



ISSN 2410 - 4280

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Science & Healthcare

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

Ғылым мен  
Денсаулық Сақтау  
Наука и  
Здравоохранение



2, 2016

Министерство здравоохранения и  
социального развития  
Республики Казахстан

Учредитель:  
Государственный медицинский  
университет города Семей

Основан в 1999 году.

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

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

Включен в Ulrich's Periodicals  
Directory, Global Health, CAB  
Abstracts, Infobase Index,  
Directory of Research Journals  
Indexing, Российский индекс  
научного цитирования (РИНЦ),  
E-library.ru, Cyberleninka.ru

Подписной индекс 74611  
в каталоге «Казпочта»  
Цена свободная

Сайт <http://journal.ssmu.kz>

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

Адрес редакции:

071400, г. Семей

ул. Абая Кунанбаева, 103

контактный телефон:

(7222) 56-42-09 (вн. № 1054)

факс: (7222) 56-97-55

Выпускающий редактор:

Э.Ф. Сапаргалиева

Переводчики:

С.А. Жаукенова,

Н.А. Шумский

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

Отпечатано в типографии

Государственного медицинского

университета города Семей

Подписано в печать: 29.04.2016г.

Формат 60x90/8.

Печать цифровая. Усл.п.л 20,5.

Тираж 500 экз., зак.127

ISSN 2410 - 4280

# НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2, 2016

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**

**Международный редактор:**

доктор медицины, профессор

**А.М. Гржибовский** (Норвегия / Россия)

**Редакционный совет:**

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

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

П. Гупта (Индия), К. Даунинг (Гонконг),

Ж.Ш. Жумадилов (Казахстан), А. Зел (Венгрия),

Т. Икеда (Япония), А. Калиниченко (Россия),

М.К. Кульжанов (Казахстан), И. Лампл (Израиль),

Ч. Ланд (США), В. Лесовой (Украина), Р. Летфуллин (США),

А. Марк (Великобритания), Ю. Месарош (Венгрия),

М. Миттельман (Израиль), К. Пельтцер (Южная Африка),

С. Саймон (США), Я. Слезак (Словакия), Н. Такамура

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

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

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

**Редакционная коллегия:**

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

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

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

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

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

Н.К. Шаймарданов (Семей)

The ministry of healthcare  
and social development  
of the Republic of Kazakhstan  
**Publisher:**  
Semey State Medical University  
Established in 1999

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

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

The journal is indexed in Ulrich's Periodicals Directory, Global Health, CAB Abstracts, Infobase Index, Directory of Research Journals Indexing Russian Science Citation Index, Scientific electronic library E-library.ru, Cyberleninka.ru

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

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

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

**Address of editor office and publisher:**

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

**Publishing editor:**  
E.F. Sapargaliyeva

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

Reprint of text without journal permission is forbidden.

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

Printed by printing office of Semey State medical university

**Signed in press** on 29 April, 2016

Format 60x90/8, 20,5,. Digital printing.  
Circulation 500 copies, ord. 126

ISSN 2410 - 4280

# SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

**2, 2016**

«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**

**International editor:**

MD, MPhil, Dr.med., professor

**A.M. Grijibovski** (Norway / Russia)

**Editorial board:**

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

**Editorial staff:**

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

Қазақстан Республикасы  
денсаулық сақтау және  
әлеуметтік даму министрлігі

Құрылтайшы:  
Семей қаласының Мемлекеттік  
медицина университеті  
1999 негізі салынды

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

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

Ulrich's Periodicals Directory,  
Global Health, CAB Abstracts,  
Infobase Index, Directory of  
Research Journals Indexing,  
Ғылыми дәйектеу Ресейлік  
индекс (РИНЦ), E-library.ru. -  
Ғылыми электронды кітапханаға,  
Cyberleninka.ru енгізілді.

Каталогтағы жазылу индексі  
«Казпочта» 74611

Бағасы еркін

Сайт <http://journal.ssmu.kz>

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

Баспаның және баспагердің  
мекен-жайы:

071400, Семей қаласы,

Абай көш., 103.

тел. (87222) 56-42-09 (ішкі 1054);

факс: (7222) 56-97-55

Баспа редакторы:

Э.Ф. Сапарғалиева

Аудармашылар:

С.А. Жауқенова,

Н.А. Шумский

Журналдың рұқсатынсыз мәтіндерді  
қайта басуға тиым салынады.

Материалдарды дәйектеу кезінде  
журналға сілтеме жасау міндетті.

Семей қаласының Мемлекеттік

медицина университетінің

баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 29.04.2016.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 20,5

Таралуы 500 дана. Зак.127

ISSN 2410 - 4280

# ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ

РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ  
ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

2, 2016

«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**

**Халықаралық редакторы:**

MD, MPhil, Dr.med, профессор

**А.М. Гржибовский** (Норвегия / Ресей)

**Редакциялық кеңес:**

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

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

П. Гупта (Үндістан), К. Даунинг (Гонконг),

Ж. Ш. Жумадилов (Қазақстан), А. Зел (Венгрия),

Т. Икеда (Жапония), А. 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), Н.Ж. Чайжунусова (Қазақстан),

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

**Редакциялық алқа:**

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

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

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

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

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

Н.К. Шаймарданов (Семей)

## Содержание

**Методология научных исследований**

Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. 5-28

Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS:

параметрические и непараметрические критерии

Мусина А.З., Сейтмаганбетова Н.А., Жамалиева Л.М., 29-46

Смагулова Г.А., Гржибовский А.М.

Индикаторы оценки рациональности лекарственной терапии

**Оригинальные исследования**

Inoue K., Chaizhunusova N., Hoshi M., Noso Y., 47-55

Takeichi N., Ospanova N., Moldagaliev T., Sarsembina Zh., Kalieva A., Jamedinova U., Chegedekova Sh., Sharapiyeva A., Bitebayeva D., Rakhypbekov T.K.

Guidelines on suicide prevention measures for South Korea and Japan based on recent suicide trends: The need to utilize this approach to devise future suicide prevention measures for the rest of Asia and the rest of the world

Карпенко А.А., Дюсупов А.З., Дюсупов А.А., 56-69

Масалимов Е.О., Буланов Б.С., Адылханов Ф.Т., Сабитов Е.Т., Иманбаев М.Н.

Профилактика ишемических осложнений со стороны сердца и головного мозга при открытом протезировании инфраренальной аневризмы брюшной аорты

Хасанова Д.Р., Данилова Т.В. 70-83

Эпилепсия при острой и хронической церебральной ишемии

Фишман Б.Б., Артамонова В.Г., Хайбуллин Т.Н., 84-92

Мякишева С.Н.

Особенности иммунных механизмов у рабочих при их контакте с пылью муллита

Фишман Б.Б., Хайбуллин Т.Н., Мякишева С.Н. 93-105

Особенности генетического полиморфизма генных локусов и морфофизиологических признаков при пылевой болезни легких

Балмагамбетова А. Д., Журабекова Г.А., 106-117

Маккиарелли Г., Пальмерини М.Г., Ноттола С.А.

Морфологическая характеристика гранулезных клеток яичников мышей при воздействии линдана

Пак Л.А. 118-128

Опыт коррекции нарушений функции сосудистого эндотелия и системы гемостаза у больных раком прямой кишки

Кайыржанова Н.Б., Мысаев А.О., Тлеубаев К.А., 129-138

Ахметова А.К.

Распространенность аномалий рефракции у студентов первого курса Государственного медицинского университета города Семей

Танжарык А.К., Мысаев А.О., Жанатбекова А.К., 139-149

Абдыгалиева К.М., Амангельды Н., Алдынгуров Д.К.

Приверженность здоровому образу жизни учащихся средних школ и колледжей

Баймаганбет Ж.Р., Алдынгуров Д.К., Бекбосынов А.Ж., 150-161

Кусаинов А.А., Темирганов М.Е., Куаныш Ж.А.

Сравнительный анализ распределения рабочего времени у сотрудников отделений хирургического профиля при использовании медицинской информационной системы

## Table Of Contents

**Research methodology**

Grijbovski A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A.

Analysis of quantitative data in two independent groups using Statistica and SPSS software: parametric and non-parametric tests

Mussina A.Z., Seitmaganbetova N.A., Zhamalieva L.M.,

Smagulova G.A., Grijbovski A.M.

Indicators of rational drug use

**Original articles**

Inoue K., Chaizhunusova N., Hoshi M., Noso Y.,

Takeichi N., Ospanova N., Moldagaliev T.,

Sarsembina Zh., Kalieva A., Jamedinova U.,

Chegedekova Sh., Sharapiyeva A., Bitebayeva D.,

Rakhypbekov T.K.

Guidelines on suicide prevention measures for South Korea and Japan based on recent suicide trends: The need to utilize this approach to devise future suicide prevention measures for the rest of Asia and the rest of the world

Karpenko A.A., Dyussupov A.Z., Dyussupov A.A.,

Massalimov Y.O., Bulanov B.S., Adylkhanov F.T.,

Sabitov Y.T., Imanbayev M.N.

Prophylaxis of cerebral and cardiac complications at open surgical repair of infrarenal abdominal aortic aneurism

Khasanova D.R., Danilova T.V.

Epilepsy in patients with acute and chronic cerebral ischemia

Fishman B.B., Artamonova V.G., Khaibullin T.N.,

Myakishva S.N.

Features of the immune mechanisms of the workers in their contact with the dust of mullite

Fishman B.B., Khaibullin T.N., Myakishva S.N.

The features genetic polymorphism of gene loci and morpho-physiological traits in dust pulmonary disease

Balmagambetova A.D., Zhurabekova G.A.,

Macchiarelli G., Palmerini M.G., Nottola S.A.

Morphological characteristics of granulosa cells of mice ovarian under lindane exposure

Pak L.A.

The experience of correction of vascular endothelial function and hemostasis in patients with rectal cancer

Kaiyrzhanova N.B., Myssaev A.O., Tleubaev K.A.,

Akhmetova A.K.

The prevalence of refractive errors among the first-year students of Semey State Medical University

Tanzharyk A.K., Myssaev A.O., Zhanatbekova A.K.,

Abdygalieva K.M., Amangeldy N., Aldyngurov D.K.

Commitment to healthy lifestyles of high school and college students

Baymaganbet Zh.R., Aldyngurov D.K., Bekbosynov A.Zh.,

Kussainov A.A., Temirzhanov M.E., Kuanysh Zh.A.

The comparative analysis of distribution of working hours at the staff of the surgical department using medical information system

Получена: 3 марта 2015 / Принята: 15 марта 2016 / Опубликовано online: 6 мая 2016

УДК 614.2 + 303.4

## **СРАВНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ДАННЫХ ДВУХ НЕЗАВИСИМЫХ ВЫБОРОК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ STATISTICA И SPSS: ПАРАМЕТРИЧЕСКИЕ И НЕПАРАМЕТРИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ**

**Андрей М. Гржибовский**<sup>1-4</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>,

**Сергей В. Иванов**<sup>5</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-0254-3941>

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

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

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

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

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

<sup>5</sup> Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия.

### **Резюме:**

В настоящей работе представлены общие сведения об использовании параметрического непарного критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни для сравнения количественных признаков в независимых выборках. Описан алгоритм расчета критериев с использованием программного обеспечения Statistica 10 и SPSS 20, а также представлена интерпретация результатов расчетов. Настоящая статья призвана дать общие сведения об использовании критериев Стьюдента и Манна-Уитни, и не заменяет прочтения специализированной литературы по статистике и клинической эпидемиологии.

**Ключевые слова:** *Statistica, SPSS, критерии Стьюдента, критерий Манна-Уитни, независимые группы.*

### **Summary**

## **ANALYSIS OF QUANTITATIVE DATA IN TWO INDEPENDENT SAMPLES USING STATISTICA AND SPSS SOFTWARE: PARAMETRIC AND NON-PARAMETRIC TESTS**

**Andrej M. Grjibovski**<sup>1-4</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>,

**Sergej V. Ivanov**<sup>5</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-0254-3941>

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

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

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

<sup>3</sup>North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

<sup>4</sup>International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan;

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

This is the second paper of the series of articles where we present basic principles of statistical data analysis using Statistica and SPSS software for beginners. Step-by-step algorithms for Student's unpaired t-test and Mann-Whitney test for independent samples are presented. The main aim of this

paper is to provide basic knowledge on how to compare continuous variables in two independent samples with practical examples using commonly used software. The article complements, but does not substitute specialized literature on biostatistics and clinical epidemiology.

**Keywords:** Statistica, SPSS, t-test, Mann-Whitney test, independent samples.

Түйіндеме

## **STATISTICA И SPSS БАҒДАРЛАМАЛЫҚ ҚАМТАМАСЫЗ ЕТУДІ ҚОЛДАНУМЕН ЕКІ ТӘУЕЛСІЗ ІРІКТЕМЕЛЕРДІҢ САНДЫҚ МӘЛІМЕТТЕРІН САЛЫСТЫРУ: ПАРАМЕТРЛІК ЖӘНЕ ПАРАМЕТРЛІК ЕМЕС КРИТЕРИЛЕР**

**Андрей М. Гржибовский**<sup>1-4</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>,

**Сергей В. Иванов**<sup>5</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-0254-3941>

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

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

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

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

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

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

Осы жұмыста тәуелсіз іріктемелердің сандық белгілерін салыстыру үшін Стьюдент параметрлік қосарлы емес критерилерін және Манна-Уитни параметрлік емес критерилерін қолдану туралы жалпы мәліметтер берілген. Statistica 10 және SPSS 20 бағдарламалық қамтамасыз етуді пайдаланумен критерилер мәліметтері есебінің алгоритмі суреттелген және есептер нәтижелерінің интерпретациясы берілген. Осы мақала Стьюдент және Манна-Уитни критерилерін қолдану туралы жалпы мәліметтер беруге талап етілген және статистика және клиникалық эпидемиология бойынша мамандандырылған әдебиетті оқудың орнын баспайды.

**Негізгі сөздер:** Statistica, SPSS, Стьюдент критерилері, Манна-Уитни критеріі, тәуелсіз топтар.

### **Библиографическая ссылка:**

Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии // Наука и Здоровоохранение. 2016. №2. С. 5-28.

Grijbovski A. M., Ivanov S. V., Gorbatova M. A. Analysis of quantitative data in two independent samples using Statistica and SPSS software: parametric and non-parametric tests. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 2, pp. 5-28.

Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Statistica и SPSS бағдарламалық қамтамасыз етуді қолданумен екі тәуелсіз іріктемелердің сандық мәліметтерін салыстыру: параметрлік және параметрлік емес критерилер // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №2. Б. 5-28.

Настоящая статья продолжает серию публикаций [11], посвященных статистическому анализу данных биомедицинских исследований. Цель данной серии статей – формирование у начинающего исследователя

базисных представлений о статистическом анализе данных, приобретение читателем практического опыта использования современного статистического программного обеспечения и предупреждение типичных

ошибок, возникающих в процессе статистической обработки данных.

Для более полного понимания представленного материала, авторы настоящей статьи настоятельно рекомендуют читателю предварительно ознакомиться с литературой по эпидемиологии [25, 16, 29]. Практические аспекты организации и анализа результатов различных типов научных исследований в здравоохранении (одномоментных, когортных, экологических, экспериментальных исследований и «случай-контроль») представлены в серии статей, опубликованной в журнале «Наука и Здравоохранение» в 2015 году [8, 9, 10, 12, 13].

Вопросы корректной статистической обработки данных исследований в здравоохранении актуальны не только в Казахстане, но и в странах СНГ, Европы и США, и высокое качество статистического анализа является обязательным условием востребованности научных результатов и транспарентности научных достижений отдельных исследователей и исследовательских коллективов в международном научном сообществе [20, 1].

Настоящая статья посвящена вопросу сравнения количественных данных двух независимых групп с использованием программного обеспечения Statistica 10 и SPSS 20.

Любое хорошо организованное научное исследование имеет определенный план, и еще на этапе планирования формулируется исследовательская гипотеза. Примерами исследовательских гипотез служат утверждения «препарат А эффективнее препарата В», «в городе С заболеваемость туберкулезом выше, чем в городе D», «курение повышает риск развития артериальной гипертензии» и т.п. Целью любого исследования является проверка данной гипотезы, и в результате сбора и обработки исследовательских данных гипотеза будет либо принята, либо отклонена.

