубного ряда при применении ЧСП требует учета силы и закономерностей перераспределения жевательного давления в симметричных участках на этапах планирования и конструирования границ базиса, а также в раннем и отдаленном периодах использования протезов.

Для достижения поставленной цели было использовано специальное устройство «БНВ-02» – это механический регистратор жевательного давления между зубами-антагонистами в различных участках зубного ряда, который позволяет индивидуализировать лечебную тактику на этапах восстановления функции жевания. В процессе работы было выявлено, что ортопедическое лечение съёмными протезами дефектов зубного ряда различной локализации обеспечивает возрастание жевательного давления с равномерным его распределением по симметричным участкам независимо от протяженности и локализации восполняемого дефекта зубного ряда. Для оценки равномерности распределения жевательного давления на различных участках зубного ряда предложен стандартизованный индекс симметричности, который отражает формирующиеся под влиянием адаптации компенсационные эффекты.

Перспективы работы по данной теме очевидны, поскольку дальнейшие исследования жевательного давления позволят получить его характеристику во взаимосвязи с конституционально – биологическими (пол, возраст, характер питания), клиническими факторами (давность дефекта, состояние протезного поля), а также получить данные относительно координатных особенностей жевательного давления по участкам зубного ряда.

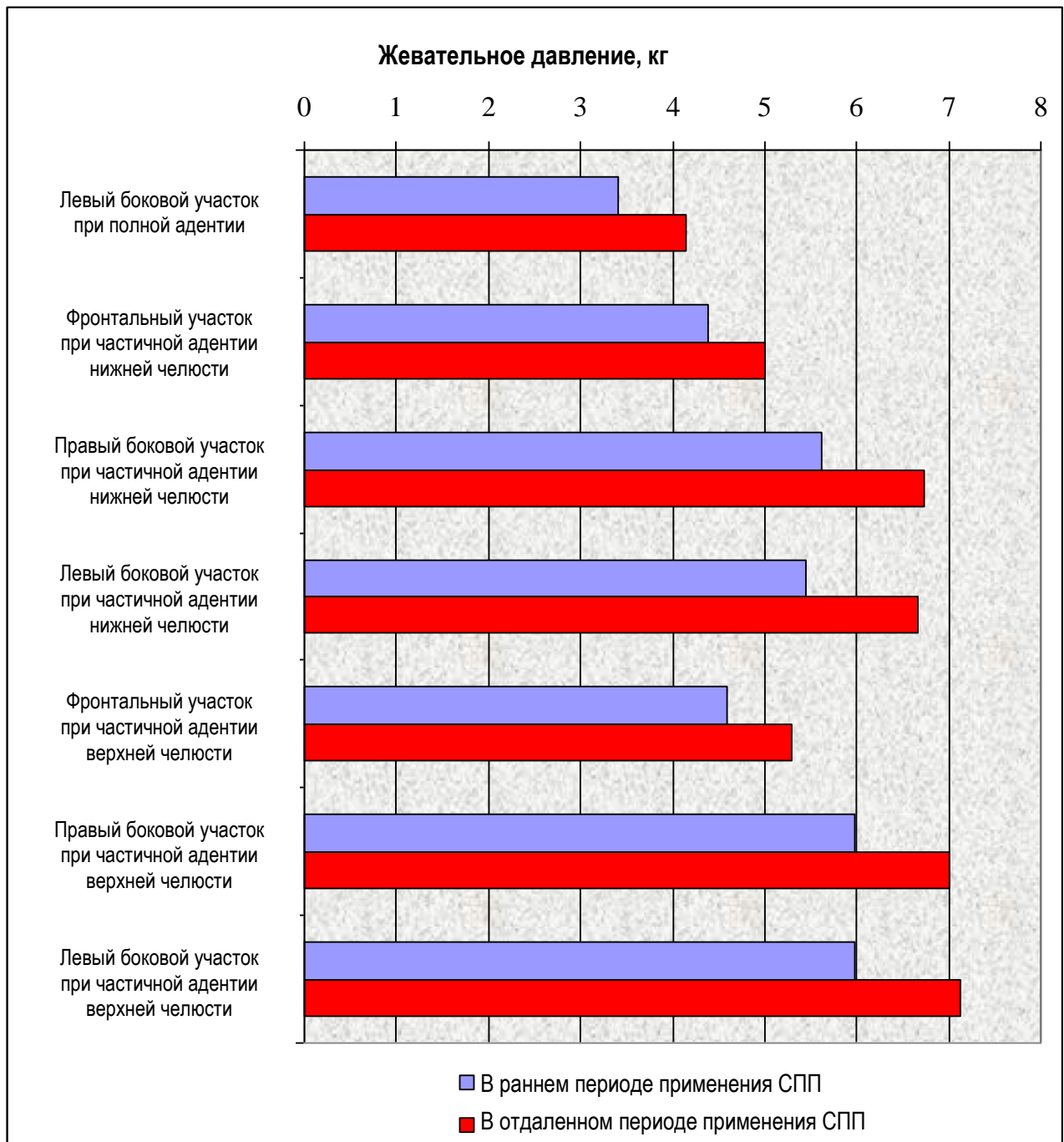


Рис.1. - Достоверные изменения жевательного давления в участках зубного ряда в раннем и отдаленном периодах применения съёмных пластиночных протезов.

Литература:

1. Без'язична Н. В. Порівняльна оцінка сили жуваального тиску при ортопедичному лікуванні знімними зубними протезами залежно від матеріалу м'якої підкладки // Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2007. Т. 2. № 4. С. 52-54.
 2. Без'язична Н. В. Сила жуваального тиску на етапах ортопедичного лікування знімними конструкціями зубних протезів // Медицина і..., 2007. № 3/4. С. 47-49.

3. Без'язичная Н. В. Жевательное давление на этапах ортопедического лечения съёмными протезами: способы и результаты клинического изучения // Медицина и № 2(13), 2007. С.27-30.
 4. Гнатодинамометрия. Определение жевательной активности // URL: <http://meduniver.com/Medical/stomatologia/256.html> (дата обращения: 27.04.2015).
 5. Голік В. П., Без'язична Н. В., Томілін В. Г. Спосіб виготовлення м'якої підкладки

акрилового базису знімних протезів. Пат. 24836, Україна, МПК (2006) А61С13/00. Оpubл. 10.07.2007. Бюл.№10.

6. Голік В. П., Без'язична Н. В., Шкляр С. П. Спосіб оцінки якості матеріалу для м'яких підкладок базису знімних протезів. Деклараційний патент на корисну модель. Пат. 14743, Україна, МПК А61В 10/00, А61С 13/007. Оpubл. 15.05.2006. Промислова власність, 2006. № 05.

7. Жевательное давление // URL: <http://ortostom.net/content/zhevatelnoe-davlenie> (дата обращения: 27.04.2015).

8. Коробко В. Т. Исследование жевательного давления под базисом пластинчатого протеза на верхней челюсти: автореф. дис. ... канд.мед.наук. 1966. 18 с.

9. Рожко М. М., Михайленко Т. М., Онищенко В. С. Довідник з ортопедичної стоматології // Київ, 2004. 290 с.

10. Токаревич И. В., Наумович Ю. Я. Современные методики оценки функции жевания // Современная стоматология, 2009. №3-4. 32 с.

11. Armellini D., Fraunhofer J. Modern methods of estimation of chewing function // J. Prosthet. Dent. 2004. V.92. P. 531-535

12. Bift A. Methods of estimation of chewing function // Brazil. J. Oral Science, 2002. V.1. №1. P. 18.

13. Duygu Koc, Arife Dogan, Bulent Bek. Bite Force and Influential Factors on Bite Force Measurements: A Literature Review // Eur. J. Dent, 2010. № 4(2). P. 223-232.

14. Eng C., Lieberman D., Zink K., Peters M. Bite Force and Occlusal Stress Production in Hominin Evolution // American Journal of physical anthropology, 2013. P. 544-557.

15. Kapusevska B., Dereban N., Popovska M. Role of electrodynamic measurements and parodontal disease in fabrication of dental bridges // Journal of advances in biology, 2014. Vol. 5. № 1. P. 568-574.

16. Merete Bakke. Bite Force and Occlusion // Seminars in Orthodontics, 2006. Vol. 12. № 2. P. 120-126.

17. Parle D., Desai D., Bansal A. Estimation of Individual Bite Force during Normal Occlusion using FEA // Altair Technology Journal, 2013. P. 11-19.

18. Rosa L.B., Bataglion C., Siéssere S., Palinkas M. Bite force and masticatory efficiency in individuals with different oral rehabilitations // Open Journal of Stomatology, 2012. № 2. P. 21-26.

19. Soboleva U., Laurina L., Slaidina A. Stomatologiya // Baltic Dent. Maxillofac. J., 2005. № 7. P. 77-80.

20. Takahashi Y. The effects of soft denture liners applied to complete dentures on masticatory functions // Tokyo, 1997. P. 518-533.

21. Toro A., Buschang P.H., Throckmorton G., Roldan S. Modern methods of estimation of chewing function // Eur. J. Orthodont, 2005. V.10. №4. P. 1093.

References:

1. Bez'yazichna N. V. Comparative evaluation of masticatory pressure in the orthopedic treatment of removable dentures depending on the material soft substrate. *Ukrains'kii zhurnal klinichnoi i laboratornoi meditsiyi* [Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine]. 2007. T. 2. № 4. pp. 52-54.

2. Bez'yazichna N. V. Power of masticatory pressure at stages orthopedic treatment removable designs of dentures. *Medicina i...* [Medicine and ...]. 2007. № 3/4. pp. 47-49.

3. Bez'yazychnaya N. V. Zhevatel'noe davlenie na etapakh ortopedicheskogo lecheniya s'emnymi protezami: sposoby i rezul'taty klinicheskogo izucheniya [Masticatory pressure at stages of orthopedic treatment of removable dentures: methods and results of a clinical study] // *Medicina i ...* [Medicine and ...]. № 2(13), 2007. pp. 27-30.

4. Gnatodinometriya. *Opredelenie zhevatel'noj aktivnosti* [Gnathodynamometer. Determination masticatory activity] URL: <http://meduniver.com/Medical/stomatologia/256.html> (data obrashhenija: 27.04.2015).

5. Golik V. P., Bez'yazichna N. V., Tomilin V. G. *The method of making a soft acrylic base substrate dentures* Pat. 24836, Ukraine, MPK (2006) А61S13/00]. Opubl. 10.07.2007. Bjul.№10.

6. Golik V. P., Bez'yazichna N. V., Shklyar S. P. *The method of assessing the quality of the material for soft substrates basis dentures. Patent for utility model.* Pat. 14743, Ukraine, MPK А61В 10/00, А61С 13/007]. Opubl. 15.05.2006. Promislova vlasnist', 2006, № 05.

7. *Zhevatel'noe davlenie* [The masticatory pressure]. URL: <http://ortostom.net/content/zhevatelnoe-davlenie> (accessed 27.04.2015).

8. Korobko V. T. *Issledovanie zhevatel'nogo davlenija pod bazisom plastinochnogo proteza na verhnej cheljusti: avtoref. dis. ... kand.med.nauk:* [Research under the pressure of chewing basis plastinoch-foot prosthesis on the upper jaw:

Author. dis candidate of medical sciences]. 1966, 18 p.

9. Rozhko M. M., Mikhailenko T. M., Onishhenko V. S. *Reference prosthodontics*. Kiiiv, 2004, 290 p.

10. Tokarevich I. V., Naumovich Yu. Ya. *Sovremennye metodiki otsenki funktsii zhevaniya* [Modern methods of estimation of chewing function]. *Sovremennaya stomatologiya* [Modern dentistry]. 2009, №3-4, 32 p.

11. Armellini D., Fraunhofer J. Modern methods of estimation of chewing function. *J. Prosthet. Dent.* 2004, V.92, pp. 531–535

12. Bilt A. Methods of estimation of chewing function. *Brazil. J. Oral Science*, 2002, V.1, №1, 18 p.

13. Duygu Koc, Arife Dogan, Bulent Bek. Bite Force and Influential Factors on Bite Force Measurements: A Literature Review. *Eur. J. Dent*, 2010, № 4(2), pp. 223–232.

14. Eng C., Lieberman D., Zink K., Peters M. Bite Force and Occlusal Stress Production in Hominin Evolution. *American Journal of physical anthropology*, 2013. P. 544–557 .

15. Kapusevska B., Dereban N., Popovska M. Role of electrodynamic measurements

and parodontal disease in fabrication of dental bridges. *Journal of advances in biology*, 2014, Vol. 5, № 1, pp. 568-574.

16. Merete Bakke. Bite Force and Occlusion. *Seminars in Orthodontics*, 2006, Vol. 12, № 2, pp. 120-126.

17. Parle D., Desai D., Bansal A. Estimation of Individual Bite Force during Normal Occlusion using FEA. *Altair Technology Journal*, 2013, pp. 11-19.

18. Rosa L. B., Bataglion C., Siéssere S., Palinkas M. Bite force and masticatory efficiency in individuals with different oral rehabilitations. *Open Journal of Stomatology*, 2012, № 2, pp. 21-26.

19. Soboleva U., Laurina L., Slaidina A. *Stomatologiya. Baltic Dent. Maxillofac. J.*, 2005, № 7, pp. 77–80.

20. Takahashi Y. *The effects of soft denture liners applied to complete dentures on masticatory functions*. Tokyo, 1997, pp. 518-533.

21. Toro A., Buschang P.H., Throckmorton G., Roldan S. Modern methods of estimation of chewing function. *Eur. J. Orthodont*, 2005, V.10, №4. 1093 p.

Контактная информация:

Янишен Игорь Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент, и.о. заведующего кафедрой ортопедической стоматологии Харьковского национального медицинского университета.

Почтовый адрес: Украина, г. Харьков, проспект Победы, д. 57-Б, к. 401

E-mail: orto@mail.ru.

Телефон: +380506405742

УДК 616.314-008.6:613.84

ВЗАИМОСВЯЗЬ КУРЕНИЯ И ПАТОЛОГИИ ПОЛОСТИ РТА И ЗУБО-ЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ В ВОСТОЧНОМ КАЗАХСТАНЕ

М. А. Сухоруков, Ж. Д. Брыжахина

Государственный медицинский университет города Семей

Введение. Табачная зависимость оказывает негативное влияние на все органы и системы человеческого организма, в том числе на частоту стоматологических заболеваний. Однако имеются разноречивые данные о воздействии употребления табака на развитие стоматологической патологии.

Цель исследования. Оценить влияние табачной зависимости на развитие патологии полости рта у жителей Восточно-Казахстанской области.

Методы. Проанализированы материалы первичной и повторной регистрации больных с патологией полости рта и зубочелюстной системы, проходящих диагностические и лечебные мероприятия. Проведено клиническое обследование и опрос пациентов с использованием методик выявления табачной зависимости. В исследование включены 237 пациентов в возрасте от 20 до 75 лет. Проведен расчет относительного риска между группами курящих и некурящих пациентов (Risk ratio). Граничным критерием для опровержения нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$.

Результаты. В результате исследования выявлена большая общая частота заболеваний слизистой оболочки полости рта и зубочелюстной системы у обследованных с табачной зависимостью. Средняя частота исследованных патологий составила 1,86 на 1 курящего пациента и 1,25 – на некурящего ($RR=1,49$, $p=0,03$). При употреблении жевательного или нюхательного табака соответствующие показатели составили 2,69 в сравнении с 1,25 в подгруппе пациентов стоматологических клиник без табачной зависимости ($RR=2,15$, $p=0,01$).

Выводы. У лиц с табачной зависимостью отмечается превышение частоты таких клинически значимых патологий, как осложненные формы кариеса, болезни пульпы и периапикальных тканей, пародонтоз, предопухолевые заболевания слизистой оболочки рта. Важными факторами, определяющими риск развития поражений слизистой оболочки полости рта и зубочелюстной системы у лиц с табачной зависимостью, являются продолжительность и интенсивность курения.

Ключевые слова: табачная зависимость; курение; жевание табака; патология полости рта и зубочелюстной системы.

INTERACTION OF SMOKING AND ORAL PATHOLOGY AND TEETH-JAW SYSTEM DISEASES IN EAST KAZAKHSTAN AREA

M. A. Sukhorukov, Zh. D. Bryzhakhina

Semey State Medical University, Semey City, Kazakhstan

Introduction. Tobacco dependence has negative impact on all organs and systems of a human body, including on the frequency of stomatologic diseases. However there are contradictory data on impact of the use of tobacco on development of stomatologic pathology.

Research objective. To estimate influence of tobacco dependence on development of oral cavity pathology in population of the East Kazakhstan region.

Methods. Materials of primary and repeated registration of patients with oral cavity pathology and the dental-maxillary system passing diagnostic and medical actions are analysed. Clinical examination

and poll of patients with use of techniques of detection of tobacco dependence is conducted. Research included 237 patients aged from 20 till 75 years. Calculation of relative risk between groups of smokers and non-smoking patients (Risk ratio) is carried out. Boundary criterion for a denial of a zero hypothesis accepted $p < 0,05$.

Results. As a result of research the big general frequency of diseases of a mucous membrane of an oral cavity and dental-maxillary system at surveyed with tobacco dependence is revealed. Average frequency of the studied pathologies made 1,86 on 1 smoker of the patient and 1,25 – on non-smoking (RR=1,49, $p=0,03$). At the use of chewing or snuff tobacco the corresponding indicators made 2,69 in comparison with 1,25 in subgroup of patients of dental clinics without tobacco dependence (RR=2,15, $p=0,01$).

Conclusions. At persons with tobacco dependence excess of frequency of such clinically significant pathologies as the complicated forms of caries, diseases of a pulp and the periapikalnykh of fabrics, periodontosis, pretumoral diseases of a mucous membrane of a mouth is noted. The important factors defining risk of development of damages of a mucous membrane of an oral cavity and dental-maxillary system at persons with tobacco dependence are duration and intensity of smoking.

Keywords: tobacco dependence; smoking; tobacco chewing; pathology of an oral cavity and dental-maxillary system.

ШЫҒЫС ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ АУЫЗ ҚУЫСЫНЫҢ ЖӘНЕ ТІС – ЖАҚ ЖҮЙЕСІ ПАТОЛОГИЯСЫ МЕН ШЫЛЫМ ШЕГУДІҢ ӨЗАРА БАЙЛАНЫСЫ

М. А. Сухоруков, Ж. Д. Брыжахина

Семей қаласының мемлекеттік медицина университеті, Семей қ, Қазақстан

Кіріспе. Темекіге тәуелділік адам ағзасының барлық органдарына және жүйелеріне жағымсыз әсер етеді, соның ішінде стоматологиялық аурулардың жиілігіне. Бірақ стоматологиялық патологияның дамуына шылымды қолданудың әсері туралы кереғар мәліметтер бар.

Зерттеу мақсаты. Шығыс Қазақстан облысы тұрғындарындағы ауыз қуысы патологиясының дамуына темекіге тәуелділіктің әсерін бағалау.

Әдістері. Диагностикалық және емдеу іс-шараларынан өтушілердің ауыз қуысы және тіс жақ жүйелерінің патологиясымен науқастарды алғашқы және қайта тіркеу материалдары талданды. Темекіге тәуелділікті анықтау әдістемесін қолданумен науқастарды клиникалық тексеру мен сұрастыру өткізілді. Зерттеуге 20 жастан 75 жасқа дейінгі 237 науқас енгізілді. Шылым шегетін және шылым шекпейтін науқастар (Riskratio) топтары арасында салыстырмалы қауіпке есеп өткізілді. нольдік гипотезаны жоққа шығару үшін шектік критерилер $p < 0,05$ қабылдады.

Нәтижелері. Зерттеу нәтижесінде темекіге тәуелділікпен тексерілгендер ауыз қуысы және тіс жақ жүйесінің шырыштары ауруларының үлкен жалпы жиілігі анықталды. Патологиямен зерттелгендердің орташа жиілігі 1 темекі шегушіге 1,86 құрады және темекі шекпеушіге 1,25 (RR=1,49, $p=0,03$). Шайнайтын немесе искейтін темекіні қолданған кезде тиісті көрсеткіштер 2,69 салыстырғанда темекіге тәуелділіксіз стоматологиялық клиникалар науқастары кіші топтарында 1,25 құрады (RR=2,15, $p=0,01$).

Қорытындылары. Темекіге тәуелді тұлғаларда кариес, пульпаның және периапикалды тіндердің, пародонтоз, ауыз шырышты қабатының ісікалды ауруларының созылмалы формалары сияқты клиникалық маңызды патологиялардың жиілігінің артуы белгілі болды. Темекіге тәуелді тұлғалардағы ауыз қуысы және тіс – жақ жүйелері шырыштарының зақымдануының даму қаупін анықтайтын маңызды факторлардың бірі темекі шегудің ұзақтығы мен белсенділігі болып табылады.

Негізгі сөздер: темекіге тәуелділік; шылым шегу; шылымды шайнау; ауыз қуысы және тіс - жақ жүйелерінің патологиясы.

Библиографическая ссылка:

Сухоруков М. А., Брыжахина Ж. Д. Взаимосвязь курения и патологии полости рта и зубо-челюстной системы в Восточном Казахстане // Наука и Здравоохранение. 2015. №3. С. 80-88.

Sukhorukov M. A., Bryzhakhina Zh. D. Interaction of smoking and oral pathology and teeth-jaw system diseases in East Kazakhstan area. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 3, pp. 80-88.

Сухоруков М. А., Брыжахина Ж. Д. Шығыс Қазақстандағы ауыз қуысының және тіс – жақ жүйесі патологиясы мен шылым шегудің өзара байланысы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. №3. Б. 80-88.

Табакокурение относится к числу важнейших медико-социальных проблем современного общества, представляя серьезную опасность для здоровья населения за счет развития целого ряда хронических неинфекционных заболеваний, которые становятся причиной преждевременной смерти [3,14]. Одним из наиболее распространенных последствий табачной зависимости является поражение полости рта [11].

Несмотря на многочисленные и многоплановые подходы к изучению проблемы курения табака в ее клиническом, патогенетическом и терапевтическом аспектах, она далека от разрешения [4]. Клиническая классификация включает более десяти нозологических форм патологий полости рта и зубочелюстной системы, непосредственно вызываемых курением [7]; еще больше значимость злокачественных новообразований полости рта, для которых курение или жевание табака является одним из ведущих факторов риска [15]. Существует множество механизмов, посредством которых табачная зависимость оказывает негативное влияние на состояние слизистой полости рта и зубов. Это как непосредственное воздействие токсических факторов табачного дыма, так и участие системных факторов, которые в наибольшей степени проявляется в плане инфекционной патологии [5]. Поэтому нет ни одного заболевания данной локализации, на которое не могло бы, исходя из патофизиологических механизмов, оказывать влияние курение [9].