Ключевую роль в проверке исследовательской гипотезы играет статистический анализ данных. На этапе статистической обработки также формулируются 2 гипотезы – нулевая ( $H_0$ ) и

альтернативная ( $H_1$ ) [4, 24, 28]. Нулевая статистическая гипотеза предполагает, что различия между сравниваемыми группами отсутствуют. Альтернативная статистическая гипотеза, напротив, предполагает, что сравниваемые группы различаются.

Для принятия решения об отклонении нулевой гипотезы ориентируются на уровень статистической значимости ( $p$ ). Общепринятым в биомедицинских исследованиях критическим уровнем значимости является значение 0,05. Если  $p < 0,05$ , это говорит о том, что вероятность нахождения различий там, где их фактически нет, составляет не более 5%, и в этом случае нулевая гипотеза отклоняется и принимается альтернативная гипотеза. Если  $p > 0,05$ , то принимается нулевая гипотеза, которая говорит о том, что сравниваемые группы не отличаются друг от друга. В ряде случаев за критический уровень значимости принимают значение 0,01 или 0,001, которые допускают вероятность зафиксировать различия там, где их нет, не превышающую 1% и 0,1% соответственно.

Для проверки статистических гипотез используются параметрические и непараметрические критерии.

Параметрические критерии оперируют понятиями нормального (гауссовского) распределения – средним арифметическим значением и стандартным отклонением. Нормальное распределение имеет симметричную колоколообразную форму и может быть описана с помощью среднего арифметического значения, стандартного отклонения, либо доверительных интервалов [7, 24, 6]. Именно по этой причине, прежде чем использовать параметрические методы статистики, исследователь должен убедиться в том, что распределение имеющихся в его распоряжении данных не отличается от нормального (способы проверки распределения подробно описаны в предыдущем выпуске журнала «Наука и Здравоохранение» и включают в себя построение гистограммы распределения, квантильной диаграммы, расчет критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова).

Параметрическим критерием для сравнения двух независимых групп является



критерий Стьюдента. В данной статье будет рассмотрен его наиболее широко используемый вариант – непарный критерий Стьюдента для сравнения двух независимых групп. Также существует одновыборочный критерий Стьюдента, который используется для сравнения количественного признака, характеризующего группу наблюдения, с определенным количественным значением [27], и парный критерий Стьюдента, использующийся для сравнения парных групп (например, в исследованиях «до-после») который будет рассмотрен в последующих выпусках.

Для того, чтобы использовать непарный критерий Стьюдента, необходимо соблюдение следующих условий [6, 26]:

1. Количественный тип данных (желательно, чтобы данные были непрерывными, а не дискретными).
2. Наличие не более чем двух выборок.
3. Выборки должны быть независимыми друг от друга (например, нельзя использовать непарный критерий Стьюдента для сравнения «до-после»).
4. Нормальное распределение изучаемого признака в популяции, из которой взяты выборки (как правило, сведения о распределении признака в популяции отсутствуют, и поэтому распределение оценивают в каждой из сравниваемых групп по-отдельности).
5. Равенство дисперсий изучаемого признака в популяциях, из которых взяты

выборки (дисперсии также оцениваются в каждой из сравниваемых групп по-отдельности). Современное программное обеспечение позволяет рассчитывать значение критерия Стьюдента и уровень статистической значимости, даже если дисперсии не равны.

Рассчитывается критерий Стьюдента по формуле:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{(S_1^2/n_1 + S_2^2/n_1)}}$$

где  $M_1$  и  $M_2$  – средние арифметические значения количественного признака группы 1 и группы 2;

$S_1$  и  $S_2$  – стандартные отклонения признака для группы 1 и группы 2;

$n_1$  и  $n_2$  – количество наблюдений в группе 1 и в группе 2 соответственно.

Расчет среднего арифметического значения для каждой из выборок производится по формуле:

$$M = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_i}{n}$$

где  $X_1 \dots X_i$  – значения количественного признака в группе, для которой рассчитывается стандартное отклонение,  $n$  – количество наблюдений в данной группе.

Расчет значения стандартного отклонения для каждой из групп производится по формуле:

$$S = \sqrt{\left( \frac{(X_1 - M)^2 + (X_2 - M)^2 + (X_3 - M)^2 + \dots + (X_i - M)^2}{n} \right)}$$

После расчета значения критерия Стьюдента также потребуется рассчитать количество степеней свободы:

$$df = (n_1 - 1) + (n_2 - 1)$$

Далее используется таблица  $t$ -распределения, в которой, с учетом количества степеней свободы, сравниваются эмпирическое и критическое значение  $t$ : если эмпирическое значение превышает критическое для заданного уровня значимости (0,05, 0,01 или 0,001), то нулевая гипотеза

отклоняется и принимается альтернативная гипотеза, согласно которой сравниваемые группы различаются. Таблицы значений  $t$  для различных уровней статистической значимости приведены во многих руководствах по статистике, например, в [23, 4, 17].

Для наглядного представления о ручном методе расчета критерия Стьюдента приведем гипотетический пример.

Допустим, сравниваются две схемы лечения (базисная и новая), и конечной точкой, по которой судят об эффективности

одной или другой схемы терапии, является срок госпитализации. Пациенты были рандомизированы на две группы, из которых группа 1 (n = 23) получала базисную терапию,

а группа 2 (n = 24) – новую схему терапии. Сведения о сроках госпитализации пациентов обеих групп представлены в таблице 1.

Таблица 1.

**Сроки госпитализации пациентов, получавших базисную и новую схему терапии.**

Группа 1 (базисная терапия)				Группа 2 (новая схема терапии)			
№ пациента	Срок лечения, дней	№ пациента	Срок лечения, дней	№ пациента	Срок лечения, дней	№ пациента	Срок лечения, дней
1	8	13	10	1	4	13	7
2	6	14	8	2	6	14	7
3	5	15	7	3	3	15	7
4	6	16	8	4	5	16	8
5	7	17	9	5	5	17	7
6	6	18	9	6	5	18	9
7	7	19	11	7	6	19	9
8	7	20	9	8	6	20	8
9	10	21	9	9	5	21	8
10	5	22	9	10	6	22	8
11	8	23	11	11	7	23	10
12	10	-	-	12	7	24	9

На основании имеющихся данных по вышеприведенным формулам рассчитываем среднее арифметическое значение для каждой из групп:  $M_1 = 8,04$  дня,  $M_2 = 6,75$  дня (разница средних значений составляет 1,29 дня).

Далее рассчитываем значение стандартного отклонения для каждой из групп:  $S_1 = 1,77$  дня,  $S_2 = 1,72$  дня.

Подставляем полученные значения в формулу расчета критерия Стьюдента:

$$t = \frac{8,04 - 6,75}{\sqrt{(1,77^2/23 + 1,72^2/24)}} \approx 2,53$$

Количество степеней свободы:

$$df = (23 - 1) + (24 - 1) = 45.$$

Согласно табличным данным [23, 4, 17], для критического уровня статистической значимости, равного 0,05, и количества степеней свободы, равного 45, критическое

значение t составляет 2,014, ниже значения t, полученного в результате расчетов, поэтому нулевая гипотеза отвергается и принимается альтернативная гипотеза: длительность госпитализации пациентов группы 2, получающих новую схему терапии в среднем на 1,29 дня меньше, чем у пациентов группы 1, получающих базисную терапию ( $t = 2,53$ ,  $df = 45$ ,  $p < 0,05$ ).

Отметим, что в данном примере соблюдены все требования, необходимые для использования критерия Стьюдента: анализируются количественные данные, сравниваются две независимые выборки (независимость наблюдений определена тем, что пациенты получали либо базисную, либо альтернативную терапию), признаки имеют распределение, близкое к нормальному (о способах проверки типа распределения будет сказано ниже) и дисперсии сравниваемого признака близки друг к другу по значению (так как близки значения стандартных отклонений в сравниваемых выборках, а дисперсия

является квадратом стандартного отклонения).

Если полученные в результате исследования данные не соответствуют, необходимым условиям применения критерия Стьюдента, для сравнения двух несвязанных выборок следует использовать методы непараметрической статистики, которые не требуют наличия нормального распределения данных. Непараметрические методы не используют параметры распределения, а осуществляют ранжирование абсолютных значений признака, что позволяет нивелировать эффект выскакивающих величин («выбросов») и скошенности распределения.

Конечно, методы непараметрической статистики могут быть использованы и при наличии нормального распределения количественного признака, но в таком случае они будут иметь меньшую мощность по сравнению с параметрическими методами, то есть могут не уловить имеющиеся различия между группами там, где различия фактически присутствуют.

Для сравнения двух независимых выборок из непараметрических методов наиболее часто используется критерий Манна-Уитни. Помимо данного критерия, для сравнения несвязанных выборок могут быть использованы и другие непараметрические критерии – непарный критерий Вилкоксона, критерий Колмогорова-Смирнова, критерий знаков и другие критерии, описанные в литературе по статистике [26, 5, 4, 19].

Критерий Манна-Уитни, как и критерий Стьюдента, имеет свои особенности применения:

1. Количественный или порядковый тип анализируемых данных.
2. Выборки должны быть независимыми друг от друга.
3. Не требуется нормальное распределение данных.

Алгоритм расчета критерия Манна-Уитни:

1. Значения переменных обеих групп объединяются в единый вариационный ряд и ранжируются в порядке возрастания или убывания.

2. Абсолютные значения переменных заменяются рангами. В случае, если несколько значений равны между собой, им присваивается средний ранг из тех, которые они получили бы, если бы не были равны (пример приведен ниже).

3. Сумма рангов подсчитывается отдельно для каждой группы.

4. Значение критерия Манна-Уитни рассчитывается по формуле:

$$U = n_1 \times n_2 + \frac{n_x \times (n_x + 1)}{2} - T_x$$

где

$n_1$  и  $n_2$  – количество наблюдений в сравниваемых группах,

$T_x$  – большая из двух ранговых сумм,

$n_x$  – количество наблюдений в группе, имеющей большую из двух ранговых сумм.

5. По специальным таблицам, представленным в руководствах по статистике [23, 4, 17], определяется критическое значение  $U$  для определенных значений  $n_1$  и  $n_2$  и критического уровня  $p$ . Если рассчитанное значение  $U$  меньше или равно критическому, то нулевая статистическая гипотеза отвергается и принимается альтернативная гипотеза, свидетельствующая о существовании различий между группами.

Для наглядного представления о ручном методе расчета критерия Манна-Уитни приведем еще один пример, в котором будут представлены результаты гипотетического плацебо-контролируемого исследования, направленного на оценку эффективности препарата для снижения артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией I степени. Пациенты группы 1 ( $n = 7$ ) получали исследуемый препарат, а пациенты группы 2 ( $n = 9$ ) – плацебо. Эффективность препарата оценивалась на основании динамики значения систолического артериального давления (САД) после курса терапии препаратом/плацебо.

Исходные и ранжированные данные о динамике САД пациентов группы 1 и группы 2 представлены в Таблице 2.

Таблица 2.

**Исходные и ранжированные значения динамики уровня САД пациентов с артериальной гипертензией I степени.**

Исходные данные																
Группа	Группа 1 (препарат)							Группа 2 (плацебо)								
№ пациента	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Динамика САД, мм рт. ст	-7	-8	-11	-15	0	-21	-17	-5	-8	-14	-3	-6	-3	+5	-16	-9
Ранжированные данные																
Динамика САД, мм рт. ст	-21	-17	-16	-15	-14	-11	-9	-8	-8	-7	-6	-5	-3	-3	0	+5
Ранг	1	2	3	4	5	6	7	8,5	8,5	10	11	12	13	14	15	16
Группа	1	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	2	2	2	1	2

Следует заметить, что если бы исследуемый препарат снижал САД пациентов заведомо сильнее, чем плацебо, то все значения, соответствующие группе 1, расположились бы в левой части строки «Ранг», в соответствующие группе 2 – в правой части, но подобного распределения рангов фактически не наблюдается. Расчет критерия Манна-Уитни позволяет оценить вероятность того, что распределение рангов случайно, или они расположены определенным образом, что является следствием действия определенного фактора (в данном случае – исследуемого препарата).

На основании таблицы 1 рассчитывается сумма рангов для каждой из групп: для группы 1 – 46,5, для группы 2 – 89,5. В группе 2 ранговая сумма оказалась больше, поэтому используем ее для расчета значения критерия Манна-Уитни:

$$U = 7 \times 9 + \frac{9 \times (9 + 1)}{2} - 89,5 = 18,5$$

Критическое значение U для  $n_1 = 7$  и  $n_2 = 9$  составляет 12 [23, 4, 17]. Рассчитанное значение U превышает критическое, следовательно, принимается нулевая гипотеза, свидетельствующая об отсутствии различий между группами ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, возвращаясь к особенностям использования параметрических и непараметрических критериев, можно выделить три этапа

проведения сравнения двух независимых групп:

1. Убеждаемся в том, что анализируемые данные являются количественными, а группы – независимыми.

2. Оцениваем распределение переменной в обеих группах: если оно близко к нормальному распределению, то следует использовать параметрические методы, если нет – методы непараметрической статистики.

3. Используем параметрический критерий, если в обеих группах близко к нормальному, или непараметрический критерий, если распределение переменной отличается от нормального.

Возможна ситуация, когда распределение данных похоже на нормальное, но скошено (пик колоколообразного распределения смещен влево относительно центра гистограммы при правосторонней асимметрии или вправо при левосторонней асимметрии). В таком случае возможно проведение трансформации данных таким образом, чтобы распределение стало похожим на нормальное, чтобы обеспечить возможность использования методов параметрической статистики, обладающих большей мощностью по сравнению с непараметрическими методами. При правосторонней асимметрии извлекают квадратный корень из значений признака, проводят логарифмическое преобразование с использованием натурального или десятичного логарифма, или осуществляют гармоническое преобразование по формуле

$x' = -1/x$ . При левосторонней симметрии данные возводят во вторую или третью степень [7]. Подбор того или иного способа «нормализации» распределения, как правило, проводят эмпирически. При этом следует учитывать, что преобразование данных должно быть произведено одним и тем же способом одновременно в обеих группах.

Также возможны ситуации, когда для сравнения данных используются методы непараметрической статистики, а для их представления требуется использовать параметры нормального распределения, хотя фактическое распределение отличается от нормального. В качестве примера подобной ситуации можно привести результаты исследования, посвященного проблеме кариеса у детей и подростков Северо-Западного региона России, опубликованные в 2011-2012 гг. [31, 32, 33]. В результатах исследования представлены значения индекса КПУ («кариес-пломбы-удаленные»). Данный индекс используется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для оценки интенсивности кариозного поражения зубов у различных контингентов населения. Для представления описательной статистики индекса КПУ для различных категорий детского и подросткового населения в публикациях было использовано среднее арифметическое значение и его 95% доверительный интервал, а для статистического сравнения различных категорий детского и подросткового населения – непараметрический критерий Манна-Уитни. В данном случае использование непараметрического критерия обусловлено обнаруженным отличием фактического распределения значений индекса КПУ от нормального, а представление данных в виде среднего арифметического значения продиктовано требованиями ВОЗ описывать индекс КПУ как признак, имеющий нормальное распределение. Подобное требование имеет важное практическое значение, так как проведение сравнительной оценки состояния общественного здоровья в различных странах требует использования единых статистических подходов, а показатели нормального распределения в данном случае являются наиболее предпочтительными.

Для приобретения читателем практических навыков проведения статистического сравнения двух независимых выборок количественных переменных, в качестве практического примера будет рассмотрен фрагмент данных, которые были собраны в процессе крупного исследования, направленного на изучение метаболического синдрома и его детерминант в условиях неблагоприятной социально-экологической ситуации в Южном Казахстане [15, 18, 14, 22]. В ходе данного исследования получены значения индекса массы тела (ИМТ) и уровня холестерина крови (непрерывные количественные признаки) 68 мужчин и 230 женщин (всего 298 пациентов).

В практическом разделе настоящей публикации будет проведено сравнение значений ИМТ и уровня холестерина крови у включенных в исследование мужчин и женщин (независимые группы) с использованием программного обеспечения Statistica 10 [21, 2] и SPSS 20 [3]. Данные пакеты статистических программ являются инструментами анализа данных, удобных в использовании начинающими исследователями, не требуют специального образования и приобрели заслуженную популярность среди исследователей стран СНГ, работающих в области медицины. Демо-версии программ Statistica и SPSS можно загрузить с официальных сайтов разработчиков ([www.stastsoft.com](http://www.stastsoft.com) и [www.ibm.com](http://www.ibm.com) соответственно).

Следует отметить, что представленные ниже алгоритмы действий являются только инструментом анализа данных, так как корректная интерпретация полученных результатов требует наличия базисных знаний в области биомедицинской статистики, которые могут быть получены только путем изучения специализированной литературы [4, 30, 18, 17, 28].

#### **Сравнение 2-х независимых групп с использованием программы Statistica 10.**

Для начала работы необходимо открыть файл 2\_BMI\_chol\_STAT.sta, который следует загрузить с сайта журнала «Наука и Здравоохранение». В данном файле представлены следующие вариационные ряды:

1. Пол пациента (переменная «Gender»): значение «1» соответствует мужчинам, значение «2» – женщинам (переменная является номинальной дихотомической).

2. ИМТ пациентов (переменная «BMI»): непрерывная количественная переменная.

3. Уровень холестерина крови (переменная «Cholesterol»): непрерывная количественная переменная.

Задача статистического анализа данных – выяснить, различаются ли включенные в исследование мужчины и женщины по значению ИМТ и уровню холестерина. Таким образом, сравниваемыми переменными являются ИМТ и уровень холестерина, а пол является группирующей дихотомической переменной.

На первом этапе обработки данных следует выбрать метод статистического анализа, и для этого необходимо определить тип распределения (алгоритм проверки типа распределения подробно описан в предыдущей статье настоящей серии [11]).

Краткое описание действий:

1. Вход в раздел описательной статистики.

Выбираем меню «Statistics» и входим в раздел «Basic Statistics/Tables», в появившемся окне выбираем раздел «Descriptive Statistics» и подтверждаем выбор нажатием на кнопку «OK».

2. Выбор вариационных рядов для анализа.

В окне «Descriptive Statistics» нажимаем на кнопку «Variables» (в левом верхнем углу окна), после чего наводим мышь на название вариационного ряда «BMI», выделяем его нажатием на левую кнопку мыши, затем наводим мышь на «Cholesterol», и, удерживая на клавиатуре кнопку «Ctrl», снова нажимаем на левую кнопку мыши, после чего подтверждаем выбор вариационных рядов нажатием на кнопку «OK».

3. Настройка расчета статистических критериев для проверки распределения на «нормальность».

В окне «Descriptive Statistics» нажимаем на вкладку «Normality» и проставляем галочки напротив позиций, соответствующих расчету значений критериев Колмогорова-Смирнова (Kolmogorov-Smirnov & Lilliefors test for normality) и Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's W test).

4. Настройка параметров вывода показателей описательной статистики.

Нажимаем на вкладку «Advanced» и проставляем галочки, соответствующие выводу показателей описательной статистики: среднего арифметического значения (Mean), медианы (Median), стандартного отклонения (Standard Deviation), степени асимметрии (Skewness) и эксцесса (островершинности) распределения (Kurtosis), верхнего и нижнего квартилей (Lower & upper quartiles).

5. Настройка вывода вышеперечисленных статистических критериев, графиков и показателей описательной статистики для группы мужчин и женщин по-отдельности.

В окне «Descriptive Statistics» нажимаем на кнопку «By Group», в появившемся окне нажимаем на кнопку «Grouping Variable(s)», выбираем вариационный ряд «Gender» и подтверждаем выбор нажатием на кнопку «OK». Далее в окне «By Group» отмечаем галочкой единственную позицию «Enabled», с остальных позиций галочки убираем, после чего нажимаем на кнопку «OK».

6. Запуск анализа данных.

Возвращаемся на вкладку «Advanced» и нажимаем на кнопку «G1», которая запускает анализ распределения и вывод показателей описательной статистики для переменных «BMI» и «Cholesterol» по-отдельности для мужчин и женщин.

Если все действия были выполнены, верно, то программа представит результаты, которые можно просматривать, переключаясь между окнами с помощью дерева каталогов (рисунок 1). Например, наведение курсора на раздел «Summary: BMI» в каталоге «Gender=2» откроет окно вывода результатов для переменной «BMI» в группе женщин.

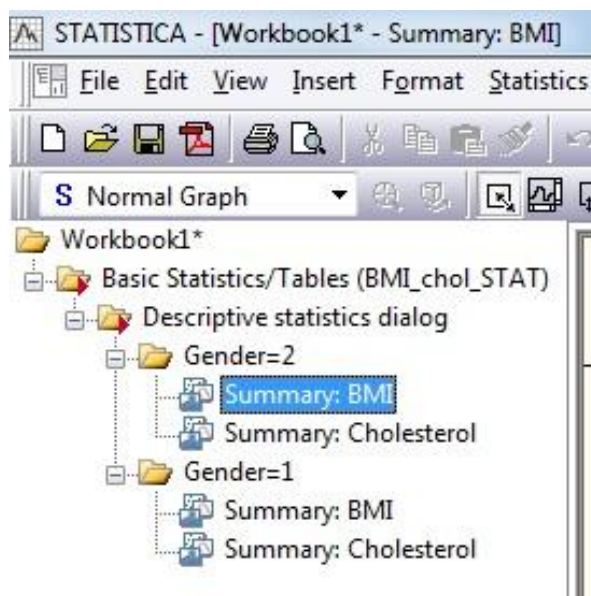


Рис. 1. Дерево каталогов программы Statistica 10.

В результате программа представила четыре окна вывода результатов анализа, которые представлены на рисунках 2, 3, 4 и 5.

Согласно представленным результатам, в пользу нормального распределения переменной «BMI» как в группе мужчин, так и в группе женщин свидетельствуют следующие факты:

- Гистограмма распределения переменной «BMI» близка к колоколообразной (в группе мужчин и группе женщин по-отдельности).

- На квантильной диаграмме точки группируются по прямой (в группе мужчин и группе женщин по-отдельности).

- Среднее арифметическое значение и медиана имеют близкие значения (в группе мужчин и группе женщин по-отдельности).

- Статистическая значимость критерия Колмогорова-Смирнова превышает значение 0,05 (в группе мужчин и группе женщин по-отдельности).

- Статистическая значимость критерия Шапиро-Уилка превышает значение 0,05 (в группе мужчин).

- Значения асимметрии не превышает 1,0 (в группе мужчин и группе женщин по-отдельности).

- Значение эксцесса не превышает 1,0 (в группе женщин).

В пользу отличия имеющегося распределения от нормального свидетельствуют статистическая значимость

критерия Шапиро-Уилка в группе женщин, имеющая значение меньше 0,05, и значение эксцесса в группе мужчин, превышающее значение 1,0. Тем не менее, совокупная оценка всех результатов проверки на «нормальность» все же склоняет чашу весов в пользу соответствия фактического распределения переменной «BMI» нормальному как в группе мужчин, так и в группе женщин.

В отношении переменной «Cholesterol» форма гистограммы, имеющая правостороннюю асимметрию, квантильная диаграмма, статистическая значимость критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка и значения асимметрии и эксцесса создают достаточно оснований считать распределение переменной «Cholesterol» отличным от нормального.

Таким образом, на первом этапе обработки данных установлено, что для сравнения группы мужчин с группой женщин по значению ИМТ необходимо использовать параметрические критерии, а для сравнения группы мужчин с группой женщин по уровню холестерина крови – непараметрические критерии.

Задачей второго этапа исследования является ответ на вопрос – отличается ли ИМТ мужчин от ИМТ женщин и отличается ли уровень холестерина крови у мужчин от уровня холестерина крови у женщин.

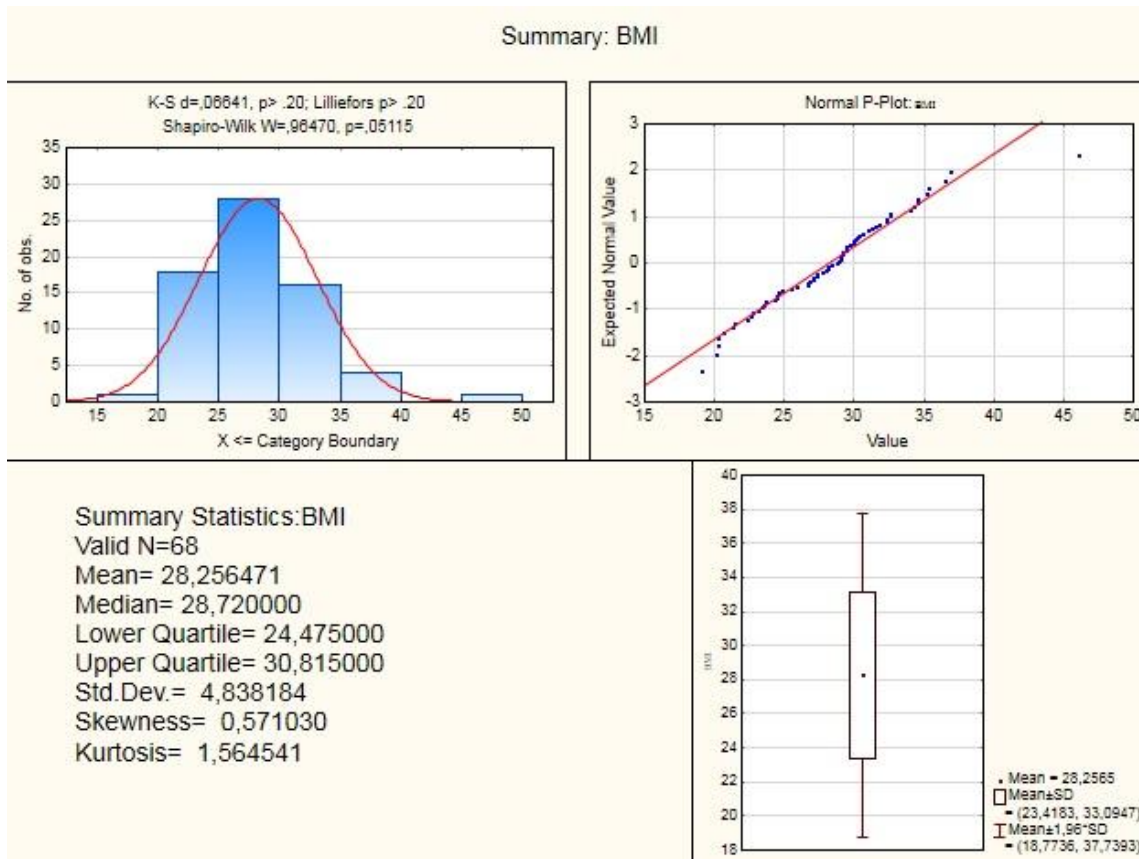


Рис. 2. Результаты анализа переменной «BMI» (в группе мужчин) в программе Statistica 10.

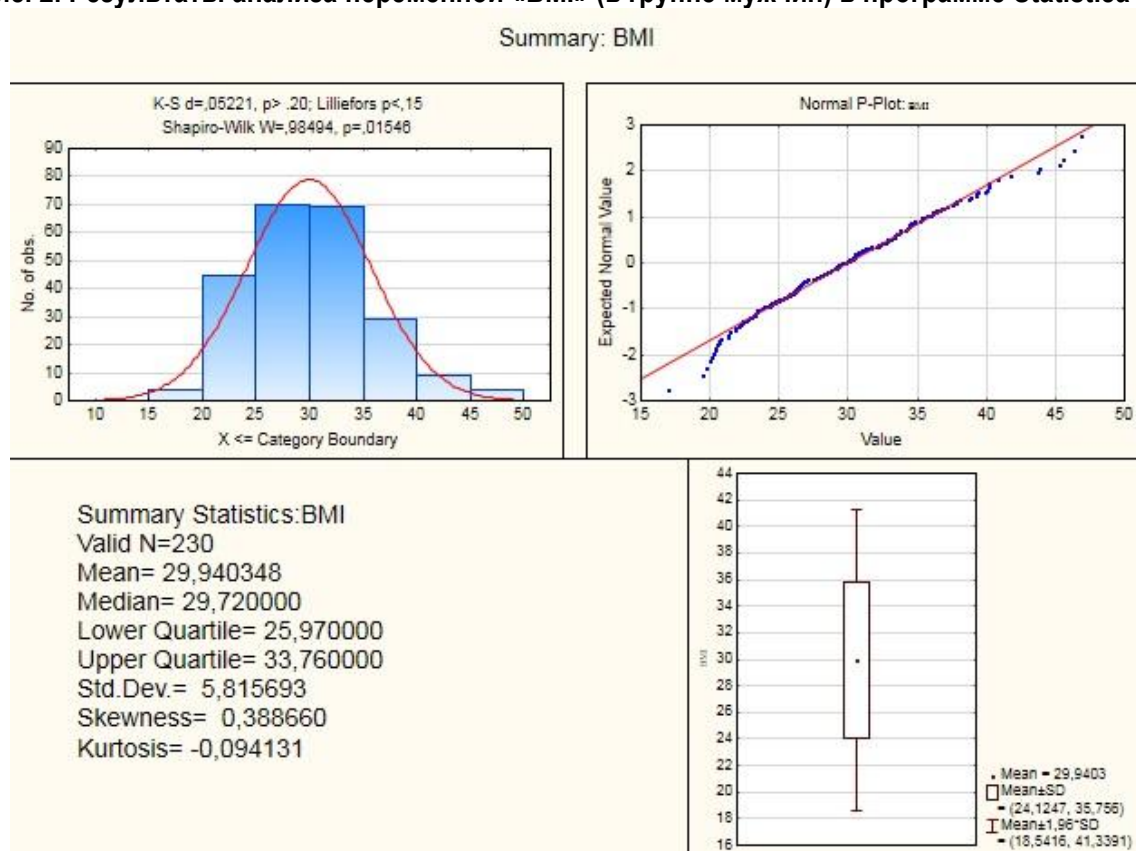


Рис. 3. Результаты анализа переменной «BMI» (в группе женщин) в программе Statistica 10.



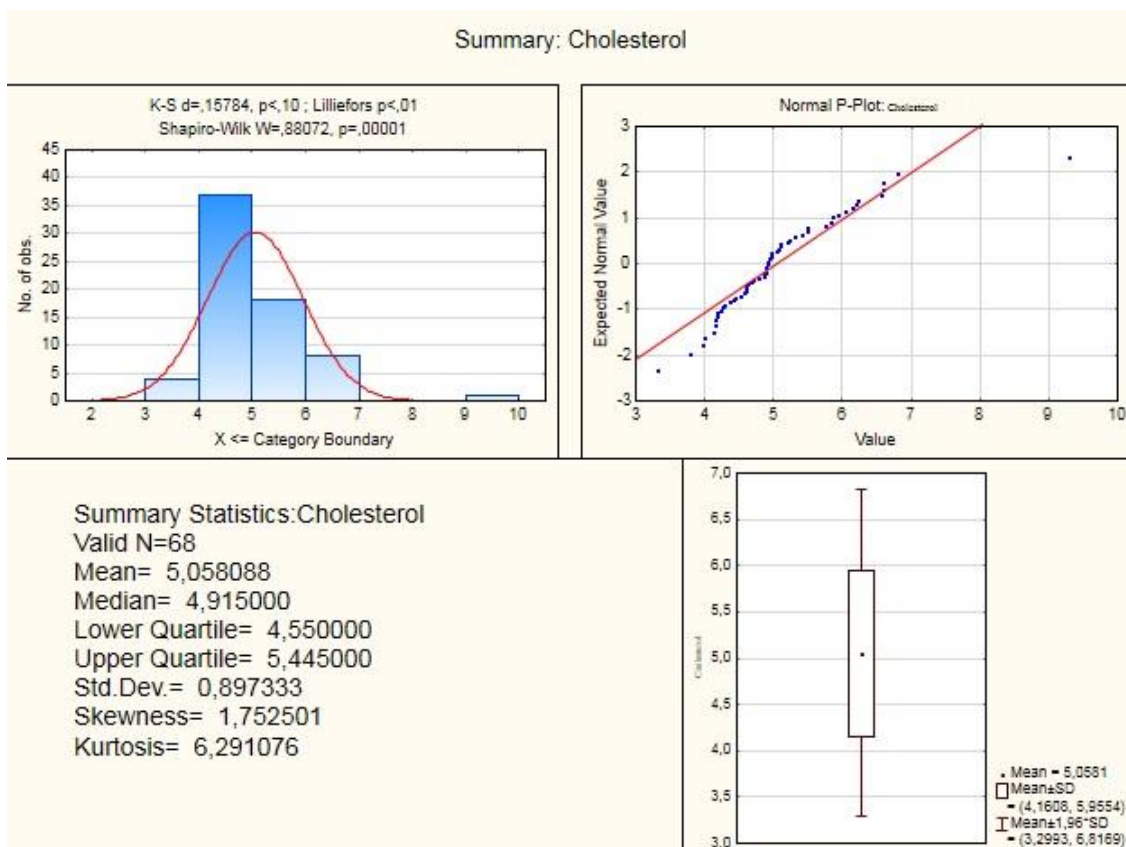


Рис. 4. Результаты анализа переменной «Cholesterol» (в группе мужчин) в программе Statistica 10.