В настоящее время неизвестны эпидемиологические показатели распространенности табачной зависимости у лиц с патологией зубочелюстной системы и полости рта в нашем регионе. Также не изучен вклад употребления табака в различных его формах и риск развития заболеваний данной анатомической области.

Коррекция аддиктивного поведения является единственным существенным подходом к борьбе с курением [2].

Существенную роль в данном плане играет наличие осведомленности зависимых лиц о вреде зависимости в целом и ее отдельных аспектах в частности [3,4]. Несмотря на использование сведений о негативном влиянии табачной зависимости на состояние полости рта, данные аспекты остаются наименее активными при борьбе с курением, а другие формы употребления табака вовсе выпадают из контролируемой области.

Цель исследования:

Оценить влияние табачной зависимости на развитие патологии полости рта у жителей Восточно-Казахстанской области.

Задачи исследования:

1. Определить относительную частоту наиболее распространенных заболеваний полости рта и зубо-челюстной системы у лиц с табачной зависимостью (курение, употребление жевательного/нюхательного табака) и лиц без табачной зависимости.

2. Определить влияние продолжительности и интенсивности курения на относительный риск развития заболеваний полости рта и зубо-челюстной системы.

Материалы и методы исследования

Проанализированы материалы первичной и повторной регистрации больных с патологией полости рта и зубочелюстной системы, проходящих диагностические и лечебные мероприятия на клинической базе исследования. Проведено целенаправленное клиническое обследование полости рта с учетом заболеваний, этиологически связанных с табакокурением и другими видами табачной зависимости.

Осуществлен опрос пациентов в устной форме и с использованием специально разработанной анкеты.

Критерии включения в исследование:

- первичное (с момента начала исследования) поступление для обследования полости рта или лечения ранее выявленной патологии на клинической базе;

- получение у пациента информированного согласия на включение в исследование, проведение обследований и опроса и

анонимное использование полученных данных для достижения цели научной работы;

- осуществление адекватного клинического обследования и проведение в полном объеме устной беседы с исследователем и анкетирования.

Критерии исключения:

- первичное поступление в стоматологическую клинику с основным заболеванием, требующим стационарного лечения в условиях клиники другого профиля, в том числе челюстно-лицевой хирургии;

- наличие расхождения анкетных данных (непризнание курения) и типичных признаков табачной зависимости (патология полости рта, запах табака);

- невозможность получения информированного согласия пациента до момента первичного обследования;

- отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе до завершения анализа полученной информации.

Всего в исследование включены 237 пациентов (взрослые лица обоего пола, в возрасте от 20 до 75 лет), прошедших первичное обследование полости рта и зубочелюстной системы и лечение выявленных заболеваний.

При анализе возрастно-половой характеристики обследованных основной группы, т.е. лиц, обратившихся в стоматологические клиники, было выявлено, что общее число пациентов женского и мужского пола было примерно одинаковым. В обеих гендерных группах наблюдалось преобладание возрастных градаций 31-40, 41-50 и 51-60 лет. Наибольшая часть пациентов приходилась на градацию 41-50 лет (22,8%). Средний возраст по всей группе обследованных составил $44,7 \pm 3,5$ года, мужчин – $46,0 \pm 3,1$ года, женщин – $42,8 \pm 2,9$ года.

В ряде случаев проводилось повторное обследование и лечение, проанализированы результаты первичного лечения, сроки необходимости и объем повторных вмешательств в зависимости от наличия употребления табака.

Численные данные были представлены в виде абсолютных и относительных (процентных) величин. Сравнение последних осуществлено с помощью расчета относительного риска между группами курящих и некурящих пациентов (Risk ratio) [1]. Граничным критерием для опровержения нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

У лиц, включенных в клиническую группу, в подавляющем большинстве случаев первичный визит к врачу-стоматологу был связан с наличием заболевания зубочелюстной системы (105 человек, 92,5%), главным образом в стадии обострения, а также с тяжелым течением и обострениями других заболеваний с локализацией в полости рта, и лишь в небольшом числе случаев это были визиты, предполагающие лечебно-профилактическое направление.

Поэтому в качестве основной причины посещения врача и ведущей нозологии преобладали различные формы кариеса зубов (K02.1, K02.2, K02.8 и K02.9 согласно МКБ-10), болезни пульпы и периапикальных тканей (K04.0, K04.4, K04.6, K04.7), гингивиты и пародонтиты (K05.0, K05.1, K05.2, K05.3, K05.4), стоматиты (K12.0, K12.1), хейлит (K13.0) и лейкоплакии (K13.2), причем последние выявлялись в качестве сопутствующих состояний и не были причиной обращения к врачу.

В структуре патологии полости рта и зубочелюстной системы преобладал кариес зубов, наблюдавшийся в 56,6 % случаев. Болезни пульпы и периапикальных тканей имели место в 54 случаях (22,8 %), гингивиты – в 8 случаях (3,3 %), различные формы пародонтитов были выявлены в 41 случае (17,3 %), число пациентов со стоматитами составило 24 (10,1 %), хейлиты наблюдались у 8 больных – 3,4 % и лейкоплакии слизистой оболочки полости рта – у 29 человек (12,2 %).

В общей сложности у 237 пациентов было выявлено 345 случаев нозологических форм патологии полости рта и зубочелюстной системы, т.е. около 1,5 на каждого обследованного.

Распределение данных нозологий в зависимости от курения представлено в таблице 1.

В обеих подгруппах ведущей нозологией являлся кариес зубов, несколько чаще выявлявшийся у курящих больных (63,0% против 56,7% в группе не курящих, $p = 0,11$). Однако обращает на себя внимание большая распространенность тяжелых кариозных поражений у курящих (K02.2 – 22,9% и 13,3% соответственно, $RR = 1,71$, $p < 0,03$). Частота болезней пульпы и периапикальных тканей, главным образом пульпитов, была существенно выше в группе курящих лиц ($RR = 1,43$, $p = 0,04$).

Таблица 1.

Зависимость патологии полости рта и зубочелюстной системы в клинической группе от курения.

Нозология	Коды МКБ-10	Курящие (n=105)		Без табачной зависимости (n=120)	
		абс.число	%	абс.число	%
Кариес зубов	K02.0	13	12,4	18	15,0
	K02.1	26	24,8	29	24,2
	K02.2	24	22,9	16	13,3
	K02.8	1	1,0	2	1,7
	K02.9	2	1,9	3	2,5
	Всего	66	63,0	68	56,7
Болезни пульпы и периапикальных тканей	K04.0	20	19,0	18	15,0
	K04.4	6	5,7	3	2,5
	K04.6	2	1,9	2	1,7
	K04.7	2	1,9	1	0,8
	Всего	30	28,5	24	20,0
Гингивиты	K05.0	3	2,9	3	2,5
	K05.1	2	1,9	0	0,0
	Всего	5	4,8	3	2,5
Пародонтиты	K05.2	6	5,7	7	5,8
	K05.3	16	15,2	12	10,0
	Всего	22	20,9	19	15,8
Пародонтоз	K05.4	31	29,5	16	13,3
Стоматиты	K12.0	8	7,6	7	5,8
	K12.1	6	5,7	3	2,5
	Всего	14	13,3	10	8,3
Хейлит	K13.0	5	4,8	3	2,5
Лейкоплакии	K13.2	22	21,0	7	5,8
Итого		195	185,7	150	125,0

Гингивиты встречались в небольшом числе случаев, в связи с чем, численный анализ не дал существенных различий между подгруппами данной клинической группы. Также не было существенных различий по частоте пародонтитов, хотя относительное число пациентов с данными нозологиями было большим в группе курящих лиц.

Значимые различия были выявлены в отношении частоты пародонтоза (RR=2,21, p=0,01). Также значимыми оказались различия по частоте стоматитов (RR=1,60, p=0,04).

Частота лейкоплакии у курящих пациентов превышала показатель в группе некурящих весьма значительно (RR=3,59, p=0,001).

Средняя частота исследованных патологий составила 1,86 на 1 курящего пациента и 1,25 – на некурящего (RR=1,49, p=0,03).

Таким образом, в группе курящих лиц была выявлена большая частота и тяжесть поражений полости рта и зубочелюстной

системы по сравнению с некурящими. Основными особенностями являются повышение распространенности глубокого кариеса, осложненного кариеса зубов и предопухолевых изменений со стороны слизистой оболочки полости рта.

В таблице 2 представлены данные об исследованных патологиях у лиц, употребляющих табак способами, альтернативными курению.

Отмечалось превышение частоты наличия патологии полости рта по всем нозологиям среди лиц основной группы. Так, по общей частоте кариеса превышение составило RR=1,43, p=0,05; болезней пульпы и периапикальных тканей – RR=1,88, p=0,02; гингивитов – RR=7,52, p=0,01.

Также статистическая значимость различий была выявлена по частоте пародонтоза (RR=3,00, p=0,03) и лейкоплакии (RR=7,55, p=0,01).

Таблица 2.

Патология полости рта и зубочелюстной системы у лиц, употребляющих жевательный/нюхательный табак.

Нозология	Коды МКБ-10	Употребление табака (n=16)		Без табачной зависимости (n=120)	
		абс.число	%	абс.число	%
Кариес зубов	K02.0	2	12,5	18	15,0
	K02.1	7	43,8	29	24,2
	K02.2	4	25,0	16	13,3
	K02.8	0	0,0	2	1,7
	K02.9	0	0,0	3	2,5
	Всего	13	81,3	68	56,7
Болезни пульпы и периапикальных тканей	K04.0	3	18,8	18	15,0
	K04.4	2	12,5	3	2,5
	K04.6	1	6,3	2	1,7
	K04.7	0	0,0	1	0,8
	Всего	6	37,6	24	20,0
Гингивиты	K05.0	2	12,5	3	2,5
	K05.1	1	6,3	0	0,0
	Всего	3	18,8	3	2,5
Пародонтиты	K05.2	1	6,3	7	5,8
	K05.3	3	18,8	12	10,0
	Всего	4	25,0	19	15,8
Пародонтоз	K05.4	5	31,3	16	13,3
Стоматиты	K12.0	2	12,5	7	5,8
	K12.1	2	12,5	3	2,5
	Всего	4	25,0	10	8,3
Хейлит	K13.0	1	6,3	3	2,5
Лейкоплакии	K13.2	7	43,8	7	5,8
Итого		45	268,8	150	125,0

Общая частота стоматологической патологии в общей группе обследованных с употреблением жевательного табака на одного человека составила 2,69 в сравнении с 1,25 в подгруппе пациентов стоматологических клиник без табачной зависимости (RR=2,15, p=0,01).

Анализ влияния продолжительности и интенсивности курения на состояние полости рта и зубо-челюстной системы был предпринят посредством объединения данных основной группы и группы сравнения для улучшения условий статистико-математического исследования. Общность направленности характеристик сравнительных показателей распространенности стоматологической патологии в обеих исследованных группах, как мы полагаем, является основанием для возможности данного подхода.

Следует отметить, что частота кариеса зубов, хотя и имела превышение у лиц с

наличием табачной зависимости, не определяла существенной взаимосвязи с продолжительностью курения, несмотря на то, что наиболее высокие показатели были выявлены в подгруппах со стажем курения более 5 лет. Однако обращает на себя внимание наличие превышения частоты кариеса дентина и цемента в группах с длительным стажем курения и начального кариеса при небольших сроках табачной зависимости.

Отмечалась тенденция к увеличению частоты болезней пульпы и периапикальных тканей по мере повышения стажа курения – от минимального по всем группам значения при стаже курения до 1 года до максимального уровня (22,9%) при употреблении табака более 10 лет (RR=2,41 с группой сравнения, p=0,01).

Частота гингивитов также прогрессивно увеличивалась с повышением стажа курения, и различия с группой сравнения достигали

RR=3,40 в подгруппе 5-10 лет и RR=7,20 – более 10 лет ($p=0,03$, $p=0,01$ соответственно).

Распространенность пародонтитов была наиболее высокой у лиц, куривших в течение 5-10 лет, на втором месте – группа 1-5 лет. Несколько меньший показатель – 11,4%, был определен при продолжительности курения более 10 лет, хотя и он превышал уровень группы сравнения.

Напротив, распространенность стоматитов оказалась наиболее высокой в подгруппе с наиболее продолжительным стажем курения (RR=2,60, $p=0,01$). У курильщиков с продолжительным сроком табачной зависимости также отмечалось превышение частоты хейлитов.

В нашем исследовании была выявлена высокая частота лейкоплакий уже у лиц с небольшим стажем курения, с динамикой к росту по мере увеличения продолжительности зависимости. Так, различия с группой сравнения в подгруппе с продолжительностью курения до 1 года составили RR=2,80, 1-5 лет – RR=2,94, 5-10 лет – RR=3,38 и более 10 лет – RR=4,16 ($p=0,03$, $p=0,02$, $p=0,01$, $p=0,005$ соответственно).

Имелась четкая зависимость общей частоты поражений полости рта и челюстно-лицевой системы от продолжительности табакокурения. Различия по данному параметру с некурящими лицами составили RR=1,37, RR=1,51, RR=1,77, RR=2,04 соответственно ($p=0,04$, $p=0,03$, $p=0,03$, $p=0,02$).

Прослеживалась четкая зависимость частоты всех выявленных стоматологических заболеваний от интенсивности курения. Так, в подгруппе с употреблением менее 10 сигарет в день отмечалась меньшая частота кариеса зубов, чем у лиц без табачной зависимости.

Во второй градации различия были статистически незначимые. Напротив, при интенсивном курении было зарегистрировано статистически значимое превышение частоты кариеса (RR=2,02 в подгруппе 20-30 и RR=2,42 – более 30 сигарет в день, $p=0,01$ в обоих случаях).

Превышение риска болезней пульпы и периапикальных тканей было выявлено начиная с группы 10-20 сигарет в день где оно составило RR=1,46, $p=0,04$. В следующей градации курения различия достигали RR=1,92, $p=0,01$, а в максимальной – RR=4,02, $p=0,002$.

Лиц с интенсивным курением характеризовали резкие превышения частоты гингивитов (RR=6,80 и RR=14,30, $p=0,005$, $p=0,001$). Также значимые различия были выявлены по частоте пародонтитов (RR=2,49, RR=2,90, $p=0,02$ в обоих случаях), пародонтоза – RR=4,61 и RR=5,43 ($p=0,01$, $p=0,005$). Относительное число стоматитов не имело статистически значимых различий при умеренном курении и резко превышало показатель некурящих при интенсивном (RR=2,43 и RR=6,91, $p=0,02$, $p=0,003$ соответственно).

Наиболее высокая частота хейлитов была выявлена в подгруппе курения с интенсивностью 20-30 сигарет в сутки, и статистически значимо превышала показатель у некурящих также в подгруппе с наиболее интенсивным курением ($p=0,04$).

У часто курящих обследованных отмечалось резкое превышение частоты поражений слизистой оболочки в виде лейкоплакий. Различия в подгруппе курения 20-30 сигарет в сутки составили RR=5,78, а в подгруппе свыше 30 сигарет – RR=9,53 ($p=0,005$, $p=0,001$).

Относительная частота стоматологической патологии не имела превышения в подгруппе лиц с умеренным курением (менее 10 сигарет в день), но далее, по мере увеличения интенсивности, имела прогрессивное увеличение. Различия с некурящими лицами составили RR=1,22 при употреблении 10-20 сигарет в сутки, RR=2,72 – 21-30 сигарет и RR=3,95 – более 30 сигарет ($p=0,05$, $p=0,01$, $p=0,004$).

При проспективном наблюдении за пациентами стоматологических клиник в течение 6 месяцев было выявлено значительное превышение частоты повторных визитов в клинику среди курящих, и ещё большее – среди употребляющих жевательный табак по отношению к лицам без табачной зависимости.

Различия с лицами без табачной зависимости по первой группе (курение) составили RR=2,15, по второй группе (жевательный/нюхательный табак) – RR=2,57 ($p=0,03$, $p=0,01$).

Литературные данные о взаимосвязях табачной зависимости, выступающей в форме табачной болезни, и развития патологии полости рта и зубо-челюстной системы далеко не однозначны. Авторы сходятся на наличии в качестве практически неизбежного при

длительном курении и других формах употребления табака развитию поражений слизистой оболочки ротовой полости [6,14,15]. Тем не менее, практически нет данных о развитии других заболеваний данной локализации у курящих взрослых.

Интересным оказывается в то же время значительное число опубликованных в последние годы статей, посвященных риску кариеса у детей, подверженных пассивному курению [10,13]. Возможно наличие особых механизмов данной патологии, связанной со сниженной устойчивостью молочных зубов к негативным влияниям внешней среды. Однако более вероятным представляется действие одних и тех же системных факторов как у детей, так и у взрослых [8,12], что приводит сходным в качественном плане результатам в отношении развития стоматологических заболеваний.

Выводы:

1. Имеется статистически значимое превышение частоты развития патологии слизистой оболочки полости рта и зубо-челюстной системы у лиц с табачной зависимостью в условиях Восточного региона Казахстана.

2. У лиц с табачной зависимостью отмечается превышение частоты таких клинически значимых патологий, как осложненные формы кариеса, болезни пульпы и периапикальных тканей, пародонтоз, предопухолевые заболевания слизистой оболочки рта. Наибольшее превышение частоты патологии над лицами без табачной зависимости было выявлено при употреблении жевательного табака.

3. Важными факторами, определяющими риск развития поражений слизистой оболочки полости рта и зубо-челюстной системы у лиц с табачной зависимостью, являются продолжительность и интенсивность его употребления (курения).

Литература:

1. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине / Пер. с англ. В.П. Леонова. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. С.41.

2. Чучалина А. Г., Сахарова Г. М., Новикова К. Ю. Практическое руководство по лечению табачной зависимости / под ред. А.Г. Чучалина, Г.М. Сахарова, К.Ю. Новикова. М., 2007. 98 с.

3. Чучалин А. Г. Практическое руководство по лечению табачной зависимости. Всерос.

науч. общество пульмонологов, НИИ пульмонологии Минздрава РФ. М., 2001. 14 с.

4. Школа здоровья. Табачная зависимость. Руководство для врачей / под ред. М. А. Винниковой. М.: Гэотар-Медиа. 2013. 110 с.

5. Di Franza J. R., Masaquel A., Barrett A. M., Colosia A. D., Mahadevia P. J. Systematic literature review assessing tobacco smoke exposure as a risk factor for serious respiratory syncytial virus disease among infants and young children. BMC Pediatr. 2012 Jun 21;12:81.

6. Dittmyer M., Demopoulos C., McClain M., Dounis G., Mobley C. The effect of tobacco and marijuana use on dental health status in adolescents: a trend analysis. J Adolesc Health. 2013 May; 52(5):641-8.

7. Furukawa S., Ueno M., Kawaguchi Y. Influence of tobacco on dental and oral diseases. Nihon Rinsho. 2013 Mar;71(3):459-63.

8. Javed F., Bashir Ahmed H., Romanos G. E. Association between environmental tobacco smoke and periodontal disease: a systematic review. Environ Res. 2014 Aug;133:117-22.

9. Lo J., Patel P., Roberts B. A systematic review on tobacco use among civilian populations affected by armed conflict. Tob Control. 2015 Mar 13.

10. Leader D. Limited evidence shows a possible causal relationship between secondhand smoke and caries in children // J Am Dent Assoc. 2014 Feb;145(2):179-81.

11. Muszyński P., Polańska K., Hanke W. Effects of smoking on periodontal tissues and benefits of tobacco quitting. Przegl Lek. 2014; 71(11):648-653.

12. Pappas R.S. Toxic elements in tobacco and in cigarette smoke: inflammation and sensitization. Metallomics. 2011 Nov;3(11):1181-98.

13. Tanaka K., Miyake Y., Arakawa M., Sasaki S., Ohya Y. Household smoking and dental caries in schoolchildren: the Ryukyus Child Health Study. BMC Public Health. 2010;10:335.

14. Tsugane S. Tobacco smoking and cancer risk: epidemiological evidence. Nihon Rinsho. 2013 Mar;71(3):390-396.

15. Undemer M, Perriot J, Peiffer G. Smokeless tobacco. Presse Med. 2012 Jan; 41(1): 3-9.

References:

1. Petri A. Sebin K. *Naglyadnaya statistika v meditsine* [Visual statistics in medicine] / Per. s angl. V.P. Leonova. M.: Geotar-Med. 2003, 41 p.

2. Chuchalina A. G., Sakharova G. M., Novikova K. Yu. *Prakticheskoe rukovodstvo po lecheniyu tabachnoi zavisimosti* / pod red. A.G. Chuchalina, G.M. Sakharova, K.Yu. Novikova. M. [Practical guidance on the treatment of tobacco addiction]. M. 2007, 98 p.
3. Chuchalin A. G. *Prakticheskoe rukovodstvo po lecheniyu tabachnoi zavisimosti*. [Practical guidance on the treatment of tobacco addiction]. Vseross. nauchnoe obshchestvo pulmonologov, NII pulmonologii MZ RF. [Russian sci. soc. of pulmonologists, SRI of pulmonology MH RF]. M., 2001, 14 p.
4. *Shkola zdorov'ya. Tabachnaya zavisimost'. Rukovodstvo dlya vrachei* [Health school. Tobacco dependency. Guide of physicians] / pod red. M.A. Vinnikovo. M.: Geotar-Media. 2013. 110 p.
5. Di Franza J. R., Masaquel A., Barrett A. M., Colosia A. D., Mahadevia P. J. Systematic literature review assessing tobacco smoke exposure as a risk factor for serious respiratory syncytial virus disease among infants and young children. *BMC Pediatr.* 2012 Jun 21;12:81.
6. Ditmyer M., Demopoulos C., McClain M., Dounis G., Mobley C. The effect of tobacco and marijuana use on dental health status in adolescents: a trend analysis. *J Adolesc Health.* 2013 May; 52(5):641-8.
7. Furukawa S., Ueno M., Kawaguchi Y. Influence of tobacco on dental and oral diseases. *Nihon Rinsho.* 2013 Mar;71(3):459-63.
8. Javed F., Bashir Ahmed H., Romanos G.E. Association between environmental tobacco smoke and periodontal disease: a systematic review. *Environ Res.* 2014 Aug;133:117-22.
9. Lo J., Patel P., Roberts B. A systematic review on tobacco use among civilian populations affected by armed conflict. *Tob Control.* 2015 March 13.
10. Leader D. Limited evidence shows a possible causal relationship between secondhand smoke and caries in children. *J Am Dent Assoc.* 2014 Feb;145(2):179-81.
11. Muszyński P., Polańska K., Hanke W. *Effects of smoking on periodontal tissues and benefits of tobacco quitting.* *Przeegl Lek.* 2014; 71(11) : 648-653.
12. Pappas R.S. Toxic elements in tobacco and in cigarette smoke: inflammation and sensitization. *Metallomics.* 2011 Nov; 3(11) : 1181-98.
13. Tanaka K., Miyake Y., Arakawa M., Sasaki S., Ohya Y. Household smoking and dental caries in schoolchildren: the Ryukyus Child Health Study. *BMC Public Health.* 2010 : 10:335.
14. Tsugane S. Tobacco smoking and cancer risk: epidemiological evidence. *Nihon Rinsho.* 2013 Mar; 71(3): 390-396.
15. Underner M, Perriot J, Peiffer G. Smokeless tobacco. *Presse Med.* 2012 Jan;41(1):3-9.

Контактная информация:

Сухоруков Максим Александрович - магистрант 2-го года обучения Государственного медицинского университета города Семей по специальности «Общественное здравоохранение»

Почтовый адрес: 070016, Казахстан, г.Усть-Каменогорск, пр-т Сатпаева, 50/1

E-mail: stomachvip@mail.ru

УДК 616.36:6/5.9:546.273

МОРФОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА ТЕТРАБОРАТОМ НАТРИЯ

А. К. Бердалинова, Т. Ж. Умбетов, Ж. Е. Комекбай

Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан

Введение: Актыбинская область Республики Казахстан является биогеохимическим регионом по хрому и бору, о влиянии различных доз соединений хрома на организм человека и животных достаточно много исследований, то о воздействии соединений бора на органы и системы организма почти отсутствуют.

Цель исследования: изучение воздействия тетрабората натрия, на морфологию печени.

Методы: Исследование проводилось на 50 беспородных белых крысах – самцах (10 интактные, 20 контрольные, 20 экспериментальные). Экспериментальным животным в течение 2-х месяцев ежедневно внутривентриально вводился тетраборат натрия в дозе 150 мг/кг в физиологическом растворе в объеме 1-2 мл. Контрольным животным в те же сроки внутривентриально вводили физиологический раствор в объеме 1-2 мл. Материалом исследования были кусочки печени. После гистологической проводки срезы печени толщиной 7-8 мкм окрашивали гематоксилин – эозином и по ванн Гизону. Морфометрию проводили квадратной сетью 40X40 мкм (250 точек).

Результаты: После 2-х месячного хронического отравления тетраборатом натрия происходил стаз крови - заполнение кровью центральной вены, расширение синусоидальных капилляров, дегенерация, в основном, светлых гепатоцитов, расположенных вокруг центральной вены, возрастало количество фибробластов и коллагеновых волокон вокруг триады печени, наблюдался амитоз ядер гепатоцитов, происходило увеличение числа двуядерных клеток (в контроле $6,2 \pm 0,41\%$, в эксперименте $12,7 \pm 0,75\%$), полиплоидных клеток (в контроле $1,2 \pm 0,02\%$, в эксперименте $4,3 \pm 0,27\%$). При этом происходило снижение весового индекса (в контроле $41,7 \pm 2,14\%$, в эксперименте $36,3 \pm 2,53\%$).

Выводы: Хроническая интоксикация организма крысы тетраборатом натрия приводит к дегенерации гепатоцитов, стазу крови в венозных сосудах печеночной доли, увеличению количества двуядерных и полиплоидных гепатоцитов.

Ключевые слова: тетраборат натрия, гепатоциты, двуядерные клетки, полиплоидные клетки, интоксикация.

MORPHOLOGY OF THE IN CHRONIC INTOXICATION OF THE ORGANISM WITH SODIUM TETRABORATE

A. K. Berdalinova, T. Zh. Umbetov, Zh. E. Komekбай

West Kazakhstan Marat Ospanov State medical university, Aktobe c., Kazakhstan

Background: Aktobe region of the Republic of Kazakhstan is a biogeochemical region of chrome and boron. There exist enough researches on the impact of various doses of chrome compounds on the human body and animals, but researches on the impact of boron compounds in the organs and systems of the body are almost absent.

Objective: to study the effects of sodium tetraborate on the morphology of the liver.

Methods: The study was conducted on 50 outbred white rats - males (10 intact, 20 control, 20 experimental). Experimental animals within 2 months daily intraperitoneally were administered sodium tetraborate 150 mg / GFP saline in a volume of 1-2 ml. Control animals at the same time were injected intraperitoneally with saline solution in a volume of 1-2 ml. The materials of the study were pieces of liver. After the slices of liver tissue processors 7-8 microns thick were stained with hematoxylin - eosin and Gieson baths. Morphometry was performed by network 40X40 square microns (250 points).

Results: In 2 months of chronic intoxication with sodium tetraborate blood stasis – filling of central vein with blood, dilation of sinusoidal capillaries, degeneration mainly light hepatocytes located und central vein – was being developed; the number of fibroblasts and collagen fibers around liver triade increased; amitosis of hepatocytes nuclei was noted; the increase of the number of binuclear cells (in control $6,2\pm 0,41\%$, in experiment $12,7\pm 0,75\%$), polyploidy cells (in control $1,2\pm 0,02\%$, in experiment $4,3\pm 0,27\%$). In this case there was decrease of weight index (in control $41,7\pm 2,14\%$, in experiment $36,3\pm 2,53\%$).

Conclusion: Chronic intoxication of a rat with sodium tetraborate results into: degeneration of hepatocytes, blood stasis in the hepatic venous vascular segments, an increase in the number of dual-core and polyploid hepatocytes.

Key words: sodium tetraborate, hepatocytes, binuclear cells, polyploidy cells, intoxication.

АҒЗАНЫҢ ТЕТРАБОРАТ НАТРИЙМЕН СОЗЫЛМАЛЫ ИНТОКСИКАЦИЯСЫ КЕЗІНДЕГІ БАУЫРДЫҢ МОРФОЛОГИЯСЫ

А. К. Бердалинова, Т. Ж. Умбетов, Ж. Е. Комекбай

**Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан мемлекеттік медицина
университеті, Ақтөбе қаласы, Қазақстан**

Кіріспе: Қазақстан Республикасының Ақтөбе қаласы бор және хромнан биогеохимиялық аймақ болып табылады, хром қосылысының әртүрлі дозалары адам және жануарлар ағзасына әсері жайлы зерттеулер көптеп кездеседі, ал бор қосылысының мүшелер мен жүйелерге әсері жөніндегі зерттеулер бірең – сараң.

Зерттеу мақсаты: тетраборат натрийдің бауыр морфологиясына әсерін зерттеу.

Әдістері: Зерттеу 50 тексіз аталық ақ егеуқұйрықтарға (10 интактылы, 20 – бақылау, 20 – тәжірибелік) жүргізілді. Тәжірибелік жануарларға 2 ай бойына күн сайын 150 мг/кг дозада тетраборат натрийдің физиологиялық ерітіндісін 1-2 мл көлемде іш қуысына енгізілді. Бақылау жануарларына сол мерзімдерде іш қуысына 1-2 мл физиологиялық ерітінді енгізілді. Зерттеу материалы бауыр бөлігі. Гистологиялық өткізуден 7-8 мкм қалыңдықта кесілген бауыр кесінділерін гематоксилин - эозин және ван – Гизонмен боялды. Квадратты торда (250 нүкте) 40×40 мкм морфометриясын өткіздік.

Нәтижесі: Екі ай тетраборат натриймен созылмалы улануынан кейін орталық венаның қанға толғанын – қан іркілісі, синусоидальды капиллярлардың кеңігені, дегенерация байқалды, негізінен орталық венаның айналасында ашық гепатоциттер, фибробластар санының және бауыр триадасының айналасында коллаген талшықтарының өсуі, гепатоцит ядроларында амитоз анықталды, екі ядролы жасушалар (бақылауда $6,2\pm 0,41\%$, тәжірибеде $12,7\pm 0,75\%$) полиплоидты жасушалар санының (бақылауда $1,2\pm 0,02\%$, тәжірибеде $4,3\pm 0,27\%$) көбейгені байқалды. Сонымен қатар салмақ индексінің төмендегені байқалды (бақылауда $41,7\pm 2,14\%$, тәжірибеде $36,3\pm 2,53\%$).

Қорытынды: Тетраборат натрийдың созылмалы интоксикациясы егеуқұйрықтар ағзасын гепатоциттер дегенерациясына, бауыр бөліктерінің венозды тамырларда қан іркілуіне, екі ядролы және полиплоидты гепатоциттер санының өсуіне әкеледі.

Негізгі сөздер: тетраборат натрия, гепатоциттер, екі ядролы жасушалар, полиплоидты жасушалар, интоксикация.

Библиографическая ссылка:

Бердалинова А. К., Умбетов Т. Ж., Комекбай Ж. Е. Морфология печени при хронической интоксикации организма тетраборатом натрия // Наука и Здравоохранение. 2015. №3. С. 89-97.

*Berdalinova A. K., Umbetov T. Zh., Komekбай Zh. E. Morphology of the in chronic intoxication of the organism with sodium tetraborate. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 3, pp. 89-97.*

Бердалинова А. К., Умбетов Т. Ж., Комекбай Ж. Е. Ағзаның тетраборат натриймен созылмалы интоксикациясы кезіндегі бауырдың морфологиясы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. №3. Б. 89-97.

Актюбинская область Республики Казахстан является биогеохимическим регионом по хрому и бору, поэтому одной из главных задач работников здравоохранения является изучение влияния этих химических соединений на организм человека и животных. Если о влиянии различных доз хромовых соединений на органы и системы организма достаточно много, то по изучению воздействия бора как ксенобиотика на организм человека и животных исследований единичны [9] и выполнены они в основном в 20-ом веке. По В.В. Добровольскому [5] в северо-западном регионе Казахстана, куда входит и Актюбинская область содержание бора в поверхностных и грунтовых водах составляет от 1,8 до 15,7 мг/л. Потребление питьевой воды с содержанием бора 4-6 мг/л ведет к снижению кислотности желудочного сока, активности энтерокиназы и щелочной фосфатазы в кале взрослых и детей [4]. Потребление питьевой воды с содержанием бора 3-6 мг/л и даже 1 мг/л не менее 5 лет сопровождается снижением показателей сексуальной активности мужчин [3]. Тогда как многие современные научные исследования, в основном, посвящены к очищению от бора поверхностных и грунтовых вод [14,19,21].

В условиях урбанизированного региона в организм постоянно поступает большое количество экзогенных ядов [7]. Экзогенные отравления сопровождаются выраженными нарушениями химического гомеостаза, что ведет к эндогенной интоксикации, сопровождающаяся перестройкой паренхиматозных клеток и изменениям гемодинамики микроциркуляторного русла [10]. В подобных условиях наиболее часто поражается печень – один из важнейших органов поддержания гомеостаза и детоксикации организма [6,8].

Цель исследования – изучение воздействия бората металлов (тетрабората натрия), как ксенобиотика на морфологию печени, главного органа детоксикации организма.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на 50 беспородных белых крысах-самцах (10 интактные, 20 контрольные, 20 экспериментальные). Материалом исследования были кусочки печени. Экспериментальным животным в течении 2-х месяцев ежедневно, за исключением выходных дней внутрибрюшинно в дозе 150 мг/кг (1/30 ЛД50) физиологическом растворе вводился тетраборат натрия, в

объеме 1-2 мл. Контрольным животным в те же сроки вводили внутрибрюшинно 1-2 мл физиологического раствора. Учитывая данные Толоконцева Н.А, Филова В.А. [12] что химические вещества, поступающие в организм через желудочно-кишечный тракт, как правило, проявляют меньшую биологическую активность, так как часть вещества при таком введении может выделяться калом, не попадая в кровь. Так же доказано, что внутрибрюшинный способ введения дает более высокое совпадение токсических доз, определяющихся разными авторами для одних и тех же веществ. Так, при ведении ЛД50 одних и тех же веществ через рот, они отличались в среднем в 5 раз. В то же время, по данным Работниковой Л.В. [11], при внутрибрюшинном способе всего 1,3 раза. Такое высокое совпадение данных разных лабораторий является обоснованием выбора способа введения токсических веществ в эксперименте внутрибрюшинно. Выведение животных из эксперимента осуществляли методом декапитации через 1 день после 2-х месячного хронического отравления боратом металла. Все манипуляции с животными проводились на основании разрешения этического комитета Западно-Казахстанского государственного медицинского университета имени Марата Оспанова (протокол №1 от 25 декабря 2009 года). Кусочки печени для исследования брали с самой крупной левой боковой доли. После гистологической проводки парафиновые срезы толщиной 7-8 мкм окрашивали гематоксилин эозином и по ван Гизону. При увеличении 1000 раз в гистологических срезах используя метод наложения морфометрических сеток (сетка 256 точек). Подсчитывали количество двуядерных, полиплоидных и дегенерирующих клеток. Статистическая обработка полученных данных исследования проводилась по программе Material Vision. Анализ результатов проводился с использованием средней арифметической, ошибки средней, критерия Стьюдента значимыми считали различия между средними показателями при $P \leq 0.05$.

Результаты исследования и обсуждение

В нормальных условиях жизнедеятельности печень крысы эластической консистенции, красно-коричневого цвета. Она состоит из левой и правой боковой, левой и правой внутренней и хвостовой долей. Самой крупной является левая боковая доля. В печеночных

дольках, гепатоциты располагаются в виде анастомозирующих между собой печеночных балок, радиально расходящихся от центральной вены. Печеночная балка по толщине составлена из двух гепатоцитов, в то время, как ее протяженность в наших исследованиях варьирует от 9 до 20 клеток. Весовой индекс печени в норме составлял $41,7 \pm 2,14$, что соответствует более 4% веса животного.

В печеночных дольках отчетливо видны светлые и темные гепатоциты. В центральной зоне классической печеночной дольки, в основном, располагаются светлые печеночные клетки, а в перипортальной зоне локализуются темные гепатоциты (рис.1б,в). В единичных случаях в перипортальной трети печеночной дольки встречаются светлые гепатоциты.

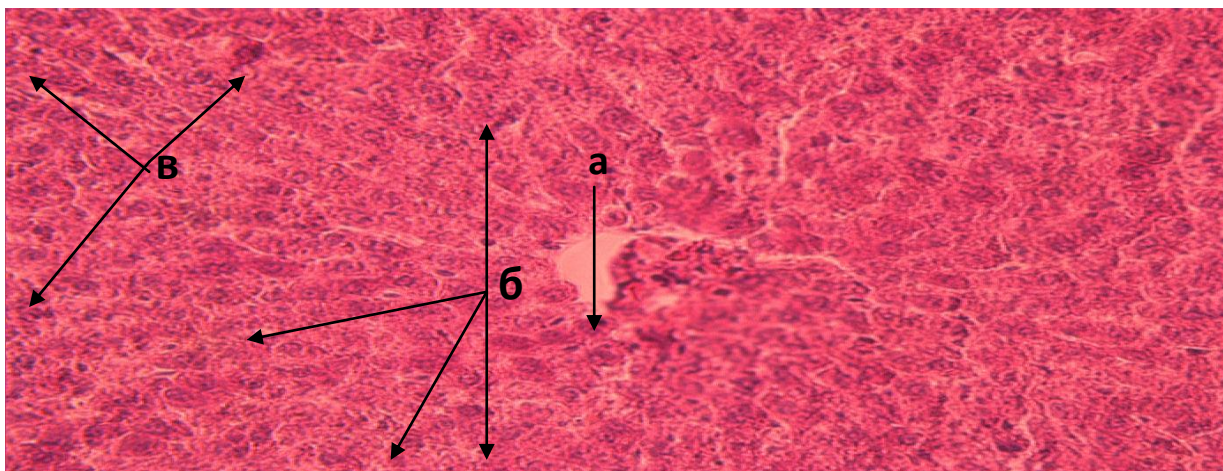


Рис.1. Печеночная долька крысы в нормальных условиях жизнедеятельности.
а - Центральная вена. б - Светлые клетки. в - Темные клетки.
Окраска: гематоксилин-эозином. Ув. 400.

Средний диаметр центрально расположенных в дольке светлых гепатоцитов превышает диаметр периферических клеток, составляя

25-27 мкм (рис.2б). В нормальных условиях жизнедеятельности в $6,2 \pm 0,41\%$ в печени крысы содержатся двуядерные клетки (рис.2в).

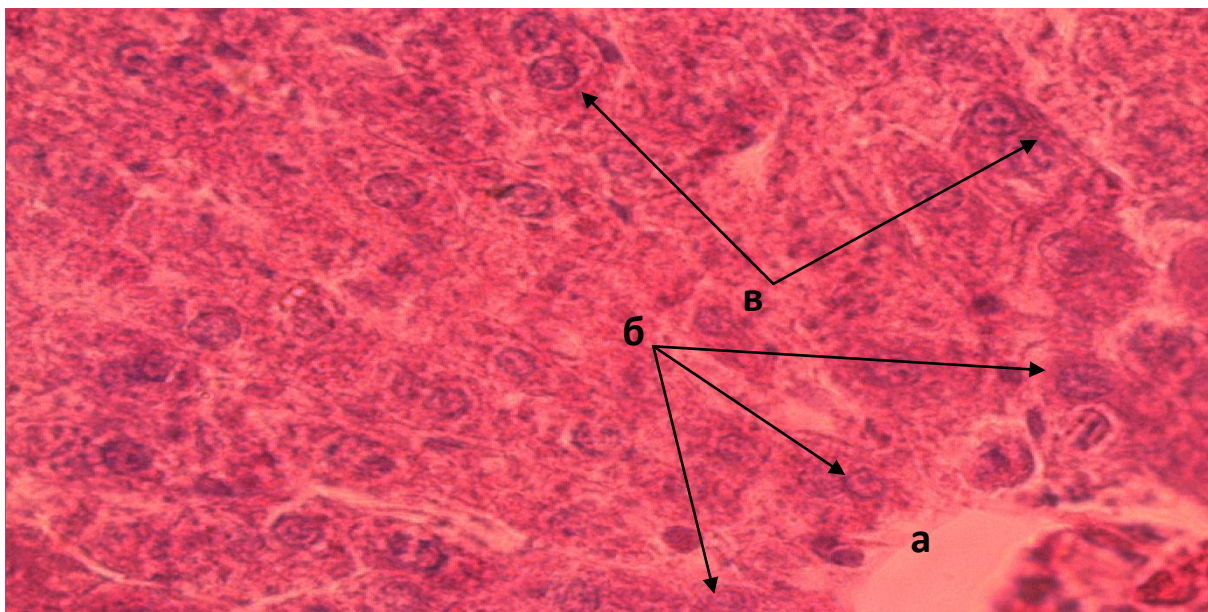


Рис.2. Печеночная долька крысы в нормальных условиях жизнедеятельности.
а - Центральная вена. б - Крупные светлые гепатоциты. в - Двуядерные клетки.
Окраска: гематоксилин-эозином. Ув.1000.

После 2-х месячного хронического отравления тетраборатом натрия наблюдается стаз

крови - заполнение кровью центральной вены, расширение синусоидальных капилляров

(рис.3а,б). Светлые гепатоциты расположенные вокруг центральной вены, в основном, дегенерированы (рис.3д, рис.4в). Наряду с

этим после хронического отравления наблюдается возрастание числа двуядерных до $12,7 \pm 0,73\%$ (рис.3в, рис.4б).

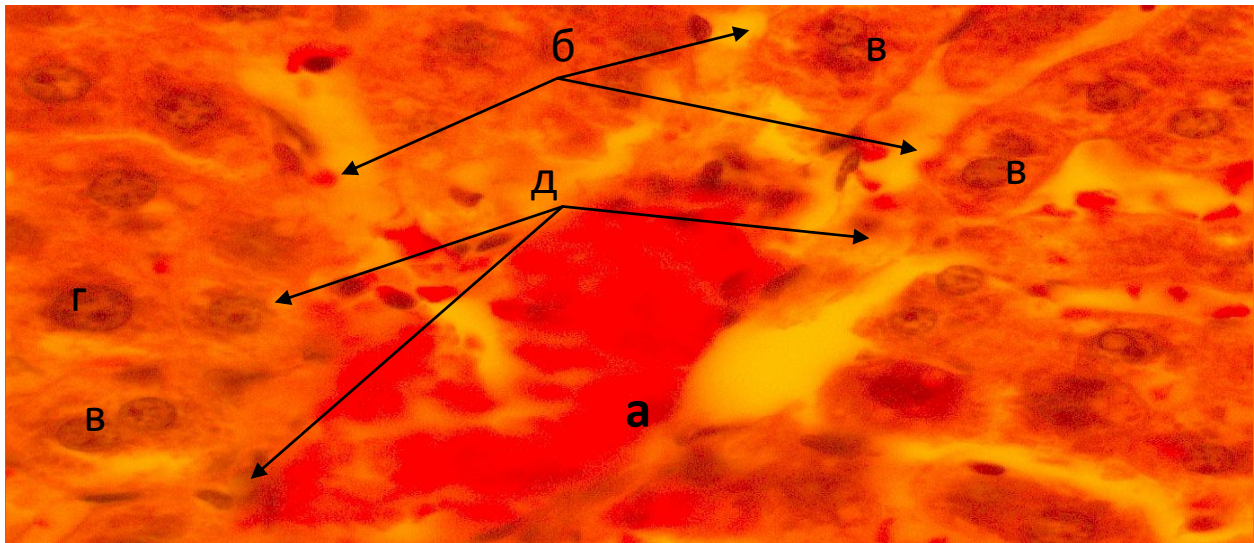


Рис.3. Печеночная долька крысы после 60 дневного хронического отравления тетраборатом натрия. а - Центральная вена заполненная кровью. б - Расширенные синусоидальные капилляры с явлениями гемостаза. в - Двуядерные клетки. г - Полиплоидный гепатоцит. д - Дегенерированные гепатоциты. Окраска: гематоксилин-эозином. Ув.1000.