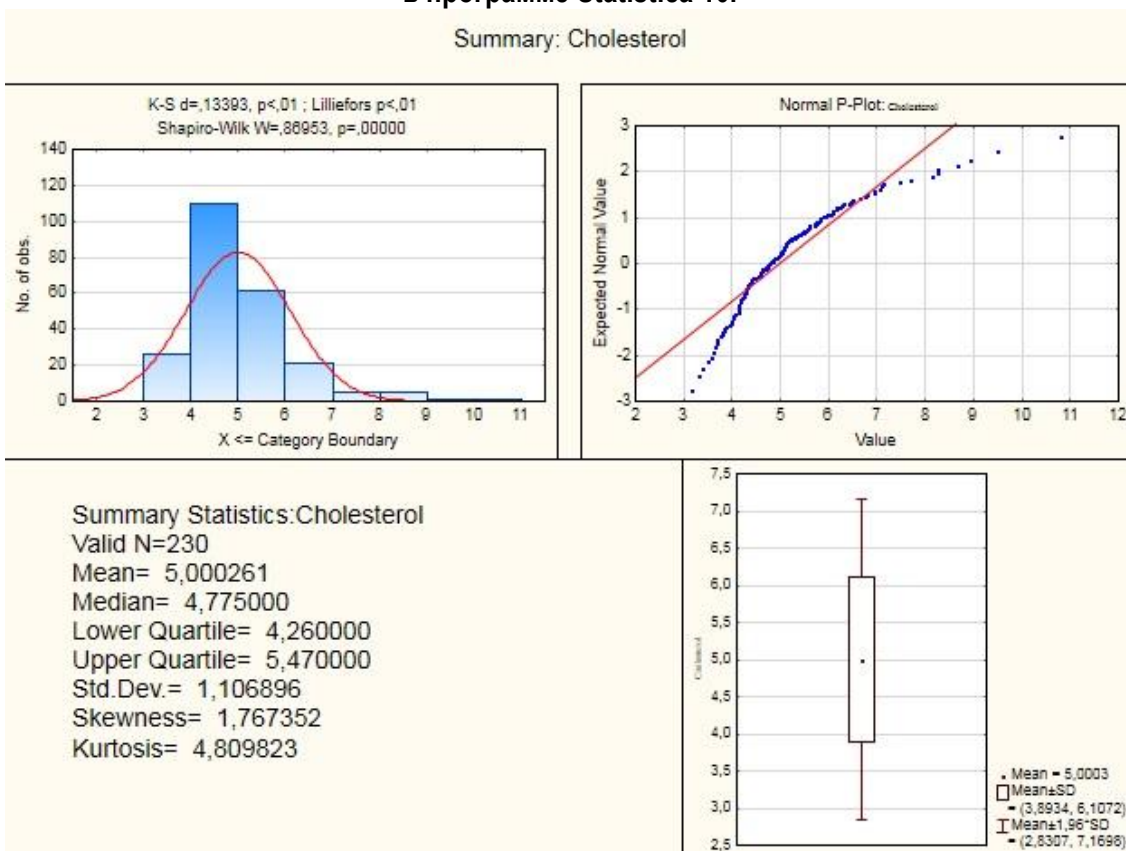


Рис. 5. Результаты анализа переменной «Cholesterol» (в группе женщин) в программе Statistica 10.

Так как на первом этапе обработки данных мы установили, что распределение ИМТ в сравниваемых группах имеет нормальное распределение, то в данном случае правомерно использовать критерий Стьюдента.

Для этого снова выбираем меню «Statistics» и входим в раздел «Basic Statistics/Tables», в появившемся окне выбираем раздел «t-test, independent, by groups», и подтверждаем выбор нажатием на кнопку «OK» (рисунок 6).

В появившемся окне нажимаем на кнопку «Variables» и выбираем переменную «BMI» как зависимую, а переменную «Gender» – как группирующую (как показано на рисунке 7), и подтверждаем выбор нажатием на «OK».

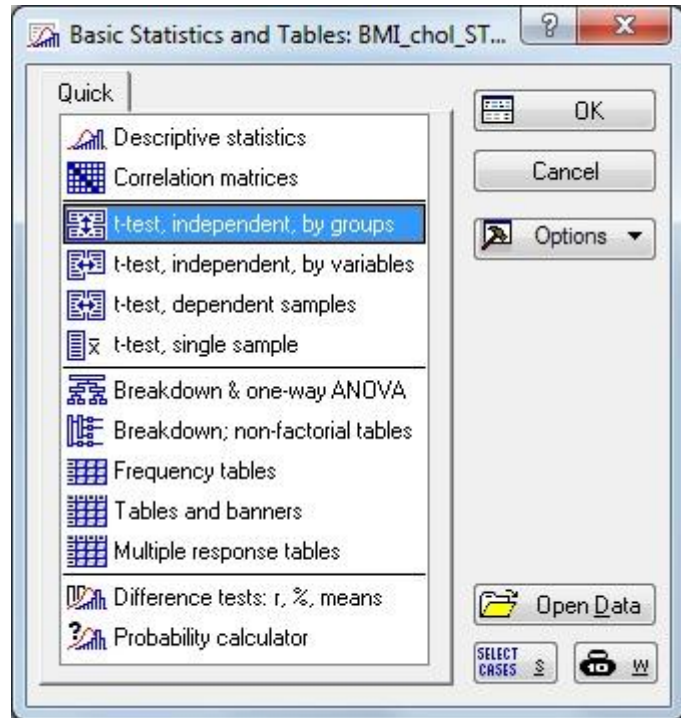


Рис. 6. Окно «Basic Statistics and Tables» программы Statistica 10.

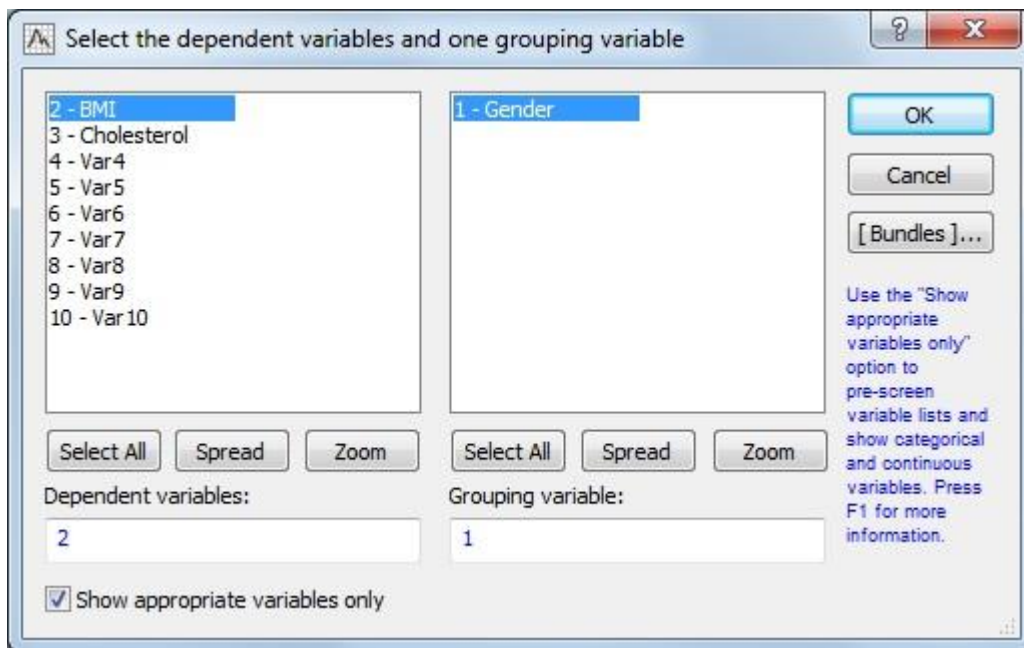


Рис. 7. Окно «Select the dependent variables and one grouping variable».

Программа вернется к окну «T-Test for Independent Samples by Groups», в котором нажмем на вкладку «Options», где отметим галочками позиции «Levene’s test» и «Test w/ separate variance estimates» (рисунок 8). Первая позиция нужна для проведения оценки равенства дисперсий с помощью критерия

Levene, а вторая позиция позволит вывести результаты расчета коэффициента Стьюдента для случая, когда дисперсии в сравниваемых группах не равны.

Нажатие на кнопку «Summary» запускает анализ.

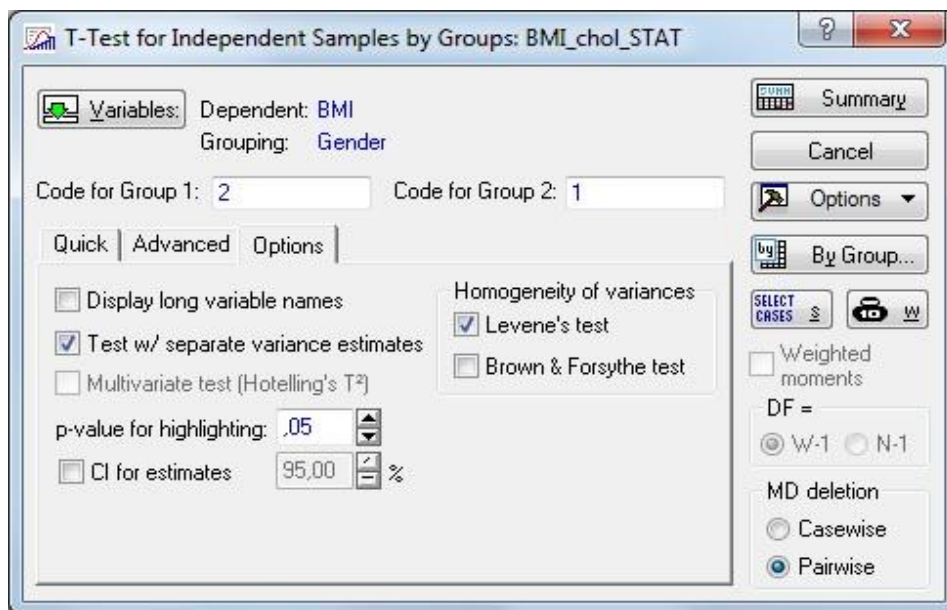


Рис. 8. Вкладка «Options» окна «T-Test for Independent Samples by Groups» программы Statistica 10.

Результаты анализа данных представлены на рисунке 9. Проведем последовательное

рассмотрение представленного длинного перечня табличных данных.

T-tests: Grouping: Gender (BMI_chol_STAT)																	
Group 1: 2																	
Group 2: 1																	
Variable	Mean 2	Mean 1	t-value	df	p	t separ. var. est.	df	p 2-sided	Valid N 2	Valid N 1	Std.Dev. 2	Std.Dev. 1	F-ratio Variances	p Variances	Levene F(1,df)	df Levene	p Levene
BMI	29.94035	28.25647	2.174737	296	0.030441	2.402381	129.5529	0.017707	230	68	5.815693	4.838184	1.444901	0.076709	4.637712	296	0.032084

Рис. 9. Результаты расчета критерия Стьюдента в программе Statistica 10.

В первых двух графах представлены среднее арифметическое значение ИМТ женщин – 29,9 кг/м<sup>2</sup> («Mean 2»), и мужчин – 28,3 кг/м<sup>2</sup> («Mean 2»). Стандартные отклонения представлены в соответствующих графах «Std. Dev. 2» и «Std. Dev. 1».

Для интерпретации результатов анализа, в первую очередь проверяем требование равенства дисперсий: уровень статистической значимости критерия Levene (графа «p Levene») составил 0,032, что ниже критического значения, равного 0,05. Таким образом, требование равенства дисперсий не соблюдено, и поэтому следует учитывать результаты расчета критерия Стьюдента, приведенные в графах «t separ. var. est.» – «df» – «p 2-sided». Согласно этим графам, рассчитанный уровень статистической значимости для критерия Стьюдента составил 0,018 (p = 0,018), что меньше критического уровня, равного 0,05.

Следует отметить, что если бы дисперсии оказались равны (значение в графе «p Levene» превышало бы 0,05), то результаты нужно было бы учитывать по графам «t value»

– «df» – «p». В целом, равенство дисперсий параметра в сравниваемых выборках наблюдается нечасто, и, к сожалению, проверяется исследователями еще реже. В данном случае отсутствие равенства дисперсий может быть в некоторой степени объяснено различием количества наблюдений в выборках (n = 230 в группе женщин, и n = 68 в группе мужчин).

Результаты проведенных расчетов можно представить следующим образом: ИМТ женщин в среднем превышала ИМТ мужчин на 1,6 кг/м<sup>2</sup> (t = 2,402, df = 129, p = 0,018).

Далее сравним значения уровня холестерина крови у мужчин с уровнем холестерина крови у женщин. Как было установлено ранее, распределение переменной «Cholesterol» отличается от нормального, поэтому будет использован критерий Манна-Уитни – метод непараметрической статистики.

Для этого откроем меню «Statistics» и выберем раздел «Nonparametrics». В открывшемся окне выберем раздел «Comparing independent samples (groups)» и подтвердим выбор нажатием на «ОК».



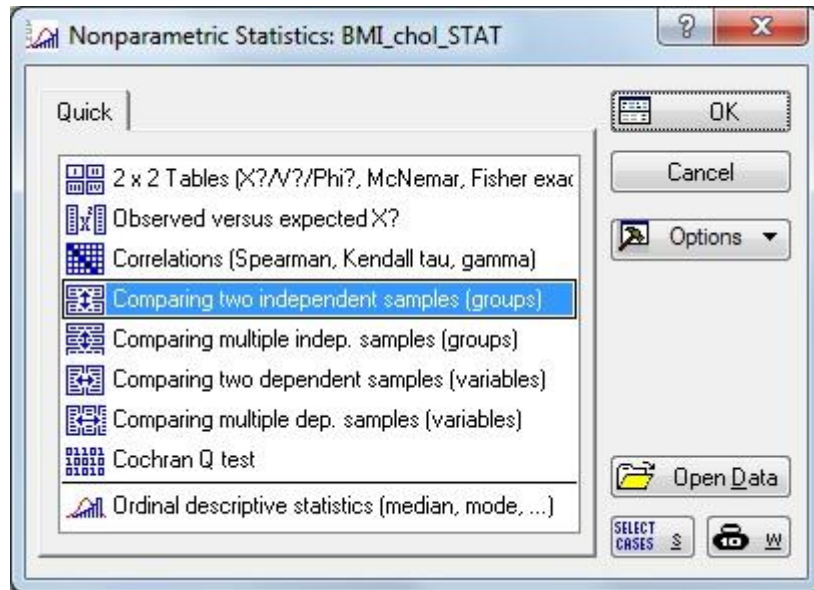


Рис. 10. Окно «Nonparametric Statistics» программы Statistica 10.

В открывшемся окне «Comparing Two Groups» нажимаем на кнопку «Variables» и выбираем анализируемые переменные («Cholesterol» и «Gender») по аналогии с тем, как это сделано на рисунке 7, и кнопкой «OK»

подтверждаем выбор. Программа вернется к окну «Comparing Two Groups», в котором для запуска анализа нажимаем на кнопку «Mann-Whitney U test» (рисунок 11).

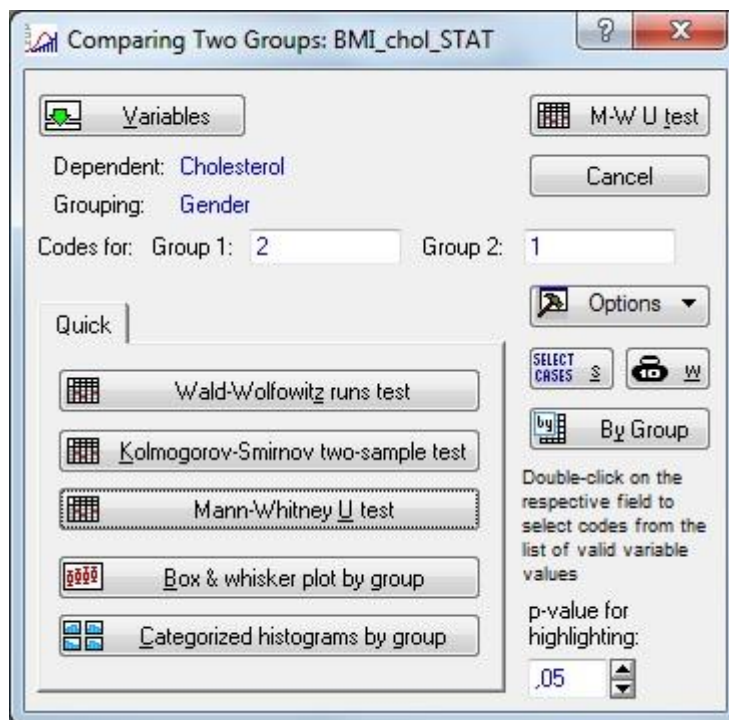


Рис. 11. Окно «Comparing Two Groups» программы Statistica 10.