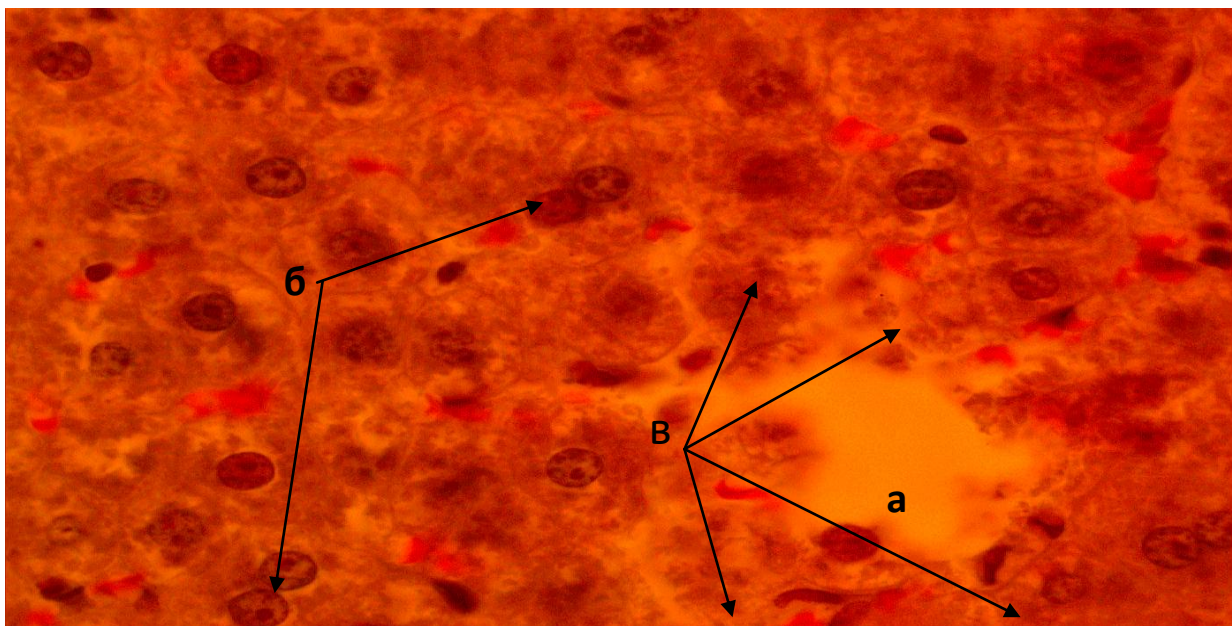


Рис.4. Печеночная долька крысы после 60 дневного хронического отравления тетраборатом натрия. Увеличение количество темных клеток. а - Центральная вена. б - Двуядерные клетки. в - Дегенерированные гепатоциты. Окраска: гематоксилин-эозином. Ув.1000.

Происходит увеличение количества полиплоидных клеток, если в норме в поле зрения они были единичными ($1,2 \pm 0,02$), то в эксперименте их количество достигает $4,3 \pm 0,27\%$ (рис.3г, рис.5е). Вокруг триад расположенных

в перипортальной зоне наблюдается скопление фибробластов (рис. 5а). Если центральные вены были наполнены кровью, то вокруг желчных протоков выявлялись расширенные перитубулярные пространства.

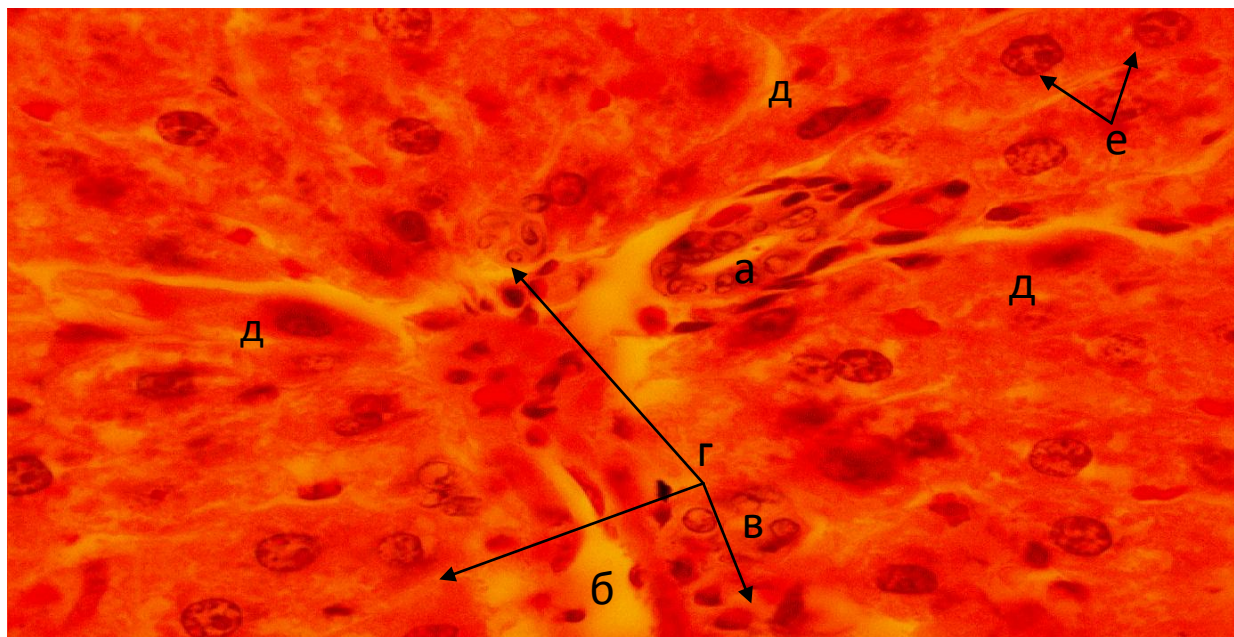


Рис.5. Печеночная долька крысы после 60 дневного хронического отравления тетраборатом натрия. Триада в перипортальной зоне: а – Междольковый желчный проток, с перитубулярным скоплением фибробластов. б - Междольковая вена. в - Междольковая артерия. г - Дегенерированные гепатоциты. д - Расширенные синусоидальные капилляры со стазом крови. е – Полиплоидные клетки. Окраска: гематоксилин-эозином. Ув.1000.

После двухмесячного отравления организма тетраборатом натрия относительный вес печени крысы уменьшался, со снижением весового индекса до $36,3 \pm 2,53$; соответствующая 3,6% веса животного.

Обсуждение результатов

Обобщая результаты исследования надо отметить, что наблюдаемые в физиологических условиях жизнедеятельности животных наличие темных и светлых гепатоцитов морфологически можно объяснить различием по содержанию и распределению основных клеточных органелл. Так, по В.А.Шкрупий [13] отличие темных гепатоцитов от светлых объясняется более развитой гранулярной эндоплазматической сетью и большим числом митохондрий. В их цитоплазме больше гликогена [17], что указывает на преобладание в них синтетического процесса. Морфологические различия темных и светлых гепатоцитов сочетаются с их гетерогенностью в отношении липидного и углеводного обмена, а также метаболизма ксенобиотиков [15,18,20]. Структурно-функциональная гетерогенность гепатоцитов в печеночной дольке отражает особенности микроциркуляции в печеночной дольке [16,1]. Ключевые ферменты обмена ксенобиотиков, как считают Т.П.Бекетова и

С.М.Секамова [2], локализованы в светлых гепатоцитах. Например, при введении четыреххлористого углерода в токсических дозах в темных гепатоцитах крыс дистрофические изменения не развивались. Поэтому увеличение количества темных гепатоцитов после двухмесячного хронического воздействия на организм животного тетраборатом натрия с одной стороны реакцией, в основном, светлых гепатоцитов, с другой стороны усилением синтетического процесса – как адаптационно – приспособительная реакция на деструктивные действие ксенобиотика.

Наблюдаемая при хронической интоксикации тетраборатом натрия дегенерация светлых гепатоцитов, расположенных вокруг центральной вены печеночной дольки, по всей вероятности объясняется, участием этих клеток, в основном, в детоксикационном процессе, за счет имеющихся в них в большом количестве агранулярной эндоплазматической сети [19].

Увеличение количества двуядерных и полиплоидных гепатоцитов указывает на степень напряжение в печеночных клетках на хроническое воздействие ксенобиотиков [21]. С другой стороны возрастание количества двуядерных клеток отражает митотическую

активность органа и указывает на усиление адаптационно – приспособительных механизмов на хроническую интоксикацию.

Результатом двухмесячной интоксикации организма тетраборатом натрия является развитие воспалительного процесса печени характеризующаяся стазом крови в центральной, междольковой венах синусоидальных капиллярах, деструкцией гепатоцитов, а также клеточной инфильтрацией стромы и регенерацией печеночной ткани.

Выводы:

Хроническая интоксикация организма крысы тетраборатом натрия приводит:

- 1) к дегенерации гепатоцитов.
- 2) стазу крови в венозных сосудах печеночной доли.
- 3) увеличению количества двуядерных и полиплоидных гепатоцитов.

Литература:

1. Афанасьев Ю. И. Юрина Н. А. Печень // Гистология, цитология, эмбриология (учебник). Москва, 2012. С.595-606.
2. Бекетова Т. П., Секамова С. М. К вопросу структурной гетерогенности гепатоцитов // III Всесоюзная Конференция по патологии клетки. (Тез. докл). 1982. С.101-102.
3. Борисов А. И. Гигиенические аспекты охраны окружающей среды // Гигиена и санитария. 1976. №1. С.11-16.
4. Вербицкая Г. В. Актуальные вопросы гигиены населенных мест // Гигиена и санитария. М., 1975. №7. С.11-16.
5. Добровольский В. В. География микроэлементов. Глобальное рассеяние // М.: Мысль, 1983. 272с.
6. Жаксылыкова А. К., Алмабаев Ы. А., Идрисов А. А., Ткаченко Н.Л. Морфофункциональные нарушения в гепатоцитах крыс при хроническом отравлении солями кадмия // Вестник КазНМУ им. С.Ж. Асфендиярова. 2014. №2(3). С.14-17.
7. Марупов А. М., Лужников Е. Ж., Гольдфарб Ю. С. Эндотоксикоз при острых экзогенных отравлениях (обзор литературы) // Токсикологический вестник. 2004. №2. С.28.
8. Немывако Е.Е., Доровских В.А., Коршунова Н.В., Шаповаленко Н.С. Влияние пищевых добавок из биологически активного сырья на морфологическую организацию миокарда и печени крыс в условиях теплового стресса // Морфология. 2011. Т.140. №5. С.103.

9. Палаичева В. Один дома // Эксперт Казахстана. 2006. № 44.(100). С.49-53.

10. Понн Е. А. Морфофункциональная характеристика печени матери при эндогенной интоксикации и протекции цеолитами // Морфология, лимфология, клиника (Сборник научных работ посвященных 80-летию академика Ю.И.Бородина). Новосибирск, 2009. С.294-296.

11. Работникова Л. В. К сравнительной оценке значимости путей введения ядов в организм в условиях токсического эксперимента // Актуальные проблемы токсикологии. Л.,1970. С.180-185.

12. Толоконцев Н.А., Филов В.А. Основы общей промышленной токсикологии // Л.: Медицина, 1976. 304с.

13. Шкрупий В. А. Количественное исследование ультраструктурной организации гепатоцитов интактных мышей в условиях острого отравления CCL4 // Бюллетень экспериментальной биологии, 1973. №2. С.110-113.

14. Jpek J. Yilmaz, Kabay N., Yuksel M., Kizmizisakal O., Bryjak M. Removal of boron from Balçova geothermal water by ion exchange microfiltration hybrid process // Desalination. 2009. V.241. P.167-173.

15. Iwamasa T., Ninomiya N., Hanvada T., Fukuda S. Immunohistochemical localization of Acid a-glucosidase in rat liver // J. Histochem. Cytochem. 1982. Vol.30. №4. P.378-384.

16. Gumucio J., Miller D. Liver cell heterogeneity // The liver biology and pathology. New York, 1982. P.647-661.

17. Miller L., Lanolli C., Gumucio J. Quantitative morphology of the sinusoids of the Hepatic acinus. Quantitative analysis of rat liver // Gastroenterology, 1979. Vol.76. P.965-969.

18. Novikoff P. Intracellular organelles and lipoprotein metabolism in normal and fatty livers // The liver: biology and pathology, New York, 1982. P.143-168.

19. Parschova H., Mistova E., Jelinek L., Kabay N., Kauppinen P. Comparison of several polymeric sorbents for selective boron removal from reverse osmosis permeate // React. Funct. Polym. 2007. V.67. №12. P.1622-1627.

20. Pigkal E., Maurice M., Feldmann G. Immunoperoxidase localization of albumen and fibrinogen in rat liver fixed by perfusion of immersion: effect of saponin on the intracellular penetration of labeled antibodies // J. Histochem. Cytochem. 1982. Vol.30. №10. P.1004-1014.

21. Taniguchi M., Fusaoka Y., Nishikawa T., Kurihara M. Boron removal in RO seawater desalination // *Desalination*. 2004. V.167. P.419-426.

References:

1. Afanas'ev Yu. I. Yurina N. A. *Pechen'*. Gistologiya, tsitologiya, embriologiya (uchebnik) [Liver. Histology, Cytology, embryology (textbook)]. Moskva, 2012. pp.595-606.

2. Beketova T. P., Sekamova S. M. K voprosu strukturnoy geterogenosti gepatotsitov [On the question of structural heterogeneity of hepatocytes]. *III Vsesoyuznaya Konferentsiya po patologii kletki. (Tez. dokl)* [III All-Union Conference on cell pathology. (Proc. Rep)]. 1982. pp.101-102.

3. Borisov A. I. Gigienicheskie aspekty okhrany okruzhayushchey sredy [Hygienic aspects of environment protection]. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and sanitation]. 1976. №1. pp.11-16.

4. Verbitskaya G. V. Aktual'nye voprosy gigeny naseleennykh mest [Actual questions of hygiene localities]. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and sanitation]. M., 1975. №7. pp.11-16.

5. Dobrovol'skiy V. V. Geografiya mikroelementov [Geography micronutrients]. *Global'noe rasseyanie* [Global scattering]. M.:Mysl', 1983. 272p.

6. Zhaksylykova A. K., Almabaev Y. A., Idrisov A. A., Tkachenko N. L. Morfofunktsional'nye narusheniya v gepatotsitakh krysa pri khronicheskom otravlenii solyami kadmiya [Morphological and functional abnormalities in rat hepatocytes in chronic poisoning with salts of cadmium]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin KazNMU]. Almaty, 2014. №2(3). pp.14-17.

7. Marupov A. M., Luzhnikov E. Zh., Gol'dfarb Yu. S. Endotoksikoz pri ostrykh ekzogennykh otravleniyakh (obzor literatury) [Endotoxemia in acute exogenous poisoning (review)]. *Toksikologicheskii vestnik* [Poison Gazette]. 2004. №2. pp. 28.

8. Nemyvako E. E., Dorovskikh V. A., Korshunova N. V., Shapovalenko N. S. Vliyaniye pishchevykh dobavok iz biologicheskii aktivnogo syr'ya na morfologicheskuyu organizatsiyu miokarda i pecheni krysa v usloviyakh teplovogo stressa [Effect of supplementation of the active materials on the morphological organization of the myocardium and liver of rats under conditions of heat stress]. *Morfologiya* [Morphology]. 2011. T.140. №5. pp.103.

9. Palaicheva V. Odin doma [Alone at home]. *Ekspert Kazakhstana* [Expert Kazakhstan]. 2006. № 44. (100). pp.49-53.

10. Popp E. A. Morfofunktsional'naya kharakteristika pecheni materi pri endogennoy intoksikatsii i protektsii tseolitami [Morphofunctional characteristic of liver mother at endogenous intoxication and patronage zeolites]. *Morfologiya, limfologiya, klinika (Sbornik nauchnykh rabot posvyashchennykh 80-letiyu akademika Yu.I.Borodin)* [Morphology, lymphology clinic (Collection of scientific works dedicated to the 80th anniversary of academician Yu.I.Borodin)]. Novosibirsk, 2009. pp.294-296.

11. Rabotnikova L. V. K sravnitel'noy otsenke znachimosti putey vvedeniya yadov v organizm v usloviyakh toksicheskogo eksperimenta [For comparative evaluation of the significance of routes of administration of poisons into the body in a toxic experiment]. *Aktual'nye problemy toksikologii* [Actual problems of toxicology]. L., 1970. pp.180-185.

12. Tolokontsev N. A., Filov V. A. *Osnovy obshchey promyshlennoy toksikologii* [Fundamentals of general industrial toxicology]. L.: Meditsina [Medicine], 1976. 304p.

13. Shkrupiy V. A. Kolichestvennoe issledovanie ul'trastrukturnoy organizatsii gepatotsitov intaktnykh myshey v usloviyakh ostrogo otravleniya CCL4 [Quantitative study of the ultrastructural organization of hepatocytes intact mice in acute poisoning CCL4]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii* [Bulletin of Experimental Biology]. 1973. №2. pp.110-113.

14. Jpek J. Yilmaz, Kabay N., Yuksel M., Kizmizisakal O., Bryjak M. Removal of boron from Balçova geothermal water by ion exchange microfiltration hybrid process. *Desalination*. 2009. V.241. pp.167-173.

15. Iwamasa T., Ninomiya N., Hanvada T., Fukuda S. Immunohistochemical localization of Acid a-glucosidase in rat liver. *J. Histochem. Cytochem.* 1982. Vol.30. №4. pp.378-384.

16. Gumucio J., Miller D. *Liver cell heterogeneity. The liver biology and pathology*. New York, 1982. pp.647-661.

17. Miller L., Lanolli C., Gumucio J. Quantitative morphology of the sinusoids of the Hepatic acinus. Quantitative analysis of rat liver. *Gastroenterology*. 1979. Vol.76. pp.965-969.

18. Novikoff P. Intracellular organelles and lipoprotein metabolism in normal and fatty livers. *The liver: biology and pathology*. New York, 1982. pp.143-168.

19. Parschova H., Mistova E., Jelinek L., Kabay N., Kauppinen P. Comparison of several polymetic sorbents for selective boron removal from reverse osmosis permeate. *React.Funct. Polym.* 2007. V.67. №12. pp.1622-1627.

20. Pigkal E., Maurice M., Feldmann G. Immunoperoxidase localization of albumen and fibrinogen in rat liver fixed by perfusion of

immersion: effect of saponin on the intracellular penerution of labeled antilodies. *J. Histochem. Cytochem.* 1982. Vol.30. №10. pp.1004-1014.

21. Taniguchi M., Fusaoka Y., Nishikowa T., Kurihara M. Boron removal in RO seawater desalination. *Desalination.* 2004. V.167. pp.419-426.

Контактная информация:

Бердалинова Акженис Кримгереевна - м.м.н., докторант кафедры гистологии Западно-Казахстанского Государственного медицинского университета имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан.

Почтовый адрес: 030000, Казахстан, г.Актобе, инд 030000, пер.Торговый 28а.

E-mail: berdalnova77@mail.ru.

Телефон: 87015247856

УДК 614.253.22

ЕҢБЕККЕ ҚАБІЛЕТТІ АЗАМАТТАР МЕН МЕДИЦИНАЛЫҚ ҚЫЗМЕТКЕРЛЕР ТАРАПЫНАН ХАЛЫҚТЫҢ ӨЗ ДЕНСАУЛЫҒЫНА ЖАУАПКЕРШІЛІК ДӘРЕЖЕСІН БАҒАЛАУ

Ж. А. Даулеткалиева¹, Д. Б. Кулов¹, Минг Юнг Хо²

¹ Қарағанды мемлекеттік медицина университеті, ҮҚДФ гигиена, эпидемиология және қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасы. Қарағанды, Қазақстан;

² Тайван ұлттық университеті, Медициналық білім және биоэтика департаменті. Тайван

Кіріспе. Мақала қазіргі денсаулық сақтау саласының өзекті мәселесі – азаматтардың өз денсаулығына ортақ жауапкершілік механизмі принципін енгізуге арналған. Себебі, адамның денсаулық жағдайы көбіне оның өмір сүру салтына байланысты. Сондықтан оны өзгерту мақсатымен елімізде денсаулық сақтау саласында Мемлекеттік бағдарламалар енгізіліп, іске асырылуда. Мақалада медициналық қызметкерлер мен еңбекке қабілетті азаматтарды жасырын анкеталаудың негізгі нәтижелері берілген.

Әдістер. Сұрастыру Қарағанды қаласының поликлиникаларында жүргізілген. Оған 431 медициналық қызметкер мен 733 еңбекке қабілетті азаматтар қатысқан. Анкеталау нәтижелері StatSoft Statistica 8 бағдарламасы көмегімен өңделді.

Нәтижелер. Медициналық қызметкерлерге қарағанда, еңбекке қабілетті азаматтар халықты өз денсаулығы үшін жауапты деп санайды. Өкінішке орай, респонденттердің жартысынан көбі бұл сұраққа жауап қайтара алмаған. Шамамен әрбір үшінші медицина қызметкері медициналық көмек үшін қосымша төлем енгізумен келіседі, еңбекке қабілетті азаматтар бұдан екі есе төмен. Бұл сауал бойынша корреляциялық байланыс анықталған. Яғни, осы сұраққа оң жауап қайтарған медициналық қызметкерлердің жұмыс өтілімі 20 жылдан асатыны байқалды. Барлық респонденттердің шамамен жартысы қосымша төлем енгізудің жақсы жақтарына дәрігерлердің жалақысының жоғарлауын атап өткен. Теріс жақтарына респонденттердің жартысынан көбі әлеуметтік қорғалмаған азаматтардың мүмкіндігінің шектелуін көрсетеді.

Қорытынды. Медицина қызметкерлері халықпен тікелей жұмыс жасағандықтан, халықтың өз денсаулығы үшін жауапкершілігінің төмен екеніне көзі жеткен. Әрбір екінші медициналық қызметкер медициналық қызмет көрсету үшін қосымша төлем енгізумен келісім білдірген. Бұл сұраққа оң жауап берген еңбекке жарамды азаматтар саны екі есе төмен. Әрбір екінші еңбекке жарамды азамат пен әрбір үшінші медициналық қызметкер медициналық қызмет көрсету үшін қосымша төлем енгізуге дайындық білдіреді. Барлық респонденттердің шамамен жартысы, қосымша төлем халықтың өз денсаулығы үшін жауапкершілігінің арттыратынына сенімді. Респонденттердің жартысынан көбі қосымша төлемнің енгізілуі әлеуметтік қорғалмаған адамдар үшін теріс әсерін тигізетінін көрсеткен.

Негізгі сөздер: халық денсаулығы, денсаулыққа жауапкершілік, өз денсаулығына көзқарасы.

ASSESSMENT OF THE DEGREE OF RESPONSIBILITY OF CITIZENS FOR THEIR OWN HEALTH FROM THE PERSPECTIVE OF PEOPLE OF WORKING AGE AND HEALTH CARE PROFESSIONALS

Zh. A. Dauletkaliyeva¹, D. B. Kulov¹, Ming Jung Ho²

¹ Karaganda state medical university, department of public health care, hygiene and epidemiology of CPEF

² Taiwan National University, Department of Medical Education Bioethics, Taiwan

This article is dedicated to one of the urgent problems of modern health care - implementation of the principle of shared responsibility for the health of the population. The main results of the anonymous survey of health workers health clinics, as well as people of working age.

Methods. The survey was conducted in clinics in Karaganda. It was attended by 431 health workers and 733 people of working age. The survey results are processed using a package of StatSoft Statistica 8.

Results. Unlike health professionals working population considers the population responsible for their health. Unfortunately, more than half of the respondents found it difficult when answering this question. Approximately one in three health worker agree with the introduction of co-payments for medical services. The proportion of working age people answered positively to this question half. Revealed a strong correlation with the experience of work on this issue: health care workers, who have given a positive response, have work experience of over 20 years. On the positive side the introduction of co-payment mechanism, about half of the respondents say higher wages to medical workers. The negative side of the majority of respondents noted the infringement of the rights of social nezaschischeny population.

Conclusions. By virtue of the profession and in close contact with the public, health care workers is a low degree of responsibility for the health of the population. Every other medical professional agrees with the introduction of a mechanism of co-payment for medical services. The proportion of people of working age, the answer is yes to this question is two times less. Every second citizen of working age, as well as one in three primary care worker expresses its readiness to introduce the mechanism of co-payments for medical services. Approximately half of all respondents believe that the introduction of co-payments for medical services will increase the responsibility of the population for their own health. More than half of respondents also note that these changes could adversely affect the health care of disadvantaged populations.

Keywords: people health, responsibility to their health, self – rated health.

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ГРАЖДАН ЗА СВОЕ ЗДОРОВЬЕ С ПОЗИЦИИ ЛИЦ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Ж. А. Даулеткалиева¹, Д. Б. Кулов¹, Минг Юнг Хо²

¹Карагандинский государственный медицинский университет, кафедра общественного здравоохранения с курсом гигиены и эпидемиологии ФНПР

²Тайванский национальный университет, Департамент медицинского образования и биоэтики. Тайвань

Данная статья посвящена одной из актуальных проблем современного здравоохранения – внедрению принципа солидарной ответственности населения за свое здоровье. Представлены основные результаты анонимного анкетирования медицинских работников поликлиник и граждан трудоспособного возраста.

Методы. Опрос проводился в поликлиниках города Караганда. В нем приняли участие 431 медицинских работников, а также 733 граждан трудоспособного возраста. Результаты анкетирования обработаны с помощью пакета StatSoft Statistica 8.

Результаты. В отличие от медицинских работников, трудоспособное население считает население ответственным за свое здоровье. К сожалению, более половины всех респондентов затруднились при ответе на данный вопрос. Примерно каждый третий медицинский работник согласен с введением сооплат за медицинские услуги. Доля лиц трудоспособного возраста ответивших положительно на данный вопрос в два раза меньше. Выявлена сильная корреляционная связь со стажем работы по этому вопросу: медицинские работники, давшие положительный ответ, имеют стаж работы свыше 20 лет. В качестве положительных сторон введения механизма сооплат, примерно половина опрошенных отмечают повышение заработной платы медицинским работникам. Отрицательными сторонами большинством респондентов отмечено ущемление прав социально незащищенных слоев населения.

Выводы. В силу профессии и тесного контакта с населением, медицинскими работниками показана низкая степень ответственности населения за свое здоровье. Каждый второй медицинский работник согласен с введением механизма сооплат за медицинские услуги. Доля лиц трудоспособного возраста, ответивших положительно на данный вопрос в два раза меньше. Каждый второй гражданин трудоспособного возраста, а также каждый третий работник первичного звена здравоохранения выражает готовность к введению механизма сооплат за медицинские

услуги. Примерно половина все опрошенных считают, что введение сооплат за медицинские услуги будет способствовать повышению ответственности населения за собственное здоровье. Более половины респондентов также отмечают, что данные изменения могут отрицательно отразиться на медицинском обслуживании социально незащищенных слоев населения.

Ключевые слова: здоровье населения, ответственность за свое здоровье, отношение к своему здоровью.

Библиографическая ссылка:

Даулеткалиева Ж. А., Кулов Д. Б., Минг Юнг Хо Оценка степени ответственности граждан за свое здоровье с позиции лиц трудоспособного возраста и медицинских работников / / Наука и Здравоохранение. 2015. №3. С. 98-104.

Dauletkaliyeva Zh. A., Kulov D. B., Ming Jung Ho Assessment of the degree of responsibility of citizens for their own health from the perspective of people of working age and health care professionals. *Nauka i Zdravooxranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 3, pp. 98-104.

Даулеткалиева Ж. А., Кулов Д. Б., Минг Юнг Хо Еңбекке қабілетті азаматтар мен медициналық қызметкерлер тарапынан халықтың өз денсаулығына жауапкершілік дәрежесін бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. №3. Б. 98-104.

Кіріспе

Халық денсаулығын сақтау және жақсарту әрқашан да маңызды. Алайда экономика мен денсаулық сақтау саласын реформалау жағдайында бұл мәселе алғы орынға шығып, денсаулық сақтауды дамытудың басты шарттарына айналған [7, 16, 4]. Отандық және шетелдік тәжірибе корсеткендей, халық денсаулығы саласындағы мемлекеттік бағдарламаларды іске асыру көптеген жетістіктерге жеткізген. Ең алдымен, ол адамдардың жеке әдеттері мен дүниетанымына әсер етумен байланысты [20].

Әрине, дәрігер мамандығы халыққа қызмет етіп, олардың денсаулығы үшін жауапкершілік таныту керек. Алайда бүгінгі күні адамның денсаулығына тек медициналық қызметкерлер жауап береді, денсаулықтың нашарлағаны үшін тек денсаулық сақтау саласын кінәлайды [6, 11]. Бірақ Бүкіләлемдік денсаулық сақтау ұйымының дәлелдеуі бойынша, адамның денсаулығы 10% жағдайда денсаулық сақтау саласына, 50% жағдайда – өмір салтына, 20% - тұқым қуалаушылыққа, 20% - қоршаған ортаға байланысты [12, 8, 9, 10]. Мамандардың айтуынша, Мемлекеттік бағдарламаларды іске асырудағы басты проблема болып, халықтың өз денсаулығын сақтау үшін жауапкершіліктің төмендеуі саналады және оның тиімділігін 30% - ға төмендетеді [3].

Зерттеудің мақсаты, еңбекке қабілетті халық пен медициналық қызметкерлердің көзқарасы бойынша халықтың өз денсаулығы үшін жауапкершілік дәрежесін бағалау.

Әдістер

Арнайы дайындалған анкеталар бойынша халық арасында жасырын сұрастыру

жүргізілді. Анкета сұрақтары 2 тарауға бөлінген: паспортты және негізгі. Паспортты тарауға жынысы, жасы, ұлты, тұрғылықты жері, мамандығы, лауазымы, жұмыс орны мен өтілімі және отбасылық жағдай сұрақтары енген. Негізгі тарау сұрақтары медициналық белсенділік, өмір салты, сонымен қатар денсаулық сақтау мәселесіне арналған. Жеке сұрастыруға медициналық қызметкерлер (n=733) мен еңбекке қабілетті азаматтар (n=431) қатысқан. 1162 анкета статистикалық өңдеуден өткен, 7 анкета дұрыс толтырылмау себебінен өңдеуден алынды. Респонденттердің 52% - ын ерлер, 48% - ын әйелдерді құраған. 49,2% - жоғары білімді азаматтар, 50,8% - орта білімділер. Медициналық қызметкерлер құрамына 49,9% дәрігерлер және 50,1% орта медициналық қызметкерлер кірген. StatSoft Statistica 8 бағдарламасы көмегімен топтардағы белгінің салыстырмалы кездесу жиілігі (p%) және сенімділік интервалы есептелген (СИ). Спирмен бойынша корреляциялық талдау (R) мен t Стьюдент критеріі бойынша салыстырмалы талдау жүргізілген.

Нәтижелер

Сұрастыру көрсеткендей, 26,9% еңбекке қабілетті азаматтар мен әрбір бесінші (20,6%) медициналық қызметкер халықты өз денсаулығы үшін жауапты деп санайды. 17,6% еңбекке жарамды буын мен 21,3% медицина қызметкері бұған керісінше жауап қайтарған. Өкінішке орай, екі топтағы респонденттердің көп бөлігі (55,5% және 58,6% сәйкесінше) бұл сұраққа жауап бере алмаған (кесте 1).

Кесте 1.

«Халық өз денсаулығы үшін жауапты ма?» сұрағына жауаптардың таралуы.

Жауап нұсқалары	Еңбекке жарамды халық (р% мен СИ)	Медициналық қызметкерлер (р% мен СИ)	t
иә	26,9% (18,8;35,1)	20,1% (13,5;26,7)	0,02
жоқ	17,6% (8,9;26,2)	21,3% (14,8;27,8)	0,17
жауап бере алмаймын	55,5% (39,3;71,7)	58,6% (45,6;78,3)	0,00
барлығы	100,0	100,0	

Шамамен әрбір төртінші (16,2%) еңбекке жарамды қызметкер мен 32,9% медициналық қызметкер қосымша төлем енгізумен келіседі (кесте 2).

Кесте 2.

«Сіз медициналық қызмет көрсету үшін қосымша төлем енгізуге дайынсыз ба?» сұрағына жауаптардың таралуы.

Жауап нұсқалары	Еңбекке жарамды халық (р% мен СИ)	Медициналық қызметкерлер (р% мен СИ)	t
иә	16,2% (7,4;24,9)	32,9% (26,9;38,9)	0,000
жоқ	32,3 (24,4;40,2)	18,4 (11,8;25)	0,000
жауап бере алмаймын	51,5 (44,4;67,8)	48,7 (43,4;53,9)	0,491
барлығы	100	100	

Денсаулық сақтауды дамыту бойынша Мемлекеттік бағдарламаларға сәйкес, халықтың өз денсаулығына жауапкершілік механизмін енгізудің басты шараларының бірі болып медициналық қызмет үшін қосымша төлем енгізу саналады. Осыған орай, анкетаға осы мәселеге арналған сұрақтар енгізілген. Бұл тарау бойынша респонденттердің ойы бөлініп кеткен. Тек әрбір төртінші (16,2%) еңбекке жарамды тұлға мен шамамен әрбір екінші (48,2%) медициналық қызметкер қосымша төлем енгізуге дайындық білдіреді. Талдау нәтижесінде жұмыс өтіліміне байланысты күшті корреляциялық байланыс анықталған (R=0.7), яғни жұмыс өтілімі

жоғары болған сайын, бұл сұраққа оң жауаптар саны жоғары екені анықталды. Жартысынан жоғары (52%) еңбекке жарамды халық пен 37,6% дәрігерлер мен медбикелер бұл сұраққа жауап таба алмаған. Шамамен әрбір үшінші (31,8%) жұмыс істейтін азамат медициналық көмек үшін қосымша төлем енгізуге қарсы екенін көрсетті. Бұл мәселе төңірегінде денсаулық жағдайымен күшті корреляциялық байланыс (R=0.6) анықталған: бұл сұраққа теріс жауап қайтарғандар өз денсаулығын «қалыпты» және «нашар» деп бағалайды. Теріс жауап берген медициналық қызметкерлер 14,2% - ды құраған (кесте 3).

Кесте 3.

«Елімізде медициналық қызмет үшін қосымша төлем енгізу қажет пе?» сұрағына жауаптардың таралуы.

Жауап нұсқалары	Еңбекке жарамды халық (р% мен СИ)	Медициналық қызметкерлер (р% мен СИ)	t
иә	16,2% (7,4;24,9)	48,2% (42,8;53,4)	0,000
жоқ	31,8% (18,0;49,4)	14,2% (6,0;28,4)	0,000
жауап бере алмаймын	52% (45,4;58,6)	37,6% (31,8;43,4)	0,002
барлығы	100,0	100,0	

Медициналық қызмет көрсету үшін қосымша төлем енгізудің жақсы жақтарына, әр топтың шамамен әрбір екінші респонденті азаматтардың өз денсаулығы үшін жауапкершілігінің жоғарлауын (49,2% және 49,3% сәйкесінше), медициналық қызметкерлердің жалақы мөлшері жоғарлауын (30,4% және 41,6% сәйкесінше) (кесте 4).

Барлық респонденттердің жартысынан көбі (56,2% және 58% сәйкесінше), қосымша төлем енгізудің теріс жақтарына әлеуметтік жағдайы төмен халықтың мүмкіндігінің шектелуін, қалғандары медициналық мекемелерде жемқорлықтың жоғарлауын көрсеткен (20,6% және 16,2% сәйкесінше) (кесте 5).

Кесте 4.

«Сіздің ойыңызша, медициналық қызмет көрсету үшін қосымша төлем енгізудің жақсы жақтары» сұрағына жауаптардың таралуы.

Жауап нұсқалары	Еңбекке жарамды халық (р% мен СИ)	Медициналық қызметкерлер (р% мен СИ)	t
азаматтардың өз денсаулығына жауапкершіліктің жоғарлауы	49,2 (42,4;56)	49,3 (44;54,5)	0,986
медициналық қызметкерлер жалақысының жоғарлауы	30,4 (12,8;48,1)	41,6 (28,6;54,7)	0,00
жауап бере алмаймын	20,4 (11,8;28,9)	9,1 (2,1;16,1)	0,00
басқасы	0,0	0,0	0
барлығы	100,0	100,0	

Кесте 5.

«Сіздің ойыңызша, медициналық қызмет көрсету үшін қосымша төлем енгізудің теріс жақтары» сұрағына жауаптардың таралуы.

Жауап нұсқалары	Еңбекке жарамды халық (р% мен СИ)	Медициналық қызметкерлер (р% мен СИ)	t
әлеуметтік қорғалмаған азаматтар мүмкіндігінің шектелуі	56,2 (49,9;62,5)	58 (53,2;62,7)	0,608
медициналық мекемелерде жемқорлықтың жоғарлауы	20,6 (12,1;29,1)	16,2 (9,5;22,9)	0,096
басқасы	23,2 (13,2;30,1)	25,8 (18,3;31,5)	0,273
барлығы	100,0	100,0	

Қорытынды

Шамамен әрбір төртінші еңбекке қабілетті респондент пен әрбір бесінші медициналық қызметкер халықты өз денсаулығы үшін жауапты деп санайды. Өкінішке орай, барлық респонденттердің жартысынан көбі бұл сауалға жауап қайтаруда қиындық көрген.

Әрбір екінші медициналық қызметкер медициналық қызмет көрсету үшін қосымша төлем енгізумен келісім білдірген, себебі, мамандық ерекшеліктеріне байланысты олар бұл мәселемен таныс. Бұл сұраққа оң жауап берген еңбекке жарамды азаматтар саны екі есе төмен.

Әрбір екінші еңбекке жарамды азамат пен әрбір үшінші медициналық қызметкер медициналық қызмет көрсету үшін қосымша төлем енгізуге дайындық білдіреді.

Барлық респонденттердің шамамен жартысы, қосымша төлем халықтың өз денсаулығы үшін жауапкершілігінің арттыратынына сенімді.

Респонденттердің жартысынан көбі қосымша төлемнің енгізілуі әлеуметтік қорғалмаған адамдар үшін теріс әсерін тигізетінін көрсеткен.

Әдебиеттер тізімі

1. Аликанова Л. Е., Куралбаев Е. Б., Лесбек П. Л., Серикбай С. С. К вопросу о физической активности и здоровье // Вестник Южно-Казахстанской фармацевтической академии. 2011. №2(53). С. 8-26.

2. Байгожина З. А., Муратбекова С. К. Пропаганда здорового образа жизни на уровне первичной медико – санитарной помощи в процессе диспансеризации и оздоровления населения // Астана медициналық журналы. 2006. №2. С. 52-54.

3. Бейсенбекова Г. К., Нурумова Г. А. Медико – социальные аспекты сохранения здоровья населения в современных условиях // Астана медициналық журналы. 2006. №1. С. 6-45

4. Жаксыбергенов А. М. Анализ обращаемости населения за медицинской помощью в зависимости от самооценки их собственного здоровья. Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии. 2007. №4(37). С. 41-42.

5. Касимов Т. А. Формирование здорового образа жизни в медицинских организациях, оказывающих амбулаторно-поликлиническую помощь // Медицина. 2011. №9. С. 71-72.

6. Симакова О. А. Государственная Программа «Саламатты Қазақстан» в представлениях населения страны. Сборник материалов V Конгресса социологов Казахстана «Стратегия «Казахстан-2050»: социальное развитие общества». Алматы. 2014. 418 с.

7. Хаджиева А. Б., Меирбекова Е. М., Алшембаева Л. Т. Внедрение принципа «солидарной ответственности» как фактора модернизации Казахстанского здравоохранения. Вестник КазНМУ. 2014. №2(4). С. 6-143.

8. Агаларова Л. С. Роль врача общей практики в формировании здорового образа жизни // *Здоровоохранение Российской Федерации*. 2006. №4. С. 6-44.

9. Агбалян Е. В. Самооценка здоровья и образ жизни коренного малочисленного населения Ямальского севера // *Гигиена и санитария*. 2013. №1. С. 7-10.

10. Глушкова Л. И. К вопросу формирования здорового образа жизни // *Здоровоохранение Российской Федерации*. 2008. №1. С. 33-34.

11. Жукова Т. В., Харагургенева И. М., Свинтуховский О. А. Пути оптимизации оценки уровня здоровья здоровых лиц в системе первичной медико-санитарной помощи в связи с социально-гигиеническим мониторингом здоровья населения // *Гигиена и санитария*. 2012. №6. С. 21-26.

12. Калоев А. Д., Соломонов А. Д., Дмитриев В. Н. Особенности формирования здоровья городского населения Ставропольского края // *Здоровоохранение Российской Федерации*. 2005. №3. С. 7-12.

13. Москвичева М. Г., Бредихина Н. В. Проблема здоровья и здоровый образ жизни современного человека // *Вестник Южно-Уральского государственного университета*. 2006. №2(57). С. 196-201.

14. Никифоров С., Казанцев В. О влиянии системы здравоохранения на здоровье населения // *Врач*. 2006. №4. С. 4-83.

15. Панфилова Е. В., Каракулова Е. В., Ленская Л. Г., Малаховская М. В. О проблемах здравоохранения и потребности общества в здоровье // *Здоровоохранение Российской Федерации*. 2006. №3. С. 5-42.

16. Самоделкина Н. Д. Индивидуализированная технология воспитания культуры отношения к своему здоровью. *Вестник Южно-Уральского государственного университета*. 2008. №13. С. 6-104.

17. Стародубов В. И. Сохранение здоровья работающего населения – одна из важнейших задач здравоохранения // *Медицина труда и промышленная экология*. 2005. №1. С. 1-5.

18. Терзиева Е., Рубцова И., Тарелова З. Социально-гигиеническая характеристика образа жизни подростков // *Врач*. 2008. №1. С. 73-74.

19. Трасковская Н. В. Влияние условий и образа жизни семьи на здоровье детей // *Педиатрия және балалар хирургиясы*. 2011. №2. С. 54.

20. Rezayatmond R., Pavlova M., Groot W. The impact of out-of-pocket payments on prevention and health-related lifestyle: a systematic literature review // *European journal of public health*. Volume 23. Issue 1. P. 74-79.

References:

1. Alikanova L. E., Kuralbaev E. B., Lesbek P. L., Serikbai S. S. K voprosu o fizicheskoi aktivnosti i zdorov'e [To the question of the physical activity and health]. *Vestnik Yuzhno-Kazakhstanskoi farmatsevticheskoi akademii* [Bulletin of the South Kazakhstan Pharmaceutical Academy]. 2011. №2(53). pp. 8-26.

2. Baigozhina Z. A., Muratbekova S. K. Propaganda zdorovogo obraza zhizni na urovne pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshhi v protsesse dispanserizatsii i ozdorovleniya naseleniya [Promoting healthy lifestyles in primary health - care during the clinical examination and improvement of the population]. *Astana meditsinalyk zhurnaly* [Astana Medical journal]. 2006. №2. pp. 52-54.

3. Beisenbekova G. K., Nurumova G. A. Mediko-sotsial'nye aspekty sokhraneniya zdorov'ya naseleniya v sovremennykh usloviyakh [Medical - social aspects of the preservation of health of the population in modern conditions]. *Astana meditsinalyk zhurnaly* [Astana Medical journal]. 2006. №1. pp. 6-45

4. Zhakysybergenov A. M. Analiz obrashhaemosti naseleniya za meditsinskoi pomoshh'yu v zavisimosti ot samoottenki ih sobstvennogo zdorov'ya [Analysis of uptake of the population for health care, depending on the self-assessment of their own health]. *Vestnik Yuzhno-Kazakhstanskoi meditsinskoi akademii* [Bulletin of South Kazakhstan medical academy]. 2007. №4(37). pp. 41 – 42.

5. Kasimov T. A. Formirovanie zdorovogo obraza zhizni v meditsinskikh organizatsiyakh, okazyvayushhikh ambulatorno – poliklinicheskuyu pomoshh' [A healthy lifestyle in the health care organizations that provide outpatient - polyclinic help]. *Meditsina* [Medicine]. 2011. №9. pp. 71 – 72.

6. Simakova O. A. Gosudarstvennaya Programma «Salamatty Kazakhstan» v predstavleniyakh naseleniya strany [The State Program "Salamatty Kazakhstan" in the views of the population]. *Sbornik materialov V Kongressa sotsiologov Kazakhstana «Strategiya «Kazakhstan-2050»: sotsial'noe razvitie obshchestva»* [Proceedings of the V Congress of Sociologists of Kazakhstan "Strategy"

Kazakhstan-2050": the social development of society"]. *Almaty*. 2014. 418 p.