Mann-Whitney U Test (BMI_chol_STAT)									
By variable Gender									
Marked tests are significant at p < ,05000									
variable	Rank Sum Group 1	Rank Sum Group 2	U	Z	p-value	Z adjusted	p-value	Valid N Group 1	Valid N Group 2
Cholesterol	33648,50	10902,50	7083,500	-1,17900	0,238398	-1,17905	0,238377	230	68

Рис. 12. Результаты расчета критерия Манна-Уитни в программе Statistica 10.

В данном случае мы сравниваем 2 имеющиеся группы, поэтому программа проставляет коды групп самостоятельно в окна «Codes for:» для «Group 1» и «Group 2» (их можно самостоятельно изменить или назначить две сравниваемые группы из нескольких, если у группирующей переменной имеется более 2-х значений).

Результаты анализа представлены на рисунке 12. Самой важной является графа «p-value», которая представляет уровень статистической значимости критерия Манна-Уитни. Мы видим, что достигнутый уровень значимости составляет 0,238, что значительно превышает критический уровень, равный 0,05. Таким образом, результаты расчетов можно представить следующим образом: уровень холестерина крови у мужчин ( $M_e = 4,92$ ) статистически не отличался от уровня холестерина крови у женщин ( $M_e = 4,78$ ),  $U = 7084$ ,  $Z = -1,2$ ,  $p = 0,238$  (значения медиан были рассчитаны ранее и представлены на рисунках 4 и 5).

Если из любопытства рассчитать значение критерия Манна-Уитни для переменной «BMI», имеющей близкое к нормальному распределению, то получим уровень статистической значимости, равный 0,039, в то время как в результате расчета критерия Стьюдента его значение оказалось значительно меньше – 0,018. Данный факт наглядно подтверждает то, что при наличии нормального распределения сравниваемых данных непараметрические статистические методы имеют меньшую мощность, чем параметрические.

### **Сравнение 2-х независимых групп с использованием программы SPSS 20.**

В программе SPSS будут выполнены те же два этапа анализа – проверка распределения данных на «нормальность» и сравнение группы мужчин с группой женщин.

Для начала работы необходимо открыть файл 2\_BMI\_chol\_SPSS.sav, который следует загрузить с сайта журнала «Наука и Здравоохранение». В файле представлены те же вариационные ряды, что и в файле данных

программы Statistica: пол пациента («Gender»), ИМТ («BMI») и уровень холестерина («Cholesterol») крови.

Краткое описание действий, направленных на проверку распределения данных:

1. Вход в раздел описательной статистики.

Выбираем меню «Analyze» и входим в раздел «Descriptive Statistics», подраздел «Explore».

2. Выбор вариационных рядов для анализа.

В окне «Explore» переносим из левого поля в поле «Dependent List» переменные «BMI» и «Cholesterol», а в поле «Factor List» переменную «Gender» (перенос осуществляется путем выделения нужной переменной и нажатием на стрелку между полями).

3. Настройка вывода параметров описательной статистики.

В окне «Explore» нажимаем на кнопку «Statistics» и отмечаем галочками позиции «Descriptives» и «Percentiles», после чего нажимаем на кнопку «Continue».

4. Настройка расчета статистических критериев для проверки распределения на «нормальность», гистограмм распределения и квантильных диаграмм.

В окне «Explore» нажимаем на кнопку «Plots» и отмечаем галочками позиции «Histogram» и «Normality plots with tests», после чего нажимаем на кнопку «Continue».

5. Запуск анализа данных.

В окне «Explore» нажимаем на кнопку «OK».

Программа представит параметры описательной статистики (таблицы «Descriptives» и «Percentiles» не приводится из-за большого размера), результаты расчетов критерия Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова с поправкой Lilliefors (таблица 3) и графики – гистограммы распределения и квантильные диаграммы (рисунки 13 и 14).

Все представленные программой SPSS результаты соответствуют тем, что были приведены выше в результатах анализа данных программы Statistica, и не требуют дополнительных комментариев.

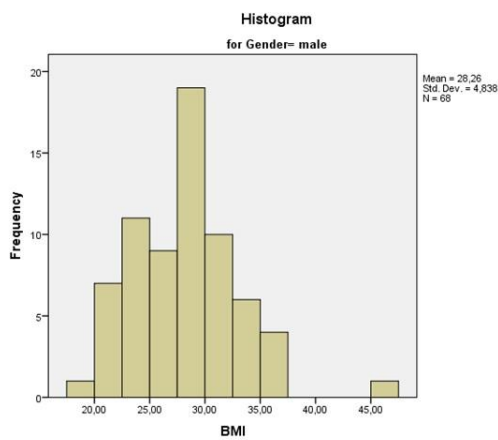
Таблица 3.

Результаты проверки распределения переменных «BMI» и «Cholesterol» с помощью статистических критериев

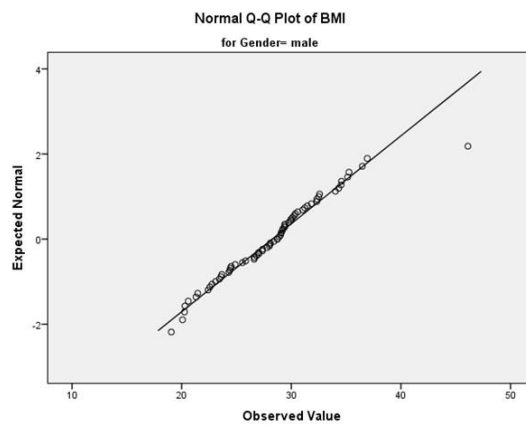
	Gender	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
BMI	male	,066	68	,200*	,965	68	,051
	female	,052	230	,200*	,985	230	,015
Cholesterol	male	,158	68	,000	,881	68	,000
	female	,134	230	,000	,870	230	,000

\*. This is a lower bound of the true significance.

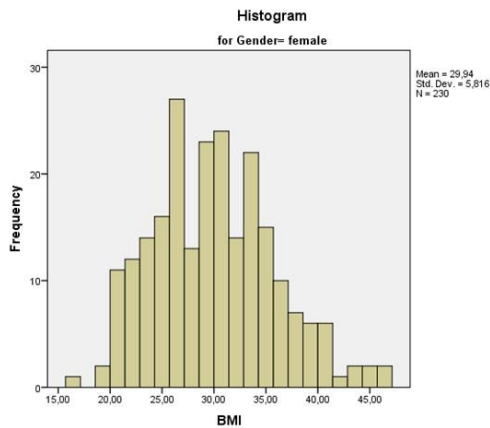
a. Lilliefors Significance Correction



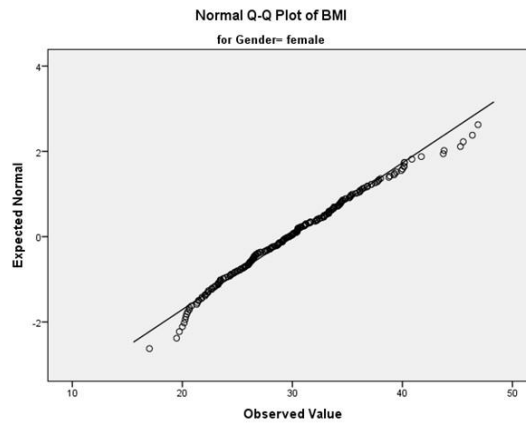
Гистограмма распределения переменной «BMI» (мужчины)



Квантильная диаграмма переменной «BMI» (мужчины)

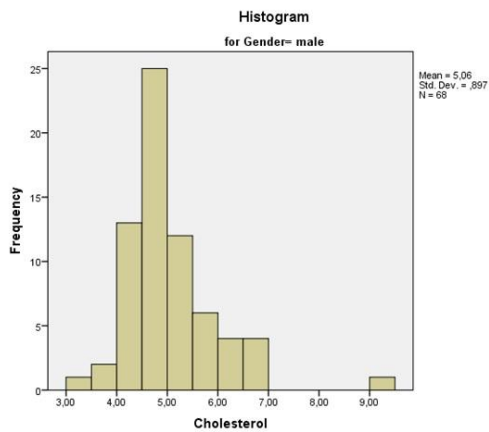


Гистограмма распределения переменной «BMI» (женщины)

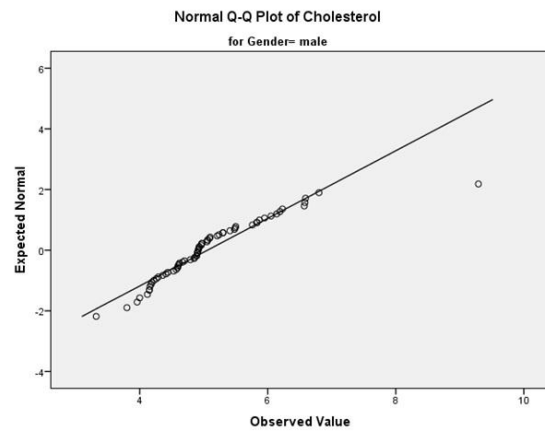


Квантильная диаграмма переменной «BMI» (женщины)

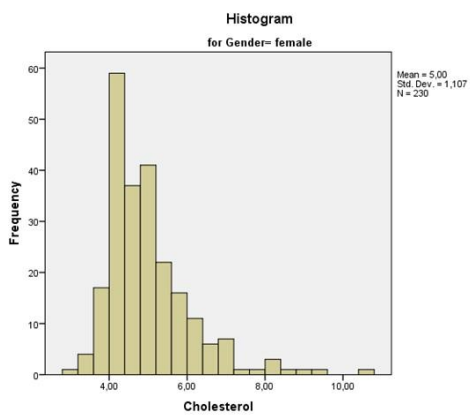
Рис. 13. Гистограммы распределения и квантильные диаграммы для переменной «BMI» в программе SPSS.



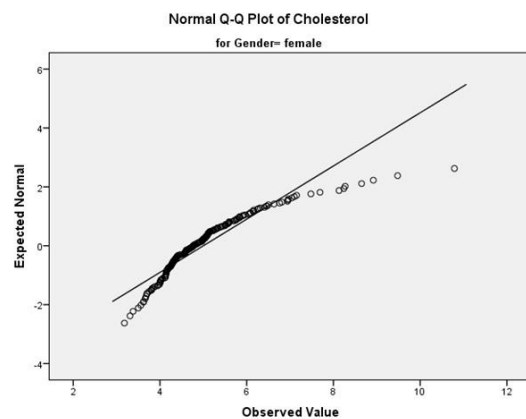
Гистограмма распределения переменной «Cholesterol» (мужчины)



Квантильная диаграмма переменной «Cholesterol» (мужчины)



Гистограмма распределения переменной «Cholesterol» (женщины)

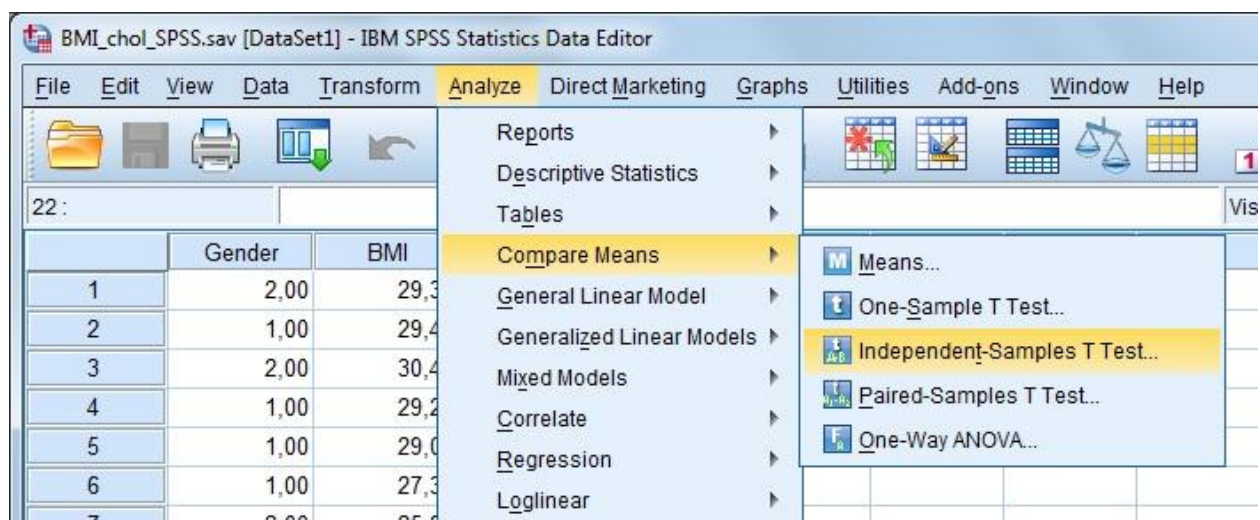


Квантильная диаграмма переменной «Cholesterol» (женщины)

**Рис. 14. Гистограммы распределения и квантильные диаграммы для переменной «Cholesterol» в программе SPSS.**

Далее проведем сравнение ИМТ в группе мужчин с ИМТ в группе женщин. Для этого снова войдем в меню «Analyze» и выберем

раздел «Compare Means», подраздел «Independent-Samples T Test» (рисунок 15).



**Рис. 15. Выбор раздела «Independent-Samples T Test» меню «Analyze» программы SPSS 20.**

В открывшемся окне «Independent-Samples T Test» перенесем переменную «BMI» в поле анализируемых переменных «Test variable(s)», а переменную «Gender» – в поле группирующей переменной «Grouping variable» (рисунок 16). Для начала анализа требуется установить определенные значения группирующей переменной: для этого нужно выделить слово

«Gender» в поле «Grouping Variable», затем нажать на кнопку «Define Groups», после чего появится окно «Define Groups», в котором установим для первой и второй группы значения «1» и «2» соответственно (рисунок 17). Выбор подтверждаем нажатием на кнопку «Continue». Запуск анализа производится нажатием на кнопку «OK».

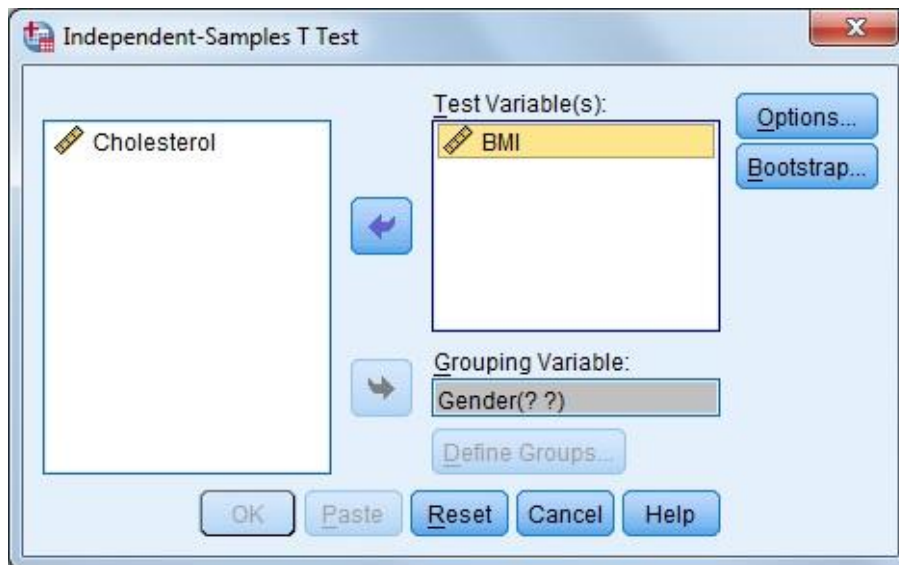


Рис. 16. Окно «Independent-Samples T Test» программы SPSS 20.