7. Hadzhieva A. B., Meirbekova E. M., Alshembaeva L. T. Vnedrenie printsipa «solidarnoi otvetstvennosti» kak faktora modernizatsii Kazakhstanskogo zdravookhraneniya [The introduction of the principle of "shared responsibility" as a factor in the modernization of Kazakhstan]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of KazNMU]. *Almaty*. 2014. №2(4). pp. 6-143.

8. Agalarova L. S. Rol' vracha obsheii praktiki v formirovaniu zdorovogo obraza zhizni [The role of general practitioners in the formation of a healthy lifestyle]. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii* [Health of the Russian Federation]. 2006. №4. pp. 6-44.

9. Agbalyan E. V. Samootsenka zdorov'ya i obraz zhizni korennogo malochislennogo naseleniya Yamal'skogo severa [Self-assessment of the health and lifestyles of indigenous populations of the north of Yamal]. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and sanitation]. 2013. №1. pp. 7-10.

10. Glushkova L. I. K voprosu formirovaniya zdorovogo obraza zhizni [On the issue of healthy lifestyle]. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii* [Health of the Russian Federation.]. 2008. №1. pp. 33-34.

11. Zhukova T. V., Haragurgeneva I. M., Svintuhovskii O. A. Puti optimizatsii otsenki urovnya zdorov'ya zdorovykh lits v sisteme pervichnoi mediko – sanitarnoi pomoshhi v svyazi s sotsial'no-gigienicheskim monitoringom zdorov'ya naseleniya [Ways to optimize the assessment of the level of health of healthy people in the system of primary health - care services in connection with the socio - hygienic monitoring of health]. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and sanitation]. 2012. №6. pp. 21-26.

12. Kaloev A. D., Solomonov A. D., Dmitriev V. N. Osobennosti formirovaniya zdorov'ya gorodskogo naseleniya Stavropol'skogo kraia [Features of formation of health of the urban population of Stavropol region of the Russian Federation]. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii* [Health of the Russian Federation]. 2005. №3. pp. 7-12.

13. Moskvicheva M. G., Bredikhina N. V. Problema zdorov'ya i zdorovyi obraz zhizni sovremennogo cheloveka [The problem of health and healthy lifestyle of modern man // Bulletin of the South - Urals State University]. *Vestnik JuUrGU* [Bulletin of JuUrGU]. 2006. №2(57). pp. 196 – 201.

14. Nikiforov S., Kazantsev V. O vliyaniu sistemy zdravookhraneniya na zdorov'e naseleniya [On the influence of the health system on health]. *Vrach* [Doctor]. 2006. №4. pp. 83-4.

15. Panfilova E. V., Karakulova E. V., Lenskaya L. G., Malahovskaya M. V. O problemakh zdravookhraneniya i potrebnosti obshchestva v zdorov'e [On the problems of health and health needs of society]. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii* [Health of the Russian Federation]. 2006. №3. pp. 42-5.

16. Samodelkina N. D. Individualizirovannaya tekhnologiya vospitaniya kultury otnosheniya k svoemu zdorov'yu [Individual technology education culture attitude to health]. *Vestnik JuUrGU* [Bulletin JuUrGU]. 2008. №13. pp. 104-6.

17. Starodubov V. I. Sokhranenie zdorov'ya rabotayushhego naseleniya – odna iz vazhneishikh zadach zdravookhraneniya [Maintaining the health of the working population - one of the major health problems]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* [Occupational Medicine and Industrial Ecology]. 2005. №1. pp. 1-5.

18. Terzieva E., Rubtsova I., Tarelava Z. Sotsial'no – higienicheskaya kharakteristika obraza zhizni podrostkov [Socio - hygienic characteristic lifestyle of adolescents]. *Vrach* [Doctor]. 2008. №1. pp. 73 – 74.

19. Traskovskaya N. V. Vliyanie uslovii i obraza zhizni sem'i na zdorov'e detei [Influence of conditions and lifestyle of the family on children's health]. *Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2011. №2. 54 p.

20. Rezayatmond R., Pavlova M., Groot W. The impact of out-of-pocket payments on prevention and health-related lifestyle: a systematic literature review. *European journal of public health*. - Volume 23. - Issue 1. – P. 74 – 79.

Контактная информация:

Даулеткалиева Жания Абаевна - магистр медицинских наук, докторант кафедры общественного здравоохранения с курсом гигиены и эпидемиологии ФНПР Карагандинского государственного медицинского университета. г. Караганда. Казахстан.

Почтовый адрес: 100024, Казахстан, г. Караганда, ул. Таттимбета 8, кв. 21.

E-mail: zhaniya-85@mail.ru

Телефон: 87017545349

УДК 61-167 / 168

АНАЛИЗ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ХОЛДИНГА ЗА 2011-2014 ГОДЫ: СОСТОЯНИЕ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Н. К. Отарбаев, Н. Б. Табынбаев, К. П. Ошакбаев, Л. Т. Укбенова

**АО «Национальный медицинский холдинг»,
АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии»
г. Астана, Казахстан**

Цель. Провести анализ научной деятельности Национального медицинского холдинга (далее - Холдинг) за 2011-2014 годы.

Методы. Показатели шести дочерних организации Холдинга.

Результаты. Таким образом, в 2014 году в Холдинге выполнялось 16 научных программ, в том числе 3 – международного уровня, 6 – продолжающиеся в 2015 году. В научных организациях Холдинга работают 136 КМН со средним возрастом $46,0 \pm 2,0$ лет, 10 докторов PhD в среднем возрасте $33,8 \pm 0,5$ лет и 56 ДМН в среднем возрасте $53,5 \pm 3,6$ лет. На 2015-2017 годы Холдингом подано 27 заявок на НТП, из которых прошли пороговый уровень НЦ ГНТЭ более 50%.

Заключение. В Холдинге необходимо дальше развивать механизмы материального и нематериального мотивирования специалистов к научной деятельности. Необходимо дальнейшее развитие научной и инновационной инфраструктуры Холдинга в виде создания и функционирования PhD-докторантуры. Принимающие мероприятия будут увеличивать возможность безболезненного внедрения международных принципов научной деятельности и формированию инфраструктуры Интегрированной академической системы здравоохранения Назарбаев Университета.

Ключевые слова: научная деятельность, Национальный медицинский холдинг, состояние, научная программа, публикации.

ANALYSIS OF SCIENTIFIC ACTIVITY OF THE NATIONAL MEDICAL HOLDING IN 2011-2014: STATE, PROBLEMS AND PROSPECTS

N. K. Otarbayev, N. B. Tabynbayev, K. P. Oshakbayev, L. T. Ukbenova

JSC «National medical holding»,
JSC «National research center of oncology and transplantology» Astana, Kazakhstan

Objective. To analyze of scientific activity of the National Medical Holding (hereinafter - Holding) in 2011-2014.

Methods. For this analysis were used data reports from the 6 subsidiaries of Holding.

Results. Thus, in 2014 the Holding was performed 16 research projects (RP), including 3 - international level, 6 - continued in 2015. In the subsidiaries of the Holding are working 136 candidates of medical sciences with average age of $46,0 \pm 2,0$ years, 10 PhD doctors with average age of $33,8 \pm 0,5$ years and 56 doctors of medical sciences with average age of $53,5 \pm 3,6$ years.

For 2015-2017 years the Holding subsidiaries applied 27 RP applications, of which have passed the threshold level of NCSTE more than 50% RP.

Conclusion. The Holding have to continue to develop mechanisms for tangible and intangible motivate of physicians to research activities. Establishment and functioning of PhD-doctoral study is extremely necessary to further develop of research and innovation infrastructure of the Holding. This activities will increase the possibility of a costless introducing of international principles of research and development infrastructure to integrate in the academic health system of Nazarbayev University.

Keywords: scientific activity, National medical holding, state, research program, publications.

2011-2014 ЖЫЛДАРДАҒЫ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНАЛЫҚ ХОЛДИНГТІҢ ҒЫЛЫМИ ҚЫЗМЕТІНЕ ЖАСАЛҒАН АНАЛИЗ: ЖАҒДАЙЫ, МӘСЕЛелЕРІ МЕН КЕЛЕШЕГІ

Н. Қ. Отарбаев, Н. Б. Табынбаев, Қ. П. Ошақбаев, Л. Т. Ұқбенова

АҚ «Ұлттық медициналық холдинг»,
АҚ «Онкология және трансплантология ұлттық ғылыми орталық»
қ. Астана, Қазақстан

Мақсат. Ұлттық медициналық холдингтің (бұдан әрі - Холдинг) 2011-2014 жылдардағы ғылыми қызметін талдау.

Әдістер. Холдингтің 6 еншілес ұйымдарының ғылым жөнінен есеп деректері қолданылған.

Нәтижелер. 2014 жылы Холдингте 16 ғылыми бағдарламалар (ҒБ), оның ішінде 3 халықаралық деңгейдегі, 6 - 2015 жылда жалғасатын. Холдинг ғылыми ұйымдарында 136 МҒК-тары жұмыс істейді, олардың орташа жасы $46,0 \pm 2,0$ жаста, 56 МҒД-ларының жасы $53,5 \pm 3,6$ жыл, 10 PhD-докторлардың жасы $33,8 \pm 0,5$.

Холдинг 2015-2017 жылдарға арналған 27 ғылыми өтінім берді, оның ішінде 50%-тен астамы экспертизадан өткен.

Қорытынды. Ғылыми қызметіне материалдық және материалдық емес қызықтырушылықты тудыру кәсіпқойлық тетіктерін Холдингте әрі жалғастырып әзірлеуге тиіспіз. PhD-докторантураны құрып өткізу арқасында ғылыми-зерттеу және инновациялық инфрақұрылымын одан әрі дамыту өте қажет. Осы қызметтер халықаралық ғылыми-зерттеу және дамыту принциптерін ауыртпалықсыз енгізумен бірге Назарбаев Университетінің академиялық денсаулық сақтау жүйесінің инфрақұрылымын салуын арттыруға мүмкіндік береді.

Негізгі сөздер: Ұлттық медициналық холдинг, ғылым, жағдайы, ғылыми бағдарламалар, басылымдар.

Библиографическая ссылка:

Отарбаев Н. К., Табынбаев Н. Б., Ошақбаев К. П., Уқбенова Л. Т. Анализ научной деятельности национального медицинского холдинга за 2011-2014 годы: состояние, проблемы и перспективы // Наука и Здравоохранение. 2015. №3. С. 105-112.

Otarbayev N. K., Tabynbayev N. B., Oshakbayev K. P., Ukbenova L. T. Analysis of scientific activity of the national medical holding in 2011-2014: state, problems and prospects. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 3, pp. 105-112.

Отарбаев Н. Қ., Табынбаев Н. Б., Ошақбаев Қ. П., Ұқбенова Л. Т. 2011-2014 жылдардағы Ұлттық медициналық холдингтің ғылыми қызметіне жасалған анализ: жағдайы, мәселелері мен келешегі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. №3. Б. 105-112.

Актуальность. Согласно рекомендациям Duke University (2011 год) и University Pittsburg medical center (2014 год), для вхождения в Интегрированную академическую систему здравоохранения АОО «Назарбаев Университет» и соответствия клиническим базам Школы медицины Назарбаев Университет необходимо целостное, взаимосвязанное развитие научной и инновационной деятельности с практической (клинической) и образовательной деятельностью [3].

Соединяя роль исследователя и клинициста, клинические специалисты,

участвующие в оказании медицинской помощи, имеют возможность выявлять неудовлетворенные потребности пациента. Не менее важно то, что создание академической научной системы здравоохранения (АНСЗ) также позволяет соединять научные знания по всем дисциплинам с необходимыми ресурсами и временем, отведенным на исследовательскую деятельность. Многие новаторские методы лечения, которые изменили современную медицину, включая изобретение лекарств и медицинских изделий, были разработаны используя систему АНСЗ [4]. Тот факт, что восемь из десяти последних

Нобелевских премий в области медицины были присуждены за работу, проделанную в АНСЗ, подчеркивает выдающуюся роль, которую эти организации играют в продвижении медицинской практики [2].

В связи с этим, целью нашего исследования явился анализ состояния проблем и перспектив научной деятельности Национального медицинского холдинга (далее - Холдинг) за 2011-2014 годы.

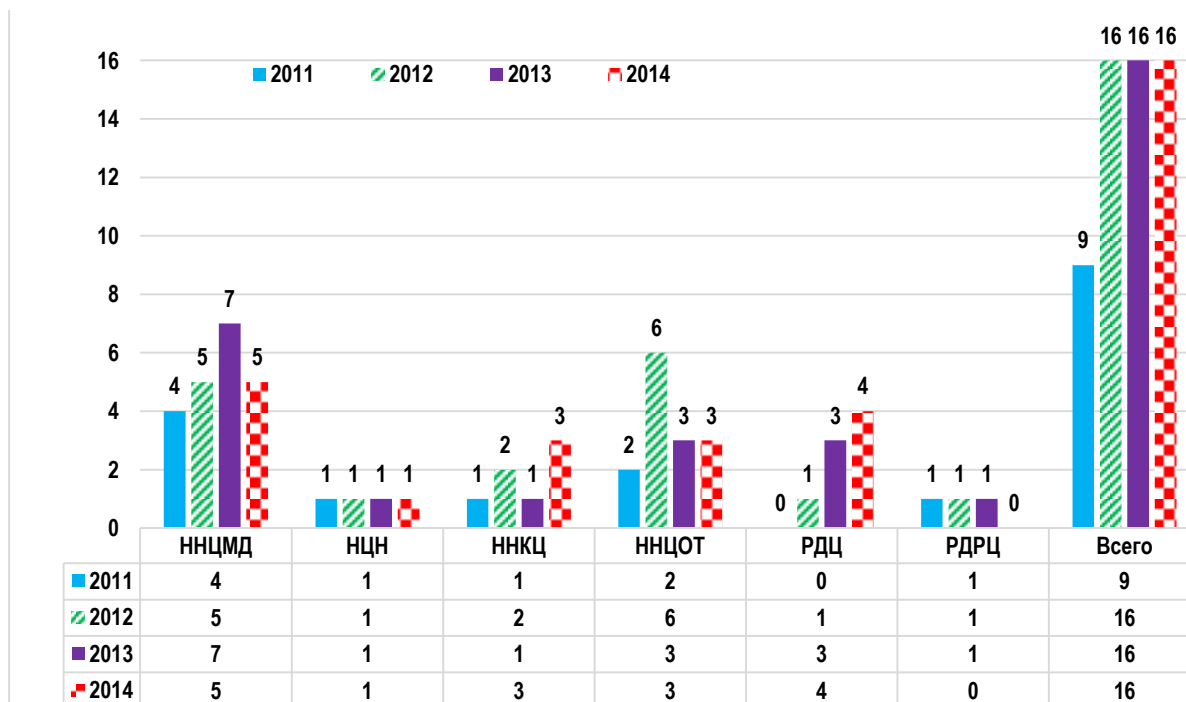
Материал и методы. Для проведения анализа по научной деятельности были взяты следующие показатели шести дочерних организации (ДО) Холдинга – Национальный научный центр материнства и детства (ННЦМД), Национальный научный Кардиохирургический центр (ННКЦ), Национальный научный центр онкологии и

трансплантологии (ННЦОТ), Национальный центр нейрохирургии (НЦН), Республиканский детский реабилитационный центр (РДРЦ), Республиканский диагностический центр (РДЦ) – за 2011-2014 годы:

- реализованные научно-исследовательские работы (НИР) в 2011-2014 годах;
- запланированные научные программы на 2015-2017 годы;
- бюджет научных программ;
- научная продукция, публикации;
- научный кадровый состав, характеристика.

Результаты и обсуждение. На диаграмме 1 представлены количественные данные по проводимым в ДО научно-технических программ (НТП) и инновационных программ за 2011-2014 годы.

Диаграмма 1. Количество НТП за 2011-2014 годы в разрезе шести ДО Холдинга.



Как видно по диаграмме 1, за анализируемый период НИР проводились во всех центрах Холдинга, кроме РДРЦ, где за 2011-2013г.г проводилась одна инновационная программа (грант МИНТ РК). Самыми продуктивными в отношении проведения НТП оказались ННЦМД (от 4 до 7 НТП в год) и ННЦОТ (от 2 до 6 НТП в год), показатели которых в несколько раз превышают показатели остальных научных центров Холдинга.

Всего в 2011 году проводилось 9 НТП, в 2012-2014 годах – 16 НТП.

Следует также заметить, что за анализируемые годы общий суммарный показатель количества реализуемых научных тем меньше количеству НТП, так как большинство НТП ведутся в течение нескольких лет (обычно 3 лет).

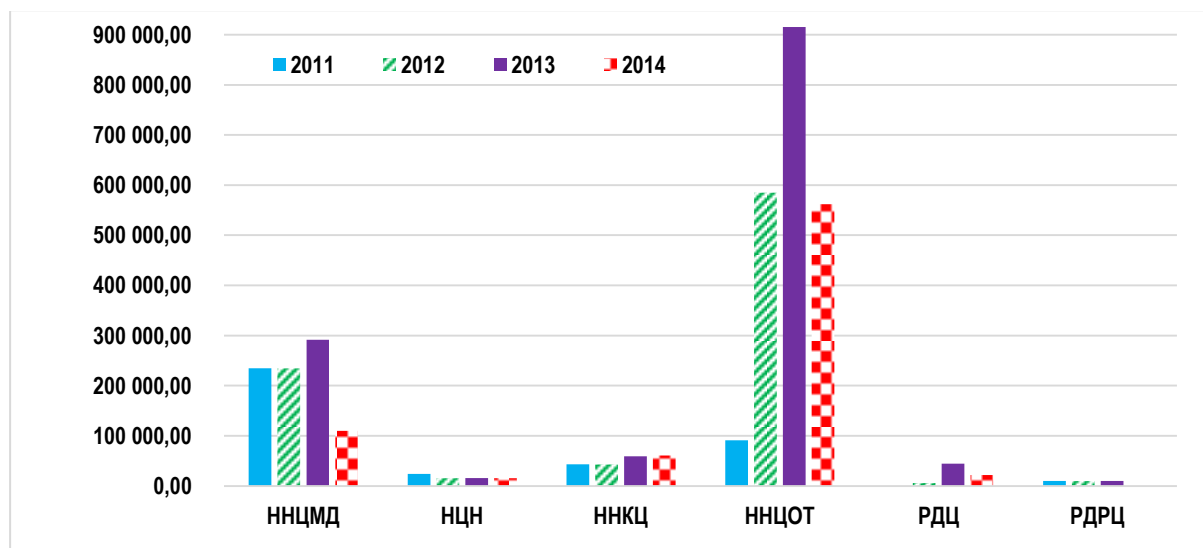
В 2014 году из всего 16 НТП 3 были международного уровня: 2 проекта в ННКЦ были частью международных многоцентровых исследований, 1 проект в РДЦ – Международный грант фонда Джеффри (США). Удельный вес этих программ в общем

бюджете НИР в 2014 году составили 19% и 16%, соответственно.

Из 16 НТП, проводимых в 2014 году, потенциально переходящими на 2015 год являются 6 НТП.

По проведенным НТП за 2011-2014 годы проанализирован финансовый бюджет в разрезе научных центров Холдинга (диаграмма 2).

Диаграмма 2. – Бюджет НТП за 2011-2014 годы в разрезе шести ДО Холдинга (тыс. тенге).



По данным диаграммы 2 видно, что значительные бюджетные суммы были привлечены ННЦОТ, что было связано с проведением в 2012-2014 годы НТП по программно-целевому финансированию (далее – ПЦФ). Не менее привлекаемым научным центром за 2011-2014 годы являлся ННЦМД средним бюджетом от 100 до 300 млн. тенге ежегодно.

Научная деятельность в Холдинге имеет перспективное продолжение в последующие годы, что наглядно могут продемонстрировать

данные таблицы 2, где представлены в количественном виде поданные на конкурс научных проектов на грантовое финансирование (ГФ), объявленного МОН РК на 2015-2017 годы, и прошедшие критический пороговый уровень Национального центра Государственной научно-технической экспертизы (НЦ ГНТЭ) (24 баллов). Часть из этого общего количества НТП были поданы на независимую международную экспертизу ORAU (Oak Ridge Associated Universities, USA), проводимого Назарбаев Университетом.

Таблица 2.

Общее количество НТП на 2015-2017 годы, поданные на ГФ МОН РК, в том числе прошедшие пороговый уровень НЦ ГНТЭ, в том числе на экспертизу ORAU, в разрезе шести ДО Холдинга

ДО Холдинга	НТП, поданные на конкурс ГФ МОН РК на 2015-2017 годы:	из них прошедшие пороговый уровень НЦ ГНТЭ		в т.ч. НТП, поданные на экспертизу ORAU
		16-бальный	24-бальный	
ННЦМД	6	6	2	3
НЦН	5	3	3	0
ННКЦ	5	3	3	1
ННЦОТ	10	1	1	4
РДЦ	5	4	3	3
РДРЦ	4	0	0	2
Всего	35	17	12	13

По данным таблицы 2 наблюдается, что на 2015-2017 годы было всего подано ДО Холдинга 35 новых НТП на конкурс по ГФ МОН РК, в том числе на независимую экспертизу ORAU параллельно подано 13 научных проектов. При анализе основных причин отклонения наших проектов явились: недостаточный английский и недостаточное соблюдение формальных требований к заявкам (МОН РК – НЦ ГНТЭ, 2014). Необходимо отметить, что в 2015 году Национальный научный совет увеличил пороговый уровень прохождения экспертизы от 24 баллов и выше, тогда как за последние 4 года пороговый уровень был 16 баллов и выше. Если учитывать 16-бальный уровень прохождения экспертизы, то почти 50% проектов НТП прошли пороговый уровень, тогда как если учитывать 24-бальный уровень прохождения, то 32%.

Назарбаев университет финансирует те научные проекты, которые проходят независимую международную экспертизу ORAU. ORAU (Oak Ridge Associated Universities) является международным американским экспертным консорциумом с более 60-летней историей развития. В настоящее время ORAU объединяет большинство независимых PhD-докторов, работающих в 114 академических университетах США (<http://www.orau.org/>).

Для каждого исследователя, работающего в Холдинге, прохождение через экспертизу ORAU является очень хорошей возможностью безвозмездно получить внешнюю профессиональную зарубежную экспертизу на свой научный проект, и/или проект на коммерциализацию перед подачей проекта на финансируемый грант (МОН РК, НАТР, ЦКТ и др.).

Согласно правилам Назарбаев университета, проходными проектами, при котором он мог бы рекомендовать проект к финансированию за счет собственного фонда, являются проекты, набравший не менее 7 баллов (оценка – отлично) из 9 по экспертизе ORAU. Результаты независимой экспертизы ORAU для 13 научных проектов, представленных на финансирование на 2015-2017 годы, поданных к 15 сентября 2014 года, были представлены Центральным офисом по науке Назарбаев университета к концу 2014 года. Из 13 научных проектов 4 проектов получили выше 5 баллов (оценка – хорошо).

Опыт последних лет подачи научных проектов на конкурсной основе показывает, что в среднем 40-60% проходят первый этап (формальная экспертиза) экспертизу, и 10-20% проходят экспертизу по существу, что могут указывать на недостаточную подготовку кадров научных отделов ДО Холдинга в области менеджмента и сопровождения научных проектов, а также слабость дизайна научных проектов (актуальность, планирование методологии выполнения, риски научной деятельности, биостатистика, соответствие требованиям конкурсной документации и т.д.).

Можно отметить основные три замечания экспертов ORAU: методологическая слабость подачи проекта, недостаточно квалифицированная группа реализации, недостаточное обоснование решения. Основные недостатки наших проектов заключаются не в новизне проектов, а в научной методологии обоснования проекта. При экспертизе проектов зарубежные эксперты смотрят на предыдущие научные публикации исполнителей, квалификацию команды проекта. Без соответствующих предыдущих публикаций, которые могли бы быть логическим продолжением заявляемой темы, то шанс на одобрение резко снижается.

Необходимо отметить, экспертизы проводимыми ORAU и НЦ ГНТЭ (МОН РК) не являются взаимозаменяемыми или взаимосвязанными, поэтому исследователям приходится несколько раз проходить через этапы экспертизы. Возможно, есть целесообразность согласования путей независимых экспертиз между органами международной экспертизы Назарбаев университета и международной экспертизы МОН РК (НЦ ГНТЭ).

В 2014 году Холдинг официально получает статус научной организации согласно Свидетельства об Аккредитации по Науке. Холдинг в 2014 году, совместно с ДО, подал заявку для проведения НТП по ПЦФ на 2015-2017 годы (результаты ГНТЭ – 32,67). В соответствии с постановлением Правительства РК от 25 мая 2011 года № 575 ПЦФ выделяется только на стратегически важные для страны направления, утвержденные Правительством, или на реализацию государственного задания.

Результатом проведения НТП считаются научные публикации в виде зарубежных статей в рецензируемых журналах (Peer-

reviewed), а также с международным цитированием, монографии, патенты на изобретение и методические рекомендации. В

таблице 3 представлены количественные показатели указанных научных публикаций за 2011-2014 годы в разрезе ДО Холдинга.

Таблица 3.

Количество научных публикаций за 2011-2014 годы в разрезе ДО Холдинга.

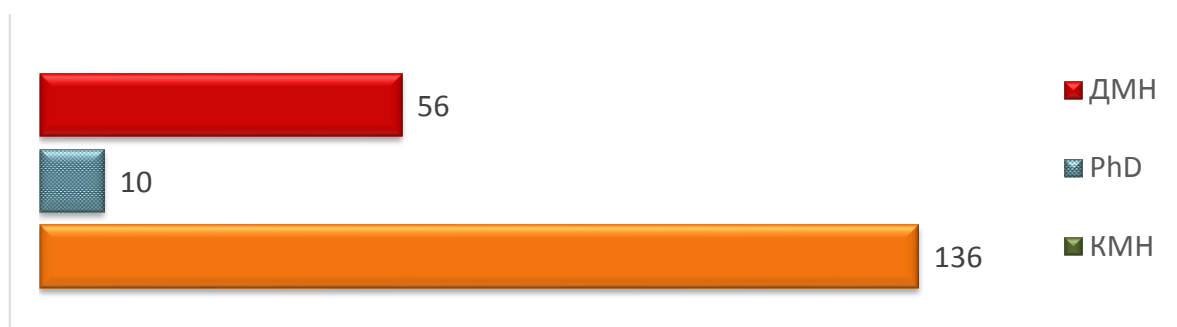
ДО Холдинга	Статьи в зарубежных журналах		Патенты на изобретение	Монографии	Методические рекомендации
	рецензируемых	с индексом цитируемости			
ННЦМД	6	2	2	4	10
НЦН	5	3	5	2	4
ННКЦ	6	4	0	0	0
ННЦОТ	17	10	4	0	5
РДЦ	3	2	2	1	8
РДРЦ	2	1	3	0	11
Всего	39	22	16	7	38

По данным таблицы 3 видно, что по количеству научных публикаций в зарубежных журналах лидирует ННЦОТ, по числу охранных документов лидирует НЦН, по количеству монографии – ННЦМД, по числу методических рекомендации – РДРЦ, РДЦ.

Одним из важнейших компонентов, характеризующих состояние научно-исследовательской деятельности, является научный кадровый состав, обеспечивающий установление актуальности и научно-технической новизны исследования,

постановку задач для их решения, создание и получение научно-технической продукции, а также её коммерциализацию. В настоящее время, в Холдинге созданы необходимые условия и материально-техническая база, являющейся фундаментальным компонентом для приложения сил научного кадрового состава. В диаграмме 3 представлен научный кадровый состав научных центров Холдинга в разрезе ученых степеней по состоянию на конец 2014 года.

Диаграмма 3 – Кадровый научный состав научных центров Холдинга в разрезе ученых степеней по состоянию на конец 2014 года.



Примечание: ДМН – доктор медицинских наук; PhD – доктор PhD; КМН – кандидат медицинских наук.

Дополнительно к диаграмме 3 необходимо отметить, что 136 КМН находятся в среднем возрасте $46,0 \pm 2,0$ лет, 10 докторов PhD – $33,8 \pm 0,5$ лет и 56 ДМН – $53,5 \pm 3,6$ лет. Средний возраст ученых – не молодой. Отмечено, что самым сосредоточенным рабочим местом для остепененных научных

кадров является ННЦМД, у которых указанные показатели превышают в несколько раз по сравнению с любой другой ДО Холдинга.

Представленный анализ по научно-кадровому потенциалу, с одной стороны, может указывать на возможность получения высококвалифицированной

специализированной медицинской помощи гражданами республики, с другой стороны, это может свидетельствовать о привлекаемости научных центров для научных кадров, уже имеющих ученые степени, также это указывает на возможность научных центров Холдинга самостоятельно готовить профильные высококвалифицированные научно-педагогические кадры, в том числе PhD-докторантов.

Количество специалистов с ученым степенями прямо коррелирует с количеством проводимых НТП, и научно-инновационной продукции ($r=0,53$; 95%). В то же время отмечается, что проведение НИР в клинических научных центрах требует от специалистов определенно высокой квалификации, как по клинической деятельности, так и по научной. Не каждый хороший клиницист способен проводить качественные по международным стандартам GCP, GLP и GSP научные исследования. Персонализированный анализ привлечения бюджетных средств по проведению НИР должно способствовать поднятию не только престижа и рейтинга ученого, но и повышения привлекаемости занятия научной деятельностью для остальных ученых, особенно, молодежи.

Одним из социально благоприятных мотивационных условия к занятию научной деятельностью в научных организациях Холдинга является утвержденный документ, позволяющий получать научным сотрудником, выполняющим задания научной программы и создающим научную продукцию, материальное вознаграждение в виде персональной надбавки к сверх оклада работника (Положение о Временных научных коллективах для выполнения научно-технических программ).

Однако для целостного привлечения к научно-исследовательской деятельности работников научных организации Холдинга необходимы также подключение подходов нематериального стимулирования. В этой связи огромную важность для личностного роста, особенно молодых врачей, незаменимое место занимает возможность получения ученой степени и ученого звания. В связи с этим, Холдинг, в настоящее время, ищет возможность проведения технологии PhD-докторантуры. Тем более, что в группе компании Холдинга созданы все

условия по обеспеченности научным кадровым составом, и материально-техническим состоянием.

Учитывая ограниченный выпуск научных кадров в масштабе республики, естественную тенденцию к старению научных кадров, постепенно нарастающую потребность в научных кадрах, необходимость повышения нематериального характера мотивации к занятию научной деятельностью, особенно, среди молодых специалистов, необходимость в передаче знаний от опытных специалистов к молодым сотрудникам, ощущается острая необходимость создания условия в подготовке научно-педагогических и высококвалифицированных клинических кадров в научно-практических стенах Холдинга.

В настоящее время, в научных центрах Холдинга успешно проводится интеграция научной и инновационной деятельности с практическим здравоохранением, научным сообществом, в том числе с международным в области науки и инновационной технологии. Уже на данный момент можно говорить о том, что Холдингу удалось стать научно-клинической базой для интегрированной системы здравоохранения Назарбаев Университет.

Международный опыт взаимоотношения ученого с работодателем состоит на принципах взаимовыгодного сотрудничества, когда «ученый» понимает, что для проведения серьезных фундаментальных исследований ему необходимы ресурсы материально-технически оборудованного научного центра. В то же время, работодатель понимает, что «ученый» может привлечь и расширить диапазон пациентов в его производственно-клинику, вследствие разработки и внедрении новых технологий, привлечь инвестиции, создать международный консорциум и т.д. [1].

В настоящее время в группе компании Холдинга есть понимание принципа взаимовыгодного сотрудничества между ученым и организацией, имеются определенные механизмы мотивации, как процент вознаграждения за научное исследование, решение жилищных проблем, безвозмездная экспертиза и др. Существуют и некоторые внутренние проблемы, связанные с наличием многоуровневого согласования и подписания на различных этапах и уровнях административной структуры, из-за чего порой у исследователя возникают затруднения

использования средств собственного научного проекта для закупа медицинского оборудования, реактивов или других средств для выполнения задач научного проекта.

Положительной тенденцией в Холдинге является институт поддержки научного руководства, когда «руководителем» научного проекта становится не руководитель организации, а ученый-исполнитель-дизайнер, разработавший и способный исполнить научный проект. Это может являться хорошим примером внедрения международного опыта в Холдинге и хорошим примером для развития отечественной науки, впервые внедренным в масштабе республики.

Выводы и заключение. Таким образом, в Холдинге в 2011-2014 годах велись 9-16-17-16 соответственно по годам прикладных НТП, в том числе в 2014 году 3 – международного уровня, 6 – продолжающиеся в 2015 году.

Кадровый рейтинговый анализ за 2011-2014 годы косвенно показывает, что привлекать бюджетные средства в научную организацию способен не каждый ученый. В научных организациях Холдинга работают 136 КМН со средним возрастом $46,0 \pm 2,0$ лет, 10 докторов PhD в среднем возрасте $33,8 \pm 0,5$ лет и 56 ДМН в среднем возрасте $53,5 \pm 3,6$ лет.

Учитывая высоко квалифицированные научные кадры, естественную тенденцию к старению научных кадров, нарастающую потребность в научных кадрах и передаче знаний от опытных специалистов к молодым сотрудникам, Холдинг изыскивает возможности самостоятельно готовить клинические профильные высококвалифицированные научно-педагогические кадры.

Активность Холдинга распространяется также на 2015-2017 годы на основе поданных заявок на НТП (35), из которых прошли пороговый уровень НЦ ГНТЭ более 50%, если учитывать 16-бальный уровень прохождения

экспертизы, и 32% если учитывать 24-бальный уровень прохождения.

По количеству и качеству научных публикации (зарубежные журналы, охранные документы и др.) у всех ДО Холдинга наблюдается положительная и стабильная тенденция к росту.

Для успешной научной и инновационной деятельности научных организации Холдинга необходимо готовить профессиональные опытные кадры в отделы менеджмента научных исследований.

В Холдинге необходимо дальше развивать механизмы материального и нематериального мотивирования специалистов к научной деятельности. Необходимо дальнейшее развитие научной и инновационной инфраструктуры Холдинга в виде создания и функционирования PhD-докторантуры, международного научно-практического журнала Холдинга, центрального совета молодых ученых, научно-экспериментальной лаборатории (вивариум).

Принимающие мероприятия будут увеличивать возможность безболезненного внедрения международных принципов научной деятельности и формированию инфраструктуры Интегрированной академической системы здравоохранения Назарбаев Университета.

Литература:

1. Ghooi R. B. Conflict of interest in clinical research. *Perspect Clin Res.* 2015;6(1):10-4.
2. Pomeroy C., Rice A., McGowan W., Osburn N. Linking academic and clinical missions: UC Davis' integrated AHC. *Acad Med.* 2008; 83(9): 809-815
3. Sabeti H., Kahn M. J., Sachs B. P. The "For-Benefit" Academic Medical Center: A Solution for Survival. *Acad Med.* 2015; 90(5):599-602.
4. Yu H. On academic health system. *J Evid Based Med.* 2013; 6(2): 71-73.

Контактная информация:

Ошакбаев Куат Пернекулович – доктор медицинских наук, доцент, главный менеджер департамента науки и образования, Национальный медицинский холдинг. г. Астана. Казахстан

Почтовый адрес: 010000, г. Астана, ул. Сыганак 2, 4 этаж.

E-mail: okp.kuat@mail.ru

Телефон: тел./факс: 7172-508076, моб.: +77013999394

ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ»

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

Настоящие требования составлены на основе «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE), в который входят редакторы ведущих мировых медицинских журналов, таких как Journal of American Medical Association, The Lancet, New England Journal of Medicine и других. В данном документе учтены наиболее часто встречающиеся в казахстанских и международных журналах ошибки, а особое внимание уделено рекомендациям по описанию методов проведения исследования, статистической обработки данных, представления результатов и их интерпретации. Редакция журнала надеется, что строгое соблюдение этих требований авторами рукописей поможет существенно повысить качество журнала и его цитируемость отечественными и зарубежными исследователями.

Рукописи, не соответствующие данным требованиям, редакцией журнала рассматриваться не будут.

Все статьи, поступившие в редакцию, подвергаются тщательному рецензированию. Журнал практикует двойное слепое рецензирование, при котором рецензенту неизвестно имя автора, а авторам неизвестно имя рецензента. Рукопись, содержащая статистические данные, направляется помимо рецензента по специальности также и рецензенту по статистике. Если у рецензентов возникают вопросы, статья возвращается авторам на доработку.

Редакция имеет право запросить исходную базу данных, на основании которой производились расчеты в случаях, когда возникают вопросы о качестве статистической обработки. Редакция также оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

Подготовка материалов

Рукописи следует присылать в редакцию в электронном виде в формате MS Word как приложение к электронному письму. Сопроводительное письмо оформляется на имя главного редактора журнала и должно содержать следующую информацию:

1. Название рукописи
2. Фамилия, имя, отчество и место работы всех авторов
3. Фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание, должность и место работы автора, ответственного за дальнейшую переписку с редакцией. Почтовый адрес, телефон, факс, адрес электронной почты автора, ответственного за дальнейшую переписку с редакцией.
4. Количество слов в рукописи (не включая резюме, пристатейный список литературы, таблицы и рисунки)
5. Количество таблиц и рисунков
6. Дата представления рукописи
7. Подпись автора, ответственного за переписку с редакцией
8. Авторы должны заверить редакцию в том, что материалы, представляемые в данной статье, не были опубликованы в другом печатном издании. Следует информировать о том, что какие-то части этих материалов уже опубликованы и могут рассматриваться как дублирующие. В таких случаях в новой статье должны быть ссылки на предыдущие работы. Копии таких материалов прилагаются к рукописи, чтобы редакция имела возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не допускается направление статей, которые уже напечатаны в других изданиях или представлены для печати в другие издательства
9. Сообщение о возможном конфликте интересов. Авторы также должны представить

заявление о финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к конфликту интересов. Например, если проводится клиническое испытание лекарственного средства, обязательно указать отношения исследователя и фармацевтической компании, производящей изучаемый препарат.

10. Сопроводительное письмо может содержать любую другую информацию, полезную редакции журнала.

К статье прилагается заключение Экспертной комиссии о возможности публикации.

Электронный вариант статьи готовится в программе Microsoft Word. Текст статьи печатается шрифтом Times New Roman размером 12 пунктов с межстрочным интервалом 1,5. Ориентация книжная (портрет) с полями со всех сторон по 2,5 см и обязательной нумерацией страниц начиная с титульного листа. Таблицы и рисунки (иллюстрации, графики, фотографии), а также подписи к ним присылаются в том же файле, что и основной текст, и размещаются на отдельных страницах в конце статьи. Общее число таблиц и рисунков в оригинальных статьях обычно не должно превышать 5. Приблизительное расположение иллюстративного материала в тексте указывается на полях с правой стороны.

Объем рукописи оригинальной статьи должен быть 2000-3000 слов не включая резюме, выражение благодарности, пристатейный список литературы, таблицы и рисунки. Литературный обзор может включать до 5000 слов. Список литературы для

оригинальных статей должен включать 20-30 ссылок. Для обзоров количество ссылок может достигать до 100. Отчеты о конференциях, краткие сообщения и рецензии на книги не должны содержать более 1500 слов. Рукописи оригинальных статей должны иметь следующие разделы: «Резюме», «Введение», «Методы», «Результаты», «Обсуждение результатов», «Список литературы».

Требования к содержанию статьи

Название работы должно быть по возможности кратким (не более 180 знаков), но информативным и точно отражающим ее содержание. Следует избегать названий в форме вопросительных предложений, а также названий, смысл которых можно прочесть неоднозначно. Не рекомендуется применять сокращения (аббревиатуры) в названии статьи. В тексте допускается использование стандартных сокращения (аббревиатур). Полный термин, вместо которого вводится аббревиатура, должен предшествовать первому применению данного сокращения в тексте.

Титульная страница

На титульной странице указывается следующая информация:

1. Название статьи (жирным шрифтом)
2. Фамилии и инициалы каждого из авторов
3. Полный адрес автора, ответственного за переписку с редакцией, включая телефон и адрес электронной почты
4. Полное название всех организаций, к которым относятся авторы. Связь каждого автора с его организацией осуществляется с помощью цифры верхнего регистра как показано ниже:

Экологические исследования в здравоохранении

Гржибовский А.М.¹⁻³, Иванов С.В.⁴

1. Национальный Институт Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия
2. Международная школа общественного здоровья, Северный Государственный Медицинский Университет, г. Архангельск, Россия
3. Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан
4. Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия

Вторая страница

Вторая страница должна содержать **резюме и ключевые слова на трех языках** (русском, казахском и английском). Резюме

представляет собой краткое, но вместе с тем максимально информативное содержание научной публикации. Объем его должен быть не больше 300 слов. В нем кратко излагаются

предпосылки и цели исследования, основные методы, включая тип исследования, создание выборки и основные аналитические методы, основные результаты с их цифровым выражением и уровнями статистической значимости и основные выводы. Отмечаются новые и важные аспекты исследования. Резюме – единственная часть статьи, которая доступна в электронном формате для широкого круга читателей, поэтому в обязанность авторов входит обеспечение точного соответствия резюме содержанию всей работы. Резюме должно быть структурировано и содержать следующие разделы: «Введение», «Цель исследования», «Методы», «Результаты», «Выводы». Резюме для новых методов исследования или обработки данных, описания отдельных клинических случаев или наблюдений должно побудить читателя обратиться к полному тексту статьи. Редакция оставляет за собой право корректировать перевод. При составлении англоязычной версии резюме с заголовком во избежание недоразумений рекомендуется воспользоваться помощью профессионального переводчика.

Под резюме помещается подзаголовок **«Ключевые слова»**, а после него от 3 до 6 ключевых слов, отражающих проблемы, изучаемые в ходе исследования. Для ключевых слов желательно использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (MeSH, Medical Subject Headings), используемых в Index Medicus (www.pubmed.com).

Введение

В разделе четко формулируются предпосылки проведения исследования: обозначается суть проблемы и ее значимость. Авторы должны ознакомить читателя с изучаемой проблемой, кратко описать, что известно по данной теме, упомянуть работы, проводившиеся другими авторами, обозначить недостатки предыдущих исследований, если таковые имеются, т. е. аргументированно доказать читателю необходимость проведения исследования. Не следует приводить все работы, опубликованные по данной теме, достаточно упомянуть наиболее значимые из них, только те, которые непосредственно относятся к теме. Рекомендуется ссылаться не только на отечественные, но и зарубежные исследования по изучаемой теме.

В конце раздела формулируется цель исследования. Здесь же перечисляются задачи, поставленные для достижения цели. Цель формулируется таким образом, чтобы у читателя имелось полное представление о том, что планируется изучить, у каких лиц и с помощью какого метода. Не следует включать в этот раздел данные, результаты или заключения, которые будут представлены далее в работе.

Методы

Раздел должен включать только те методы, которые предполагалось использовать на стадии планирования проекта согласно оригинальному протоколу исследования. Дополнительные методы, необходимость применения которых возникла в ходе выполнения исследования, должны представляться в разделе «Обсуждение результатов». Раздел должен быть написан настолько подробно, чтобы читатель мог не только самостоятельно оценить методологические плюсы и минусы данного исследования, но при желании и воспроизвести его. В разделе рекомендуется представлять четкое описание следующих моментов (выделение их в отдельные подразделы необязательно): тип исследования; способ отбора участников исследования; методика проведения измерений; способы представления и обработки данных; этические принципы.

1. Тип исследования

В данном подразделе четко обозначается тип проводимого исследования (обзор литературы, наблюдательное, экспериментальное, и т. д.). При проведении наблюдательного исследования следует указать, является ли оно описательным или аналитическим. В аналитических определяется разновидность исследования: поперечное, случай – контроль, когортное, экологическое и т. д. Рекомендуется указывать год и месяц проведения исследования, особенно при изучении признаков, для которых характерна сезонная изменчивость. В литературных обзорах следует четко указать критерии включения и исключения публикаций.