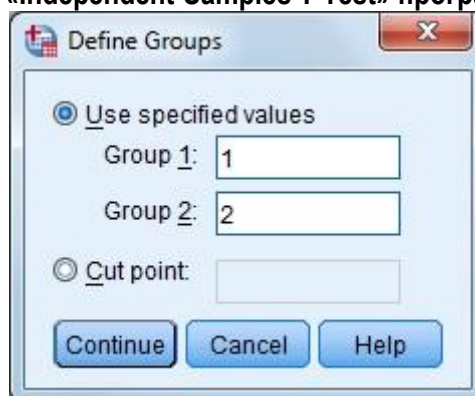


Рис. 17. Окно «Define Groups» программы SPSS 20.

Результаты анализа представлены в таблице 4. В двух графах «Levene's Test for Equality of Variances» программа представляет результаты расчета критерия Levene для оценки равенства дисперсий («F») и уровень статистической значимости («Sig.»). Так как уровень статистической значимости для критерия Levene (0,032) меньше критического значения 0,05, результаты смотрим во второй строке таблицы «Equal variances not assumed». Значение критерия Стьюдента (графа «t») составило -2,402, количество степеней свободы («df») – 129, уровень статистической

значимости («Sig. (2-tailed)») – 0,018. Результаты расчетов полностью соответствуют представленным на рисунке 12, за исключением того, что в программе Statistica 10 значение t равно 2,402, а не -2,402, но это не важно, так как значения t в t-распределении расположены симметрично относительно нуля.

Если бы дисперсии оказались равными, результаты следовало бы смотреть по первой строке таблицы («Equal variances assumed»).

Значение -1,68 в графе «Mean Difference» показывает, что ИМТ мужчин в среднем был на 1,68 кг/м<sup>2</sup> ниже ИМТ женщин.



Таблица 4.

Результаты анализа переменной «BMI» с помощью критерия Стьюдента.

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
BMI	Equal variances assumed	4,638	,032	-2,175	296	,030	-1,68388	,77429	-3,20769	,16007
	Equal variances not assumed			-2,402	129,553	,018	-1,68388	,70092	-3,07061	,29715

Далее выполним расчет критерия Манна-Уитни для переменной «Cholesterol», имеющей распределение, отличное от нормального.

Для этого снова войдем в меню «Analyze», выберем раздел «Nonparametric Tests», подраздел «Legacy Dialogs», в котором выберем позицию «2 Independent Samples», как показано на рисунке 18.

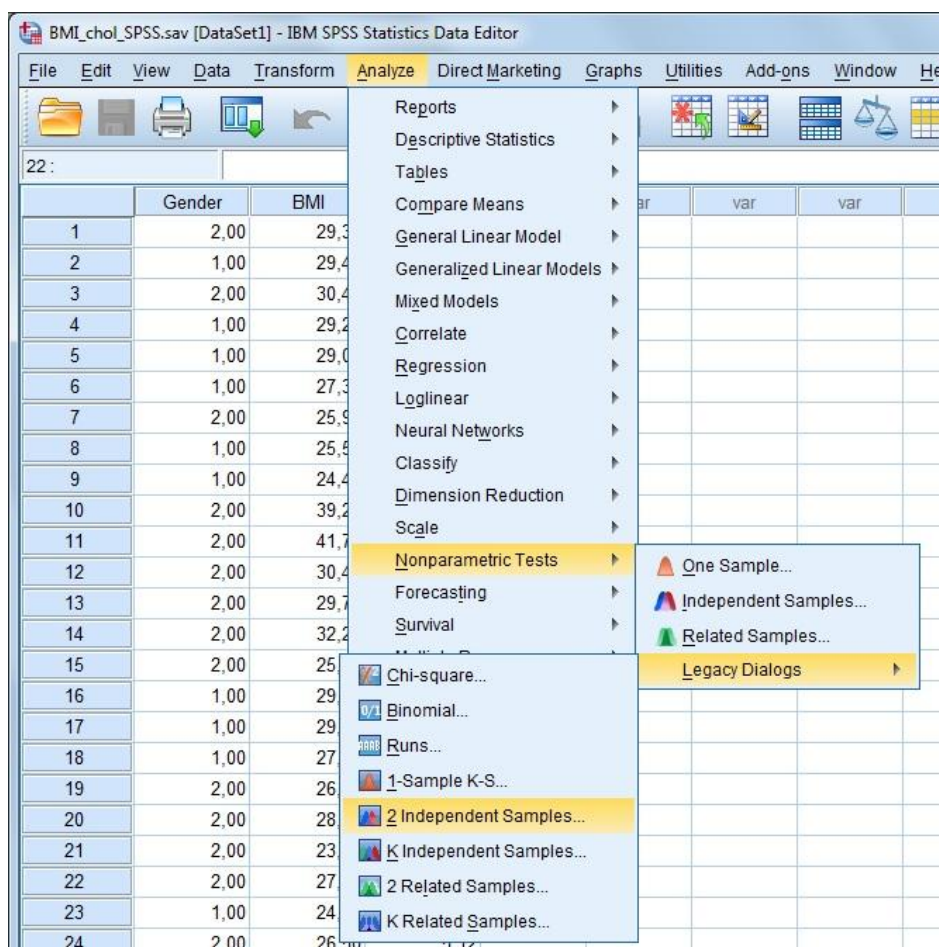


Рис. 18. Выбор раздела «2 Independent Samples» меню «Analyze» программы SPSS 20.

В открывшемся окне «Two-Independent-Samples Tests» оставим отмеченной позицию «Mann-Whitney U», перенесем переменную «Cholesterol» в поле «Test Variable List», а переменную «Gender» – в поле «Grouping Variable» (рисунок 19), после чего потребуются нажать на слово «Gender» и выбрать значения группирующей переменной так, как показано на рисунке 17.

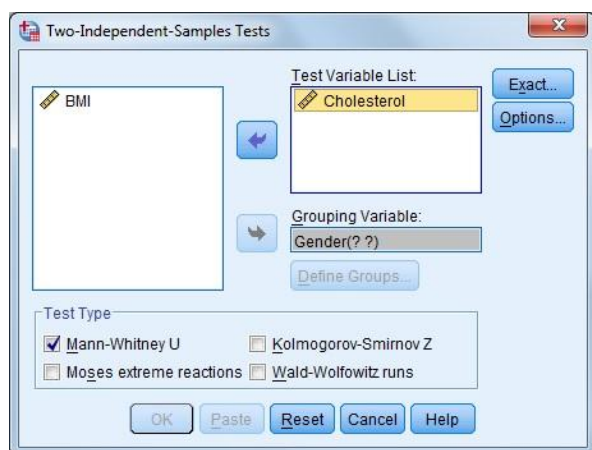


Рис. 19. Окно «Two-Independent-Samples Tests» программы SPSS 20.

Запуск анализа производится нажатием на кнопку «OK». Результаты анализа представлены в таблице 5.

Таблица 5.

**Результаты анализа переменной «Cholesterol» с помощью критерия Манна-Уитни**

	Cholesterol
Mann-Whitney U	7083,500
Wilcoxon W	33648,500
Z	-1,180
Asymp. Sig. (2-tailed)	,238

a. Grouping Variable: Gender

Для представления результатов анализа потребуются значения по строкам «Mann-Whitney U», «Z» и «Asymp. Sig. (2-tailed)» (значение p). Результаты расчета полностью соответствуют тем, которые были получены с помощью программы Statistica и представлены на рисунке 12, и не требуют дополнительных комментариев.

В следующей статье будет представлен алгоритм обработки количественных данных двух парных выборок с использованием программ Statistica 10 и SPSS 20.

**Литература:**

1. Аканов А.А., Турдалиева Б.С., Изекенова А.К., Рамазанова М.А., Абдраимова Э.Т., Гржибовский А.М. Оценка использования статистических методов в научных статьях медицинских журналов Казахстана // Экология человека. 2013. №5. С. 61-64.
2. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов. СПб.: Питер, 2003. 688 с.
3. Бюль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. СПб.: ООО «ДиаСофтЮП», 2005. 608 с.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.
5. Гржибовский А.М. Анализ количественных данных для двух независимых групп // Экология человека. 2008. №2. С. 54-61.
6. Гржибовский А.М. Доверительные интервалы для частот и долей // Экология человека. 2008. №5. С. 57-60.
7. Гржибовский А.М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика // Экология человека. 2008. №1. С. 52-58.
8. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 4. С. 5-17
9. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Когортные исследования в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 3. С. 5-16.
10. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 2. С. 5-18.
11. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ Statistica и SPSS // Наука и Здравоохранение. 2015. № 1. С. 7-23.
12. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Экологические (корреляционные) исследования в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 5. С. 5-18.
13. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Экспериментальные

исследования в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 6. С. 5-17.

14. Жунисова М.Б., Шалхарова Ж.С., Шалхарова Ж.Н., Гржибовский А.М. Типы пищевого поведения и абдоминальное ожирение // Медицина. 2015. №4. С. 92-95.

15. Жунисова М.Б., Шалхарова Ж.С., Шалхарова Ж.Н., Нускабаева Г.О., Садыкова К.Ж., Маденбай К.М., Гржибовский А.М. Психоэмоциональный стресс как предиктор типа пищевого поведения в Казахстане // Экология человека. 2015. №5. С. 36-45.

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

17. Лакин Г.Ф. Биометрия. М. : Высшая школа, 1990. 351 с.

18. Маденбай К.М., Шалхарова Ж.С., Шалхарова Ж.Н., Жунисова М.Б., Садыкова К.Ж., Нускабаева Г.О., Гржибовский А.М. Оценка связи между площадью подкожной жировой ткани и показателями электронейромиографии // Экология человека. 2015. №7. С. 58-64.

19. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. М. : ГЭОТАР-Мед, 2003. 140 с.

20. Рахылбеков Т.К., Гржибовский А.М. К вопросу о необходимости повышения качества казахстанских научных публикаций для успешной интеграции в международное научное сообщество // Наука и Здравоохранение. 2015. №1. С. 5-11.

21. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. : МедиаСфера, 2002. 312 с.

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

23. Статистический анализ эмпирических исследований [электронный ресурс]. URL: [www.statexpert.org/articles/таблицы\\_критических\\_значений\\_статистических\\_критериев](http://www.statexpert.org/articles/таблицы_критических_значений_статистических_критериев) (дата обращения 02.08.2015).

24. Субботина А.В., Гржибовский А.М. Описательная статистика и проверка нормальности распределения количественных данных // Экология человека. 2014. №2. С. 51-57.

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

26. Харькова О.А., Гржибовский А.М. Сравнение одной и двух несвязанных выборок с помощью пакета статистических программ STATA: непараметрические критерии // Экология человека. 2014. №4. С. 60-64.

27. Харькова О.А., Гржибовский А.М. Сравнение одной и двух несвязанных выборок с помощью пакета статистических программ STATA: параметрические критерии // Экология человека. 2014. №3. С. 57-61.

28. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб : ВМедА, 2002. 266 с.

29. Beaglehole R., Bonita R. Basic epidemiology. World Health Organization, Geneva, 1993.

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

31. Gorbatoва M.A., Gorbatoва L.N., Grijbovski A.M. Dental caries experience among 15-year-old adolescents in north-west Russia // Int. J. Circumpolar Health. 2011. Vol. 3. P. 232-235.

32. Gorbatoва M.A., Gorbatoва L.N., Pastbin M.U., Grijbovski A.M. Urban-rural differences in dental caries experience among 6-year-old children in the Russian north // Rural Remote Health. 2012. Vol. 12. P. 1999.

33. Gorbatoва M.A., Grijbovski A.M., Gorbatoва L.N., Honkala E. Dental caries experience among 12-year-old children in Northwest Russia // Community Dent. Health. 2012. Vol. 1. P. 20-24.

#### References:

1. Akanov A.A., Turdalieva B.S., Izenkova A.K., Ramazanova M.A., Abdraimova, Grijbovski A.M. Otsenka ispolzovania statisticheskikh metodov v nauchnih statyakh Kazakhstana [Assesment of use of statistical methods in scientific articles of the Kazakhstan's medical

- journals]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2013. No.5. PP. 61-64. [in Russian]
2. Borovikov V. STATISTICA. Iskusstvo analiza danih na kompyutere: dlya professionalov [STATISTICA. The art of data analysis using computer: for professionals]. SPb.: Piter, 2003. P. 688.
  3. Buhl A., Zofel P. SPSS: isskustvo obrabotki informatsii. Analiz statisticheskikh danih i vosstanovlenie skritikh zakonomernostey [SPSS: the art of information analysis. Statistical data analysis and hidden regularities identification]. SPb.: OOO «DiaSoftUP», 2005. P. 608. [in Russian]
  4. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [The biomedical statistics]. M. : Praktika, 1998. PP. 459. [in Russian]
  5. Grjibovski A.M. Analiz kolichestvennikh danih dlya dvuh nezavisimih grupp [Analysis of quantitative data of two independent samples]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008. No.2. PP. 54-61. [in Russian]
  6. Grjibovski A.M. Doveritel'ny eintervaly dlya chastot i dolei [Confidence intervals for proportions]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008. No.5. PP. 57-60. [in Russian]
  7. Grjibovski A.M. Tipy danih, proverka raspredeleniya i opisatel'naya statistika [Types of data, distribution estimation and descriptive statistics]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008. No.1. PP. 52-58. [in Russian].
  8. Grjibovski A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Gorbatova M.A. Issledovaniya tipa sluchay-kontrol v zdavoohranenii [Case-control studies in health sciences]. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 4, pp. 5-17 [in Kazakhstan].
  9. Grjibovski A.M., Ivanov S.V. Kogortnie issledovaniya v zdavoohranenii [Cohort studies in health sciences]. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 3, pp. 5-16. [in Kazakhstan]
  10. Grjibovski A.M., Ivanov S.V. Poperechnie (odnomomentnie) issledovaniya v zdavoohranenii [Cross-sectional studies in health sciences]. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 2, PP. 5-18. [in Kazakhstan]
  11. Grjibovski A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Opisatel'naya statistika s ispol'zovaniem paketov statisticheskikh programm Statistica i SPSS [Descriptive statistics using Statistica and SPSS software]. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 1, pp. 7-23 [in Kazakhstan].
  12. Grjibovski A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Ekologicheskiye (korrelyatsionnye) issledovaniya v zdavoohranenii [Ecological (correlational) studies in health sciences]. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 5, pp. 5-18. [in Kazakhstan].
  13. Grjibovski A.M., Ivanov S.V. Eksperimentalnie issledovaniya v zdavoohranenii [Experimental studies in health sciences]. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 6, pp. 5-17 [in Kazakhstan].
  14. Zhunisova M.B., Shalkarova Zh.S., Shalkarova Zh. N., Nuskabayeva G.O., Sadykova K. Zh., Madenbay K.M., Grjibovski A.M. Tipy pischevogo povedeniya i abdominalnoe ozhirenie [Eating behavior types and abdominal obesity]. *Meditsina* [Medicine]. 2015, 4. PP. 92-95.
  15. Zhunisova M.B., Shalkarova Zh.S., Shalkarova Zh. N., Nuskabayeva G.O., Sadykova K. Zh., Madenbay K.M., Grjibovski A.M. Psykhoemotsionalniy stress kak predictor tipa pischevogo povedeniya v Kazakhstane [Psychoemotional stress and eating behavior in Kazakhstan]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015. No.5. PP. 36-45. [in Russian]
  16. Zueva L.P., Yafaev R.H. Epidemiologiya: uchebnik [Epidemiology: the textbook]. SPb : OOO «Izdatelstvo Foliant», 2008. P. 752. [in Russian].
  17. Lakin G.F. Biometria [Biometrics]. M. : Viscshaya shkola. 1990. P. 351. [in Russian]
  18. Madenbay K.M., Shalkarova Zh.S., Shalkarova Zh. N., Zhunisova M.B., Sadykova K. Zh., Nuskabayeva G.O., Grjibovski A.M. Otsenka svyazi mezhdru ploshadyu podkojnoj jirovoy tkani i pokazatelyami electroneyromiografii [Assesment of the relationship between subcutaneous fat tissue an results of electromyoneurography]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015. No.7. PP. 58-64. [in Russian]
  19. Petri A., Sebin K. Naglyadnaya statistika v meditsine [Demonstrative statistics in medicine]. M. : GEAOTAR-Med, 2003. p. 140. [in Russian]
  20. Rakhypbekov T.K., Grjibovski A.M. K voprosu o nedhodimosti povisheniya kachestva kazakhstanskih nauchih publicatsiy dlya uspeshnoy integratsii v mezhdunarodnoe

nauchnoe soobshchestvo [The need for improvement of the quality of Kazakhstani publications for successful integration in the international research community]. *Nauka i Zdravooхранenie* [Science & Healthcare]. 2015. No.1. PP. 5-11.