2. Способ отбора участников исследования

В этом подразделе четко указывается, каким образом отбирались пациенты или лабораторные животные для наблюдений и

экспериментов. Обозначаются критерии для включения потенциальных участников в исследование и исключения из него. Рекомендуется указывать генеральную совокупность, из которой производится отбор участников исследования и на которую полученные результаты будут экстраполироваться. При использовании в исследовании такой переменной, как расовая или этническая принадлежность, следует объяснить, как эта переменная оценивалась и какое значение несет использование данной переменной. В наблюдательных исследованиях следует указывать способ создания выборки (простой случайный, стратифицированный, систематический, кластерный, многоступенчатый, и т. д.) и аргументировать включение в исследование именно этого количества участников. В экспериментальных следует указывать на наличие или отсутствие процедуры рандомизации участников исследования. Необходимо представлять описание процедуры рандомизации. Кроме того, следует указывать, проводилась ли процедура маскирования. Приветствуются расчеты минимального необходимого объема выборки для проверки статистических гипотез или ретроспективный расчет статистической мощности для основных расчетов.

3. Методика проведения измерений

Все процедуры измерения тех или иных параметров, сбора данных, проведения лечебных или диагностических вмешательств должны быть описаны настолько детально, чтобы исследование можно было воспроизвести по представленному описанию. При необходимости можно сделать ссылку на детальное описание используемого метода. Если исследователь использует собственную модификацию ранее описанного метода или предлагает новый, то обязательно представляется краткое описание используемой модификации или предлагаемого метода, а также аргумент против использования общепринятых методов. Указываются названия лекарственных средств (как коммерческие, так и международные), химических веществ, дозы и способы введения препарата, применяемого в данном исследовании. Используемые аппараты, инструменты, лекарственные препараты и т. д. сопровождаются ссылкой на производителя.

4. Способы представления и обработки данных

Данный подраздел часто является основной причиной для отказа в публикации работ казахстанских ученых за рубежом. Описывать используемые методы обработки данных необходимо настолько подробно, чтобы читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные результаты. Редакция журнала может в сомнительных случаях запросить у авторов статьи исходные данные для проверки представляемых результатов. В этом подразделе следует дать определение всем статистическим терминам, символам и сокращениям, используемым в работе. Например, M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, m – стандартная ошибка среднего арифметического, Me – медиана, Mo – мода, и т. д. Если в исследовании проверяются статистические гипотезы, то следует указывать принятый авторами критический уровень значимости. Гипотезы должны формулироваться четко и описываться понятным читателю языком.

Редакция журнала не рекомендует полагаться исключительно на использование достигнутого уровня значимости при проверке статистических гипотез, так как величина p не отражает всей полноты информации. Рекомендуется представлять результаты с соответствующими показателями ошибок и неопределенности (доверительные интервалы). При описании статистических методов должны приводиться ссылки на руководства и справочники с обязательным указанием страниц. Помимо статистических процедур для проверки гипотез рекомендуется рассчитывать величину эффекта для наиболее важных сравнений. Рекомендуется представлять не только точечную, но и интервальную оценку изучаемых параметров.

Если в исследовании применяется несколько статистических критериев, следует упомянуть их все и указать, в какой ситуации какой из критериев использовался. Расплывчатое описание статистической обработки данных типа «вариационно-статистическую обработку проводили с помощью общепринятых параметрических и непараметрических методов статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica» является неинформативным и недопустимым. Работы с подобными

формулировками будут сразу же отправляться на доработку без дальнейшего рецензирования, что значительно увеличит время от предоставления рукописи в редакцию до публикации. Применение тех или иных методов обработки данных должно четко аргументироваться. Например, используя параметрические критерии, следует описывать, с помощью каких критериев проводилась процедура проверки распределения. Необходимо указывать, как производилась проверка соблюдения условий применения методов, для которых эти условия необходимы. Каждый из применяемых критериев должен быть обозначен так, чтобы исключить варианты прочтения. Например, если сравнение выборочных средних проводилось с помощью критерия Стьюдента, то следует указывать, какой из критериев Стьюдента (для независимых выборок или для парных наблюдений) использовался в работе. Недостаточно сказать, что применялся корреляционный анализ, надо указать, какой из коэффициентов корреляции рассчитывался. При использовании многомерных методов обработки данных указывается, каким способом отбирались переменные для включения в модели и какие категории использовались в качестве категорий сравнения. Если применяется редко встречающийся метод обработки данных, надо указывать, почему был выбран именно этот метод, представить ссылку на литературный источник и кратко описать используемый метод.

Если для обработки данных применяется пакет статистических программ, следует указывать его название и версию. Сообщать, на каком компьютере производилась обработка данных, ввиду отсутствия практической ценности данной информации, не нужно.

5. Этические принципы

Если в статье содержится описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовала ли эта процедура стандартам этического комитета, несущего ответственность за эту сторону работы, или Хельсинкской декларации 1975 г. и последующим пересмотрам. Недопустимо называть фамилии и инициалы пациентов, номера историй болезни, особенно если статья сопровождается иллюстрациями или фотографиями. При использовании в

исследовании лабораторных животных необходимо указывать вид и количество животных, применявшиеся методы их обезболивания и умерщвления в соответствии с правилами, принятыми в учреждении, рекомендациями национального совета по исследованиям или действующим законодательством.

Результаты

Раздел предназначен только для представления основных результатов исследования. Результаты, полученные в ходе данного исследования, не сравниваются с результатами аналогичных исследований других авторов и не обсуждаются.

Результаты следует представлять в тексте, таблицах и рисунках в логической последовательности исходя из очередности целей и задач исследования. Не рекомендуется дублировать в тексте результаты, представленные в таблицах или на рисунках, и наоборот. Описываются, выделяются и суммируются только важные наблюдения, относящиеся к задачам исследования. Общие характеристики выборки или исследуемых групп следует представлять в таблице с указанием основных изучаемых признаков. Необходимо указывать не только средние величины, но и меры рассеяния или доверительные интервалы для средних величин и долей.

Средние величины не следует приводить точнее, чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными. При описании долей необходимо указывать абсолютное количество наблюдений, особенно при малых выборках. Проценты приводятся с двумя десятичными знаками, только если доля составляет менее 1 %. Если доля составляет от 1 до 10 %, то достаточно одного десятичного знака. Приветствуется использование 95 % доверительных интервалов, как для средних величин, так и для долей.

Достигнутый уровень значимости (p) для каждого из использованных статистических критериев следует представлять с точностью до трех десятичных знаков. Редакция настоятельно рекомендует избегать формулировок типа $p < 0,05$ или $p > 0,05$ (исключение составляет ситуация, когда $p < 0,001$). Вместо формулировок $p < 0,05$; $p > 0,05$ или «различия незначимы» следует указывать абсолютное значение величины p с точностью

до тысячных долей (например, $p = 0,032$). Помимо достигнутого уровня значимости рекомендуется приводить фактические значения критериев и число степеней свободы. Например, критерий хи-квадрат Пирсона при наличии двух степеней свободы представляет собой следующее: $\chi^2 = 29,2$, d. f. = 2, $p < 0,001$. Редакция настоятельно рекомендует избегать употребления термина «достоверность» при проверке статистических гипотез. При обнаружении статистически значимых различий не стоит говорить о том, что «различия достоверны». Корректнее говорить «различия статистически значимы». Всегда следует помнить, что выявление статистически значимых различий еще не означает наличие клинически важных различий, причинно-следственных связей или достоверности результатов.

Мы рекомендуем всем авторам ознакомиться с наиболее часто встречающимися ошибками статистической обработки и представления данных в статье, опубликованной в № 1 «Международного журнала медицинской практики» за 2005 г.

Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц СИ.

Таблицы позволяют кратко и наглядно представить имеющиеся данные во всех необходимых деталях. Суммирование результатов в виде таблиц позволяет существенно уменьшить объем текста. Таблицы нумеруются арабскими цифрами последовательно в порядке их первого упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь заголовки, который позволит читателю понять, какие данные представлены в ней, без прочтения текста статьи. Боковик и графы таблицы также должны быть озаглавлены. Если используются аббревиатуры, то они расшифровываются в подтабличном примечании. Все разъяснения даются там же. Для сносок рекомендуется использовать арабские цифры в верхнем регистре ⁽¹⁾. Таблицы не должны быть громоздкими или включать информацию, не относящуюся к целям и задачам исследования.

Все графики, иллюстрации и фотографии должны быть представлены в электронном виде в расчете на печать в черно-белом цвете. Фотографии должны быть контрастными в формате JPEG. Графики, схемы и рисунки могут быть представлены в форматах Excel или JPEG. Если используются фотографии людей, то эти

люди не должны быть узнаваемы или к таким фотографиям должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Все иллюстрации должны иметь заголовки и быть понятны без обращения к тексту статьи. В подписях под рисунками дается описание всех условных обозначений. Все иллюстрации нумеруются арабскими цифрами последовательно в порядке их упоминания в тексте. При использовании иллюстраций из других источников необходимо привести источник информации. Не рекомендуется представлять более 5 иллюстраций и таблиц в одной статье.

Обсуждение результатов

В статьях, описывающих оригинальные исследования, данный раздел начинается с краткого (не более 2–3 предложений) представления основных результатов исследования. Основными результатами считаются те, что соответствуют целям и задачам исследования. Не стоит акцентировать внимание на побочных результатах только потому, что при проверке статистических гипотез были выявлены статистически значимые различия. Не следует повторять в данном разделе материал, который уже был описан в разделах «Введение» и «Методы». Необходимо выделить новые и важные аспекты исследования и, что не менее важно, попытаться объяснить причины получения именно таких результатов. Следует критически описать имеющиеся недостатки данного исследования, особенно если они способны оказать существенное влияние на полученные результаты или их интерпретацию. Кроме того, следует отметить сильные стороны исследования или чем оно лучше других по данной теме. Обсуждение достоинств и недостатков исследования является важной частью раздела и призвано помочь читателю в интерпретации полученных результатов. Всегда надо помнить, что лучше самому обратить внимание читателя на имеющиеся недостатки исследования (идеальных исследований не бывает), нежели эти недостатки будут отмечены рецензентами или читателями. В разделе описывается, как полученные в ходе данного исследования результаты соотносятся с результатами аналогичных исследований, проводимых другими авторами. Вместо простого упоминания предыдущих исследований

следует пытаться объяснить, почему полученные результаты отличаются или не отличаются от результатов, полученных другими авторами. Обсуждаются возможности применения полученных результатов, а также ограничения в их применении, если таковые имеются. Рекомендуется определить направления для дальнейших исследований, которые логически следуют из результатов данного исследования. Можно сформулировать новые гипотезы, но только когда это оправдано, и четко обозначить, что это только гипотезы. В некоторых случаях в данном разделе могут быть представлены практические рекомендации по использованию результатов исследования на практике.

Выводы необходимо делать исходя из целей исследования, избегая необоснованных заявлений и выводов, которые не следуют из представленных наблюдений или расчетов. Например, не стоит делать выводы об экономической целесообразности применения нового метода лечения пациентов с заболеванием X, если в статье не приводится анализ сравнительной экономической эффективности.

Список литературы

Список литературы должен представлять собой краткое библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с ГОСТ 7.0.5–2008. Библиографические ссылки в тексте даются в квадратных скобках арабскими цифрами в соответствии со списком литературы, в котором цитируемые работы перечисляются в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные). Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Для оригинальных статей количество источников должно быть 20–30, а для обзорных статей не должно превышать 100. Нежелательно ссылаться на резюме докладов, газетные публикации, неопубликованные наблюдения и личные сообщения. Ссылки должны быть сверены авторами рукописи с оригинальными документами.

Примеры:

1. Кисляк О. А., Стародубова А. В. Значение определения артериальной жесткости и центрального давления для оценки сердечно-сосудистого риска и результатов лечения пациентов с артериальной гипертензией // *Consilium*

Medicum. 2009. № 10. URL: http://conmed.ru/magazines/consilium_medicum/3508/3516/?sphrase_id=2236 (дата обращения: 30.08.2013).

2. Мачинская Р. И., Крупская Е. В. Созревание регуляторных структур мозга и организация внимания у детей младшего школьного возраста // *Когнитивные исследования* : сб. науч. трудов. М. : Изд-во Института психологии РАН, 2008. Вып. 2. С. 32–48.

3. Попова О. Н. Характеристика адаптивных реакций внешнего дыхания у молодых лиц трудоспособного возраста, жителей Европейского Севера : автореф. дис. ... д-ра мед.наук. Москва, 2009. 34 с.

4. Поскотинова Л. В. Вегетативная регуляция ритма сердца и эндокринный статус молодежи в условиях Европейского Севера России. Екатеринбург: УрО РАН, 2010. 229 с.

5. Решетник Л. А. Клинико-гигиеническая оценка микроэлементных дисбалансов у детей Прибайкалья : дис. ... д-ра мед. наук. 2000. 362 с.

6. Терещенко Ю. В. Трактровка основных показателей variability ритма сердца // *Материалы межрегиональной конференции «Новые медицинские технологии на службе первичного звена здравоохранения»*, Омск, 10–11 апреля, 2010. С. 3–11.

7. Чащин В. П., Гудков А. Б., Попова О. Н., Одланд И. О., Ковшов А. А. Характеристика основных факторов риска нарушений здоровья населения, проживающего на территориях активного природопользования в Арктике // *Экология человека*. 2014. № 1. С. 3–12.

8. Berner J., Furgal C. Impacts of a Warming Arctic // *Arctic Climate Impact Assessment Scientific Report*. Ch. 15. Cambridge University Press, 2005. P. 863–906.

9. Kudayeva I. V., Masnavieva L. B., Budarina L. A. Metallic mercury effect on the indices of oxidative stress in persons with neurological disorders // *European Journal of Natural History*. 2008. N 3. P. 54–55.

Списки литературы представляются в ДВУХ вариантах:

1. Русскоязычный вместе с зарубежными источниками в соответствии с ГОСТ 7.0.5–2008.

2. В транслитерации буквами латинского алфавита с переводом источников

публикации на английский язык в соответствии с требованиями БД Scopus.

На сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу (вариант BGN или BSI). **Пример транслитерации приведенного выше списка литературы:**

1. Kislyak O. A., Starodubova A. V. The significance of arterial rigidity and central arterial pressure measurement for the evaluation of arterial hypertension patient cardiac risk and treatment results. *Consilium Medicum*. 2009, 10. Available at: http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/3508/3516/?sphrase_id=2236 (accessed 30.08.2013).

2. Machinskaya R. I., Krupskaya E. V. Sozrevanie regulatorynykh struktur mozga i organizatsiya vnimaniya u detei mladshogo shkol'nogo vozrasta [Brain regulatory functions maturing and attention organization in primary schoolchildren]. *Kognitivnye issledovaniya. Sb. nauch. trudov* [Cognitive Research. Digest of Scientific Papers]. Moscow, Institut psikhologii RAN Publ., 2008, iss. 2, pp. 32-48.

3. Popova O. N. *Kharakteristika adaptivnykh reaktsii vneshnego dykhaniya u molodykh lits trudospobnogo vozrasta, zhitelei Evropeiskogo Severa (avtoref. dokt. diss.)* [Characteristics of external respiration adaptive reactions in young able-bodied persons living in European North. Author's Abstract of Doct. Diss.]. Moscow, 2009, 34 p.

4. Poskotinova L.V. *Vegetativnaya regulyaziya ritma serdza i endokrinniye statys*

molodezhy v ysloviyakh Evropeiskogo Severa Rossii [Vegetative regulation of heart rate and endocrine status of young people in conditions of the European North of Russia]. Yekaterinburg, Ural Branch of RAS Publ., 2010, 229 p.

5. Reshetnik L. A. *Kliniko-gigienicheskaya otsenka mikroelementnykh disbalansov u detei Pribaikal'ya (dokt. diss.)* [Clinical-hygienic estimate of trace elements disbalance of children in the Cisbaikalia. Doct. Diss.]. 2000, 362 p.

6. Tereshchenko Yu. V. *Traktovka osnovnykh pokazatelei variabel'nosti ritma serdtsa* [Interpretation of main indices of heart rate variability]. *Materialy mezhtseleynoi konferentsii «Novye meditsinskie tekhnologii na sluzhbe pervichnogo zvena zdravookhraneniya», Omsk, 10-11 aprelya 2010* [Proceedings of Interregional Conference "The New Medical Technology at Initial Stage of Public Care", Omsk, 10-11 April 2010]. Omsk, 2010, pp. 3-11.

7. Chashchin V. P., Gudkov A. B., Popova O. N., Odland J. Ö., Kovshov A. A. Description of Main Health Deterioration Risk Factors for Population Living on Territories of Active Natural Management in the Arctic. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2014, 1, pp. 3-12. [in Russian]

8. Berner J., Furgal C. Impacts of a Warming Arctic. *Arctic Climate Impact Assessment Scientific Report*. Ch. 15. Cambridge University Press, 2005, pp. 863-906.

9. Kudayeva I. V., Masnavieva L. B., Budarina L. A. Metallic mercury effect on the indices of oxidative stress in persons with neurological disorders. *European Journal of Natural History*. 2008, 3, pp. 54-55.

Редакция рекомендует авторам ознакомиться с международными стандартами представления различных типов исследований:

Исследование	Рекомендации	Источник
PKT	CONSORT	www.consort-statement.org www.mediasphera.ru/recom/consort.htm
Изучение диагностических тестов	STARD	www.consort-statement.org/stardstatement.htm http://www.mediasphera.ru/recom/tab1.htm
Мета-анализ PKT	QUOROM	http://www.mediasphera.ru/recom/quorum.htm
Обсервационные исследования	STROBE	www.strobe-statement.org
Мета-анализ обсервационных исследований	MOOSE	www.consort-statement.org/initiatives/moose/moose.pdf

Отклоненные статьи не возвращаются

Информацию о стоимости публикации статей можно узнать в редакции журнала.

Адрес редакции: 071400, г. Семей, ул. Абая, 103. Государственный медицинский университет города Семей, редакция журнала «Наука и Здравоохранение». Телефон редакции (87222) 56-42-09 (вн. №1054), факс: 8(7222) 56-97-55; E-mail: selnura@mail.ru

Мазмұны

Ғылыми зерттеулер методологиясы

А.М. Гржибовский, С. В. Иванов 5-16
Денсаулық сақтаудағы көлденең когорттық зерттеулер

Әдебиеттерге шолу

Г.Б. Бапаева, К. Б. Джаманаева, Т. К. Чувакова, С. Н. Кулбаева 17-28
Мерзіміне жетпеген жүктілікте босанғанға дейінгі мерзімінен ұрық қабығының жарылуы: әдеби шолу

А.А. Аканова 29-36
Паркинсон ауруындағы ПАРК-гендер тобының рөлі

Т.А. Адылханов, А.А. Абильтаева, А.С. Байсалбаева 37-46
Метастазданған сүт безінің заманауи ядролық және сәулелік диагностикасының мүмкіндіктері: әдебиеттерге шолу

А.Ж. Абылгазинова, Т.Х. Рымбаева, М.Р. Мадиева, А.Ж. Байбусинова 47-56
Современные проблемы дисплазии соединительной ткани у детей: литературный обзор

Біртума зерттеулер

М.Р. Мадиева, Н.Ж. Чайжунусова, А.Ж. Саимова, А.Ж. Абылгазинова 57-63
Қазақстан Республикасы Семей аймақта тұратын тұрғындардың хромосомды бұзылыстардың жиынтықты цитогенетикалық зерттеуі

Л.М. Пасиешвили, К.И. Терешкин 64-69
Остеоартрозбен және семіздікпен науқастардағы май тіндерінің гормоналды белсенділігі

И.В. Янишен 70-79
Алмалы-салмалы протездермен ортопедиялық емдеу кезеңдеріндегі шайнау қысымын клиникалық зерттеу

М.А. Сухоруков, Ж.Д. Брыжахина 80-88
Шығыс Қазақстандағы ауыз қуысының және тіс – жақ жүйесі патологиясы мен шылым шегудің өзара байланысы

А.К. Бердалинова, Т.Ж. Умбетов, Ж.Е. Комекбай 89-97
Ағзаның тетраборат натриймен созылмалы интоксикациясы кезіндегі бауырдың морфологиясы

Ж.А. Даулеткалиева, Д. Б. Кулов, Минг Юнг Хо 98-104
Оценка степени ответственности граждан за свое здоровье с позиции лиц трудоспособного возраста и медицинских работников

Н.Қ. Отарбаев, Н.Б. Табынбаев, Қ.П. Ошақбаев, Л.Т. Ұқбенова 105-112
2011-2014 жылдардағы Ұлттық медициналық холдингтің ғылыми қызметіне жасалған анализ: жағдайы, мәселелері мен келешегі

Table Of Contents

Research methodology

A.M. Grjibovski, S.V. Ivanov
Cohort studies in health sciences

Reviews

G.B. Bapayeva, K.B. Dzhamanaeva, T.K. Chuvakova, S.N. Kulbayeva
Preterm premature rupture of membranes: literature review

A.A. Akanova
The role of PARK genes family in Parkinson disease

T.A. Adylhanov, A.A. Abiltaeva, A.S. Baysalbaeva
Possibilities of modern nuclear and radiation diagnosis in metastatic breast cancer: literature review

A.Zh. Abylgazinova, T.H. Rymbaeva, M.R. Madiyeva, A.Zh. Baibusinova
Modern problems of connective tissue dysplasia in children: literature review

Original articles

M.R. Madiyeva, N.Zh. Chaizhunosova, A.Zh. Saimova, A.Zh. Abylgazinova
Comprehensive chromosomal aberration test in the population of Semey region of Kazakhstan

L.M. Pasiyeshvili, K.I. Tereshkin
Hormonally active fat tissue in patients with osteoarthritis and obesity

I.V. Yanishen
Clinical research of chewing pressure on stages of orthopedic treatment by removable dentures

M.A. Sukhorukov, Zh.D. Bryzhakhina
Interaction of smoking and oral pathology and teeth-jaw system diseases in East Kazakhstan area

A.K. Berdalina, T.Zh. Umbetov, Zh.E. Komekбай
Morphology of the in chronic intoxication of the organism with sodium tetraborate

Zh.A. Dauletkaliyeva, D.B. Kulov, Ming Jung Ho
Assessment of the degree of responsibility of citizens for their own health from the perspective of people of working age and health care professionals

N.K. Otarbayev, N.B. Tabynbayev, K.P. Oshakbayev, L.T. Ukbenova
Analysis of scientific activity of the National medical holding in 2011-2014: state, problems and prospects

Государственный медицинский университет города Семей

Редакционно-издательский отдел.

071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.

Подписано в печать 30.06.2015 г.

Формат 60x90/8. Печать цифровая.

Усл. п. л. 15,3.

Тираж 500 экз.