21. Rebrova O. Yu. Statisticheskiy analiz meditsinskih daanikh. Primenenie paketa prikladnikh program STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Using of STATISTICA software]. M.: MediaSphera, 2002. P. 312.

22. Sadykova K.Zh., Shalkharova Zh.S., Shalkharova Zh.N., Nuskabaeva G.O., Sadykova A.D., Zhunissova M.B., Madenbay K.M., Grijbovski A.M. Rasprostranennost' anemii, yeye sotsial'no-demograficheskiye determinanty i vozmozhnaya svyaz' s metabolicheskim sindromom v g. Turkestan, Yuzhniy Kazakhstan [Prevalence of anemia, its socio-demographic determinants and potential association with metabolic syndrome in residents of Turkestan, Southern Kazakhstan]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015. No.8. P. 58-64. [in Russian]

23. Statistical analysis of empirical research [website] Available at: [www.statexpert.org/articles/таблицы\\_критически\\_x\\_значений\\_статистических\\_критериев](http://www.statexpert.org/articles/таблицы_критически_x_значений_статистических_критериев) (Accessed 02 August 2015).

24. Subbotina A.V., Grijbovski A.M. Opisatel'naya statistika i proverka normal'nosti raspredeleniya kolichestvennih dannikh [Descriptive statistics and normality testing for quantitative data]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2014. No.2. PP. 51-57. [in Russian]

25. Fletcher R. et al. Klinicheskaya ehpidemiologiya. 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].

#### Контактная информация:

Гржибовский Андрей Мечиславович – доктор медицины, магистр международного общественного здравоохранения, Старший советник Национального Института Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия; Руководитель отдела международных программ и инновационного развития ЦНИЛ СГМУ, г. Архангельск, Россия; Профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Медицинского Института Северо-Восточного Федерального Университета, г. Якутск, Россия; Профессор Международного Казахско-Турецкого Университета им. Х.А. Ясяви, г. Туркестан, Казахстан.

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

**Email:** Andrej.Grijbovski@gmail.com

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

26. Kharkova O.A., Grijbovski A.M. Sravnenie odnoy i dvuh nesvyazannih viborok s pomoshyu paketa statisticheskikh programm STATA: neparametricheskie kriterii [Analysis of one and two independent samples using STATA software: nonparametric tests]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2014. No.4. PP. 60-64. [in Russian].

27. Kharkova O.A., Grijbovski A.M. Sravnenie odnoy i dvuh nesvyazannih viborok s pomoshyu paketa statisticheskikh programm STATA: parametricheskie kriterii [Analysis of one and two independent samples using STATA software: parametric tests]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2014. No.3. PP. 57-61. [in Russian].

28. Yunkerov V.I., Grigoryev S.G. Matematiko-statisticheskaya obraboka daanikh meditsinskih issledovaniy [Mathematical and statistical analysis of medical research data]. SPb.: VMedA, 2002. P. 266. [in Russian]

29. Beaglehole R., Bonita R. Basic epidemiology. World Health Organization, Geneva, 1993.

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

31. Gorbatova M.A., Gorbatova L.N., Grijbovski A.M. Dental caries experience among 15-year-old adolescents in north-west Russia // Int. J. Circumpolar Health. 2011. Vol. 3. P. 232-235.

32. Gorbatova M.A., Gorbatova L.N., Pastbin M.U., Grijbovski A.M. Urban-rural differences in dental caries experience among 6-year-old children in the Russian north // Rural Remote Health. 2012. Vol. 12. P. 1999.

33. Gorbatova M.A., Grijbovski A.M., Gorbatova L.N., Honkala E. Dental caries experience among 12-year-old children in Northwest Russia // Community Dent. Health. 2012. Vol. 1. P. 20-24.

Получена: 17 марта 2016 / Принята: 24 апреля 2016 / Опубликовано online: 6 мая 2016

УДК 615.015.2

## ИНДИКАТОРЫ ОЦЕНКИ РАЦИОНАЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

**Айгуль З. Мусина**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4603-2131>

**Назгуль А. Сейтмаганбетова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-7718-4464>

**Лаззат М. Жамалиева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3625-3651>

**Газиза А. Смагулова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7222-620X>

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

<sup>1</sup>Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан;

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

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

<sup>4</sup>Северо-восточный федеральный университет имени М.К.Аммосова, г. Якутск, Россия;

<sup>5</sup>Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан

### Резюме

Фармакотерапия на сегодняшний день является основным видом лечения большинства заболеваний. Она оказывает влияние на исход, выживаемость, и качество жизни пациентов. Фармакотерапия должна быть направлена на проведение эффективного, грамотного, безопасного, рационального, индивидуализированного и экономного лечения. Лекарственные препараты играют важную роль в современном мире. Расходы государства на них являются самой быстро растущей статьёй бюджетов здравоохранения, достигая в некоторых странах до 40%. На фоне недостатка финансовых ресурсов, квалифицированной медицинской помощи, во многих странах применяются необоснованные медицинские вмешательства, в том числе, и нерациональная лекарственная терапия, приводящие к значительным материальным расходам и ухудшению качества жизни пациентов. Полипрагмазия, неблагоприятные побочные реакции, использование лекарств, не имеющих доказательной базы, приводят к увеличению стоимости лечения и снижению его эффективности.

В статье подробно представлены такие современные методы борьбы с полипрагмазией, как критерии Бирса, STOPP/START критерии, индекс рациональности лекарственных средств (MAI), учет межлекарственных взаимодействий (Drug–drug interactions), оценка триггеров нежелательных событий - шкала GerontoNet. Эти методы показали свою действенность в плане повышения эффективности, безопасности фармакотерапии, сокращения количества не рационально назначаемых лекарств и их комбинаций, сокращения расходов на лечения. Мы представляем преимущества и недостатки каждого из этих критериев оценки рациональности фармакотерапии.

**Ключевые слова:** полипрагмазия, нежелательная побочная реакция, межлекарственные взаимодействия, оптимизация фармакотерапии, критерий Бирса, STOPP/START критерии.

**Благодарность:** Авторы работы выражают благодарность профессорско-преподавательскому составу кафедры клинической фармакологии и терапии Российской Академии Последипломного Образования (г.Москва, МЗ РФ) в лице профессора Сычева Д.А.

## Summary

**INDICATORS OF RATIONAL DRUG USE****Aigul Z. Mussina**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4603-2131>**Nazgul A. Seitmaganbetova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-7718-4464>**Lazzat M. Zhamalieva**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3625-3651>**Gaziza A. Smagulova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7222-620X>**Andrej M. Grjibovski**<sup>2-5</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498><sup>1</sup>West Kazakhstan State Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe, Kazakhstan<sup>2</sup>Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway<sup>3</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia<sup>4</sup>North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia<sup>5</sup>International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan

Pharmacotherapy is the main treatment of the majority of diseases. It influences clinical outcomes, survival and quality of life of patients. Pharmacotherapy should be effective, safe, efficient, and evidence-based. State expenditures for pharmacotherapy are the fastest growing article of healthcare budgets reaching 40% in some countries. Due to the lack of financial resources and qualified medical assistance, many developing countries apply unreasonable medical interventions including irrational drug therapy, which leads to excessive costs and may have a negative effect on patients' quality of life and results of treatment. Polypharmacy, adverse drug reactions and insufficient use of evidence-based pharmacotherapy lead to increased costs and reduced effectiveness of treatment.

In this article we summarize modern methods of detecting polypharmacy used in developed countries. These methods have been shown to improve efficiency, safety of pharmacotherapy, reduce the number of prescribed irrational drugs / drug combinations and to reduce treatment costs. We present the Beers criteria, STOPP and START criteria, Medication Appropriateness Index criteria, drug–drug interactions use, risk management problems associated with drug use (GerontoNet adverse drugs reaction risk score) and discuss advantages and disadvantages of drug therapy rationality evaluation criteria.

**Keywords:** polypharmacy, unwanted side effects, drug interactions, optimization of pharmacotherapy, Beers criteria, STOPP/START criteria.

## Түйін

**ДӘРІЛІК ТЕРАПИЯ ТИІМДІЛІГІН  
БАҒАЛАУ ИНДИКАТОРЛАРЫ****Айгүл З. Мусина**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4603-2131>**Назгүл А. Сейтмағанбетова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-7718-4464>**Ләззат М. Жамалиева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3625-3651>**Ғазиза Ә. Смағұлова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7222-620X>**Андрей М. Гржибовский**<sup>2-5</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498><sup>1</sup>Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан мемлекеттік медицина университеті, Ақтөбе қ., Қазақстан<sup>2</sup>Қоғамдық Денсаулық сақтау Ұлттық Институты, Осло қ., Норвегия;<sup>3</sup>Солтүстік Мемлекеттік Медициналық Университеті, Архангельск қ., Ресей;<sup>4</sup>Х.А. Ясави ат. Халықаралық Қазақ – Түрік Университеті, Туркестан, Қазақстан;<sup>5</sup>Солтүстік - Шығыс Федералдық Университеті, Якутск қ., Ресей;

**Благодарность:** Авторы работы выражают благодарность профессорско-преподавательскому составу кафедры клинической фармакологии и терапии Российской Академии Последипломного Образования (г.Москва, МЗ РФ) в лице профессора Сычева Д.А.



Бүгінгі күнгі фармакотерапия – ауруларды емдеудің негізгі түрі. Ол көптеген аурулардан сауығуға, өлімнен аман қалуына, пациенттер өмірі сапасына әсер етеді. Фармакотерапия тиімді, сауатты, қауіпсіз, орынды, жеке адамға және үнемді емді орындауға бағытталуы тиіс. Дәрілік заттар қазіргі әлемде маңызды рөл атқарады. Оларға бөлінген мемлекет шығындары ең өсіп келе жатқан денсаулық сақтау бюджетінің басты тармағының бірі, кейбір елдерде ол 40% дейін жетеді. Санатты медициналық көмек көрсетуде қаржылық ресурстар жетіспеушілігі болса да, көптеген елдерде айтарлықтай материалдық ресурстарын шығындайтын және пациент өмірі сапасын нашарлататын негізсіз медициналық шаралар (оның ішінде тиімсіз дәрілік терапия) қолданылады. Полипрагмазия, жағымсыз қосымша реакциялар, дәлелденген негізі жоқ дәрілерді қолдану емдеу құнын арттырады, оның тиімділігін төмендетеді.

Шолу мақаласында полипрагмазиямен заманауи күрес әдістері толық берілген, олар өзінің тиімділігін дәлелдеген, ем әсерін өсіреді, фармакотерапияның қауіпсіздігін арттырады, тиімсіз тағайындалатын дәрілер санын және олардың бірге қолданылуын қысқартады. Олар емдеу-профилактикалық мекемелерінде дәрі қолдануға байланысты Бирс және STOPP/START көрсеткіштері, дәрілік заттардың тиімділігі индексі (MAI), дәрілікаралық өзара әрекеттесуді есепке алу (Drug–drug interactions), GerontoNet шкаласы – жағымсыз іс-шараның бағалау триггерлері. Медициналық мекемелер жағдайында тиімді фармакотерапияны пайдалану көрсеткіштерін қолданған әлемдік зерттеулері, олардың оң нәтижелері берілген.

Шолу зерттеудің мақсаты фармакотерапияның тиімділігін бағалау критерийлерінің әрбір артықшылықтары мен кемшіліктерін бағалауға болады.

Түйінді сөздер: полипрагмазия, жағымсыз қосымша реакция, дәріаралық өзара әсерлер, фармакотерапияны оңтайландыру, Бирс көрсеткіші, STOPP/START көрсеткіштері.

#### **Библиографическая ссылка:**

Мусина А.З., Сейтмағанбетова Н.А., Жамалиева Л.М., Смагулова Г.А., Гржибовский А.М. Индикаторы оценки рациональности лекарственной терапии // Наука и Здравоохранение. 2016. №2. С. 29-46.

Mussina A.Z., Seitmaganbetova N.A., Zhamaliev L.M., Smagulova G.A., Grijbovski A.M. Indicators of rational drug use. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 2, pp. 29-46.

Мусина А.З., Сейтмағанбетова Н.А., Жамалиева Л.М., Смагулова Г.А., Гржибовский А.М. Дәрілік терапия тиімділігін бағалау индикаторлары // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №2. Б. 29-46.

#### **Введение**

**Актуальность:** Фармакотерапия в Республике Казахстан регламентируется стандартами и протоколами лечения. Рациональный выбор и рациональное использование лекарств особенно в больницах скорой медицинской помощи являются факторами, определяющими лечение заболеваний, не зависимо от нозологической формы. Внедрение и совершенствование формулярной системы в медицинской организации обеспечивает рациональное назначение и использование лекарственных препаратов, основанное на принципах доказательной медицины [9].

Однако формулярная система в стационарах не всегда может воспрепятствовать некорректному применению даже наиболее эффективных лекарственных средств, не может гарантировать высокое качество медицинского обслуживания, рациональное назначение лекарств. Выполнение предписаний формуляра может искажаться неэффективным обеспечением лечебного и диагностического процесса.

Полипрагмазия - греч. poly - много, прагма - предмет или действие одновременное и нередко необоснованное применение у одного больного большого количества ЛС (как правило, более 5) без учета их биологической

**Благодарность:** Авторы работы выражают благодарность профессорско-преподавательскому составу кафедры клинической фармакологии и терапии Российской Академии Последипломного Образования (г.Москва, МЗ РФ) в лице профессора Сычева Д.А.



совместимости или целесообразности. Причина полипрагмазии часто скрывается в присутствии нескольких заболеваний у пациента. Особенно часто полипрагмазия встречается при лечении пациентов в критическом состоянии (в отделениях реанимации и интенсивной терапии).

По данным Национального центра экспертизы лекарственных средств и изделий медицинского назначения Республики Казахстан (РК), в амбулаторных и стационарных условиях больным одновременно назначают от 2-3 до 6-10 лекарственных препаратов и более [6].

Клинические последствия полипрагмазии – развитие неблагоприятных побочных реакций, неэффективность терапии, удорожание лечения. Нежелательные реакции развиваются у 4-29% пациентов, принимающих различные лекарственные препараты (ЛП). У больных, находящихся на лечении в стационаре в Российской Федерации (РФ), нежелательные лекарственные реакции (НЛР) возникают в 17-30% случаев, примерно у 3-14% пациентов из-за НЛР удлиняется срок госпитализации, и даже является причиной смерти в стационаре [7]. Одна из причин увеличения числа побочных эффектов – частое нерациональное и необоснованное применение лекарственных средств (ЛС).

Побочные реакции у госпитализированных больных в развивающихся странах возникают у 30-40% пациентов [11].

Другой серьезной клинической проблемой фармакотерапии является возникновение потенциально опасных сочетаний ЛС, которые также приводят к НЛР. По данным различных источников, 17-23% назначаемых врачами сочетаний ЛС – потенциально опасные. У 6-8% пациентов, получающих потенциально опасные комбинации ЛС, развиваются НЛР, по статистическим данным, только в США от НЛР ежегодно умирают 160 тыс. больных. Причина смерти  $\frac{1}{3}$  из них – взаимодействия ЛС, связанные с применением потенциально опасных сочетаний [7].

Риск развития опасных взаимодействий особенно высок при назначении сразу

нескольких ЛС, а также биологических активных добавок (особенно растительного происхождения). Если больному назначено два ЛС, то вероятность развития взаимодействия составляет 3-5%, а если 10 ЛС – не менее 20% [7].

Таким образом, оптимизация использования лекарственных средств важна не только с экономической, но и с медицинской точки зрения.

В соответствии с Кодексом Республики Казахстан (с изменениями и дополнениями по состоянию на 01.01.2016 г.) «О здоровье народа и системе здравоохранения» утверждены Правила организации и деятельности службы клинической фармакологии в медицинских организациях Республики Казахстан [5]. В обязанности врача – клинического фармаколога входят участие в проведении экспертизы медикаментозной терапии больных и оценка использования лекарственных средств в рамках внутреннего контроля качества оказания медицинской помощи [14]. Для обеспечения высокого качества лечения необходим контроль за назначением и использованием лекарственных средств. В стационарах такой аудит и обратная связь известны как оценка использования лекарственных средств. При таком подходе необходим координатор, ответственный за организацию работы. Таким координатором может выступить врач – клинический фармаколог. Он проводит консультативное сопровождение фармакотерапии больных в медицинских организациях по вопросам выбора, режима дозирования, взаимодействия и побочных действиях лекарственных средств; информирование работников здравоохранения о новых отечественных и международных инновационных технологиях в области медикаментозного лечения, основанных на принципах доказательной медицины; обеспечение рационального использования лекарственных средств в организациях здравоохранения и проведение информационно – консультативных мероприятий, направленных на совершенствование практики применения лекарственных средств;

**Благодарность:** Авторы работы выражают благодарность профессорско-преподавательскому составу кафедры клинической фармакологии и терапии Российской Академии Последипломного Образования (г.Москва, МЗ РФ) в лице профессора Сычева Д.А.

планомерная работа по формированию у врачей, среднего медицинского персонала и пациентов навыков и моделей поведения в сторону разумного применения лекарств.

Таким образом, знание врачом основных механизмов взаимодействия ЛС, учет факторов риска опасных взаимодействий, а также четко отлаженная система информирования о клинически значимых взаимодействиях ЛС позволяют повысить эффективность и безопасность проводимой фармакотерапии.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), принятому в 1985 г., рациональное использование ЛС означает, что пациенты принимают ЛС надлежащим образом в соответствии с клинической необходимостью, в дозах, отвечающих их индивидуальным потребностям, в течение адекватного периода времени, причем стоимость ЛС должна быть минимальна для пациентов и для общества в целом [3]. Индикаторами, характеризующими рациональное использование ЛС в медицинской организации (МО), выделенными ВОЗ, являются:

- среднее число препаратов, назначаемых в МО
- процент использования конкретной категории лекарств в МО
- процент парентерального использования ЛС в МО
- процент назначенных препаратов, включенных в перечень основных ЛС
- процент адекватно маркированных ЛС в МО
- процент пациентов, осведомленных о том, как надо принимать препарат
- доступность клинических рекомендаций в МО

Специалистами Лекарственного информационно-аналитического центра Министерства здравоохранения РК совместно с консалтинговой компанией Euro Health Group (Дания) было проведено исследование по использованию лекарственных средств в рамках реализации Проекта «Передача технологий и проведение институциональной реформы в секторе здравоохранения

Республики Казахстан». Целью исследования было изучение привычной практики назначения лекарственных препаратов врачами на амбулаторном уровне и проведение количественной оценки использования лекарственных средств по индикаторам ВОЗ. Было выявлено умеренное количество препаратов, выписываемых одному пациенту, что является позитивным показателем врачебной грамотности. Между тем, избыточное назначение антибиотиков (в 50% случаев) и инъекционных препаратов (в 35% случаев) требует проведения управленческих и образовательных мероприятий для врачей [1]. Однако мы не встретили данных по проведению такого рода исследований на уровне стационарного звена.

Неблагоприятные побочные реакции (НПР) ЛС или нежелательные лекарственные реакции (НЛР) определяются ВОЗ как любые непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, которые возникают при использовании лекарственного препарата в рекомендуемых дозах.

В Казахстане фармаконадзор и мониторинг побочных действий ЛС проводится Комитетом контроля фармацевтической и медицинской деятельности и Национальным центром экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники [15].

По данным литературы, к современным, научно-обоснованным, доказательным методам борьбы с полипрагмазией в клинической практике относятся алгоритмы, когда проводится анализ назначений фармакотерапии, и используются «ограничительные» перечни лекарственных средств – критерии некачественной фармакотерапии [18, 24, 27, 29].

К первым относится индекс рациональности ЛС (Medication Appropriateness Index (MAI)). Ко вторым методам относятся критерии Бирса (Американской гериатрической ассоциации, 2012) и STOPP/START критерии (STOPP – the Screening Tool of Older Persons Prescriptions, Рекомендации Национальной службы здравоохранения Великобритании, NHS, 2013,

**Благодарность:** Авторы работы выражают благодарность профессорско-преподавательскому составу кафедры клинической фармакологии и терапии Российской Академии Последипломного Образования (г.Москва, МЗ РФ) в лице профессора Сычева Д.А.

обновления 2015). Еще один эффективный метод выявления возможных (незарегистрированных) НПР, который позволяет проводить их профилактику – это «методика глобальной оценки триггеров» (Global Trigger Tool) [39].

Кроме выше перечисленных, в геронтологической практике внедрены и использованы, по данным англоязычной литературы, и другие «ограничительные» перечни ЛС - критерии не качественной фармакотерапии. Среди них:

- Концепция потенциально не рекомендованных средств у пожилых пациентов старше 75 лет / список Французского консенсуса (2007).

- Стратегия «Улучшение назначения препаратов у пожилых пациентов (IPET – Improved Prescribing in the Elderly Tool)»

- Австралийские индикаторы нерационального назначения лекарственных средств (NIC Indicators – ePACT, 2002): 52 индикатора нерационального применения различных ЛС, применяемых при различных заболеваниях.

- Ирландские «обзорные» индикаторы (2005): 16 индикаторов качества применения ЛС, разработанных на основе опроса врачей.

- Критерии NORGEF (Норвежские «явные» критерии общей практики, 2009): 36 норвежских критериев качества применения ЛС у пациентов старше 75 лет.

- FORTA (2011), Германия

- Критерии PINCER (Критерии предотвращения ошибок применения ЛС с участием фармацевтов, 2012): 10 индикаторов, валидизированных в общей клинической практике Великобритании.

- Критерии потенциально опасных межлекарственных взаимодействий и взаимодействий лекарственное средств - заболевание (США, 2005): 50 взаимодействий лекарственное средство - заболеваний и 6 межлекарственных взаимодействий, как маркеры низкого качества применения ЛС.

- Индикаторы не рационального применения и ошибок при назначении ЛС (Критерии Practice Partner Research Network,

США, 2010): 30 индикаторов качества применения ЛС.

- Индикаторы RCGP (Великобритания, 2011): 34 индикатора безопасного применения ЛС, разработанные консенсусом экспертов Королевского колледжа общемедицинской практики (RCGP).

- Шотландские индикаторы нежелательных назначений у «уязвимых» пациентов (Великобритания, 2011), разработанные на основе анализа общемедицинской практики (ведения 1,7 миллионов пациентов).

В Казахстане данные критерии в настоящее время не применяются.

По данным литературы есть работы по внедрению в практику казахстанской медицинской организации чек-листа оценки использования ЛС согласно рекомендациям ВОЗ [32].

**Целью** нашего обзорного исследования явилась оценка преимуществ и недостатков некоторых критериев оценки рациональности фармакотерапии (индекс рациональности ЛС, критерии Бирса, межлекарственные взаимодействия, STOPP/START критерии, методика глобальной оценки триггеров).

**Индекс рациональности ЛС Medication Appropriateness Index (MAI).** Разработан в 1992 году J. T. Hanlon (USA) [29]. Представляет собой опросник для врача/эксперта из 10 вопросов, на которые нужно ответить по каждому из назначенных ЛС. Используется для оценки качества фармакотерапии и оценки эффективности методов ее оптимизации (в т.ч. различных методов борьбы с полипрагмазией); для выявления нерекондованных («нежелательных») ЛС и «выстраивания» рейтинга ЛС по степени их «нужности»/«не нужности» и принятия решений об отмене. MAI – количественный критерий оценки обоснованности лекарственного назначения. На анализ одного ЛС эксперт затрачивает в среднем 10 мин. Оригинальная версия MAI больше подходит для экспертной оценки, чем для рутинного применения в клинической практике. В отличие от других методов

**Благодарность:** Авторы работы выражают благодарность профессорско-преподавательскому составу кафедры клинической фармакологии и терапии Российской Академии Последипломного Образования (г.Москва, МЗ РФ) в лице профессора Сычева Д.А.

(например, STOPP/START) не позволяет выявлять необоснованно назначенные ЛС.

Рассчитав индекс MAI по каждому препарату, можно посчитать среднее MAI для каждого пациента. Если считать MAI для всех ЛС за определенный период, то можно оценить качество фармакотерапии в динамике в отделении, стационаре, городе, области, стране и т.д. Для отдельного пациента на основе значения MAI для каждого из назначенных препаратов можно выстроить рейтинг ЛС в листе назначений по «степени их ненужности / нерекомендованности» с соответствующими решениями об отмене. Результаты Кохрановского систематического обзора показали снижение Индекса рациональности применения ЛС при применении различных методов борьбы с полипрагмазией [35].

Исследования, в которых проанализированы критерии MAI: Проведены исследования не только в стационарах, но и в амбулаторной практике среди пожилых пациентов Дании, при этом выявлено, что 39,5% из назначенных препаратов имели одну или более несоответствующие оценки из 10 критериев, составляющих опросник MAI. В общей сложности 12,3% препаратов были оценены как «не показано», 6% были оценены как «неэффективные», 6,7% были приведены в неправильной дозе, 0,7% из препаратов имели клинически значимые лекарственные взаимодействия, 3,1% - терапевтические дублирования, 16,5% были приведены в недопустимой продолжительности и 27,1% из препаратов не были наименее дорогой альтернативой [20]. Также с помощью опросника MAI оценивали лекарственную терапию пациентов с коморбидной патологией [38].

Таким образом, MAI - валидизированный инструмент оценки качества фармакотерапии и выявления в лекарственных назначениях не рекомендованных («не подходящих») ЛС, имеющий взаимосвязь с развитием НПР. Недостатком инструмента MAI является то, что он не учитывает «недоиспользование» ЛС.

**Критерии Бирса.** Коморбидность наряду с эффектами физиологического старения

делают лиц пожилого возраста особенно уязвимыми в отношении побочных эффектов препаратов, их взаимодействий, удлинняя сроки госпитализации и иногда приводя к летальному исходу. В большинстве развитых странах мира происходит стремительное старение населения. Так, по прогнозам ООН, к 2025 г. число людей старше 60 лет на Земле достигнет 1,2 млрд. У одного пациента старше 60 лет обнаруживают в среднем 4-5 различных заболеваний, что закономерно сопровождается ростом потребления разнообразных ЛС. Кроме того, риск возникновения НПР у пациентов старше 60 лет в 1,5 раза выше, чем у молодых. Следует особо подчеркнуть, что наибольшее число смертельных исходов, связанных с нерациональной фармакотерапией, приходится на возраст 80-90 лет, что связано с изменением фармакокинетики и фармакодинамики ЛС в организме пожилых людей. Пожилой возраст считают фактором риска опасных взаимодействий ЛС, комбинировать ЛС у таких больных следует с особой осторожностью и тщательностью. Для безопасного и адекватного лечения больных пожилого возраста в 1991 г., на основе консенсуса группы экспертов, с помощью Delphi-метода были созданы Veers-критерии (Бирса). Это список конкретных ЛС, применение которых является нецелесообразным в лечении пожилых людей, так как они имеют НПР у данной группы людей. Критерии позволяют предотвратить нежелательные побочные эффекты и, таким образом, оптимизировать лекарственную терапию у пожилых людей. Данные критерии предназначены для использования во всех амбулаторных и стационарных учреждениях здравоохранения у людей старше 65 лет. Список потенциально нерекондуемых лекарственных препаратов был опубликован в 1991 году для проживающих в домах для престарелых и в дальнейшем расширен и пересмотрен в 1997 и 2003 гг. Возможность регулярного и своевременного обновления этих критериев чрезвычайно важна для их дальнейшего использования при выборе

**Благодарность:** Авторы работы выражают благодарность профессорско-преподавательскому составу кафедры клинической фармакологии и терапии Российской Академии Последипломного Образования (г.Москва, МЗ РФ) в лице профессора Сычева Д.А.

лекарственных препаратов. В 2012 году критерии Бирса были пересмотрены экспертами в области гериатрии и фармакотерапии с помощью дельфийского метода при поддержке Американского гериатрического общества [18]. Основной целевой аудиторией являются практикующие врачи. Смысл создания критериев заключается в том, чтобы помочь врачам в выборе назначаемых лекарств, обучить клиницистов и пациентов рациональному использованию ЛП.

В обновленные критерии Бирса вошли ЛП, которые разделены на 3 категории:

1. Потенциально не рекомендуемые ЛП, применения которых следует избегать у пожилых людей;

2. Потенциально не рекомендуемые ЛП, применения которых следует избегать у пожилых людей с определенными заболеваниями и синдромами, так как данные лекарства могут спровоцировать их обострение;

3. ЛП, которые следует применять с осторожностью у пожилых людей.

В ряде стран проводились исследования, в которых оценивали частоту назначения потенциально не рекомендуемых ЛП пожилым людям и неблагоприятные последствия применения данных препаратов у таких пациентов. В исследовании испанских ученых у 634 пожилых пациентов частота использования потенциально не рекомендуемых ЛС, определенных с помощью критериев Бирса, при выписке очень высока, один пациент из пяти получает данные препараты (22,9%). Кроме того, она возрастает с увеличением числа назначаемых лекарственных препаратов [30]. В Западной Австралии выявили связь между приемом лекарств из списка Бирса и связанных с их воздействием внеплановых госпитализаций у пожилых, особенно опасными в этом плане оказались индометацин, напроксен и амиодарон [36]. Исследование, проведенное в Италии показало, что существует сильная и значимая корреляция между количеством сопутствующих заболеваний и назначением нереконмендованных лекарств [26].

Обновленные критерии Бирса на русском языке в полном объеме публиковались в 2013г.[16]. Сотрудниками Российской Академии Последипломного Образования ретроспективно проанализирована фармакотерапия пациентов пожилого возраста в многопрофильном стационаре, в результате выявлено, что 40,76% пациентов получали нереконмендованные препараты из списка Бирса [41]. Несмотря на широкую распространенность в других странах, в Казахстане критерии Бирса до сих пор не используются.

#### **Межлекарственные взаимодействия.**

Лекарственные взаимодействия (ЛВ) происходят тогда, когда одно лекарственное средство оказывает влияние на фармакологическое действие другого ЛС. Это связано с их взаимным влиянием на процессы всасывания, распределения, биотрансформации и выведения из организма. Лекарственное взаимодействие является важной медицинской проблемой, поскольку оно может уменьшить или усилить эффект препаратов и вызывать побочные реакции у пациентов, получающих множественную лекарственную терапию. Около 6% госпитализаций у пожилых связаны с неблагоприятными событиями, вызванными взаимодействием лекарств [19]. В тоже время, в подавляющем большинстве случаев, ЛВ являются прогнозируемыми и их развития можно избежать. Согласно результатам исследований, частота развития потенциальных ЛВ варьирует в пределах от 4% до 46% [8]. В ряде исследований было продемонстрировано, что пожилые люди подвергаются большему риску воздействия взаимодействия по сравнению с остальным населением и распространенность взаимодействий в этой группе населения резко возросла в последнее десятилетие [40]. Заболеваемость от потенциально опасных лекарственных взаимодействий увеличивается с 13% при приеме 2-х лекарств до 82% при приеме 7 и более препаратов [27]. Проводились исследования лекарственных взаимодействий у пациентов в палатах интенсивной терапии с помощью справочного

**Благодарность:** Авторы работы выражают благодарность профессорско-преподавательскому составу кафедры клинической фармакологии и терапии Российской Академии Последипломного Образования (г.Москва, МЗ РФ) в лице профессора Сычева Д.А.

руководства DDI, в ходе которых было выявлено распространение клинически значимых взаимодействий при полипрагмазии [37].

Основными электронными ресурсами, которые предоставляют информацию по межлекарственным взаимодействиям, являются [www.drugs.com](http://www.drugs.com), [www.medscape.com](http://www.medscape.com). Interaction checker Medscape разработан и для мобильных устройств, что очень удобно использовать в работе любого клинициста. Принцип работы этих «чекеров» заключается в том, что каждый лист назначений может быть проверен с помощью онлайн-чекера межлекарственного взаимодействия Drug Interaction Checker [12], созданного компанией Cerner Multum на основании рекомендаций FDA. В соответствии с данными этого ресурса, анализируются взаимодействия трех уровней – Major, Moderate, Minor. Major – опасные межлекарственные взаимодействия, сочетания которых надо избегать, так как риск при их использовании превышает пользу. Moderate – значимые взаимодействия, которые по возможности следует избегать, так как требуют усиленного мониторинга безопасности. Minor – малозначимые, с минимальным риском возникновения НПР или неэффективности терапии [17].

В многопрофильном стационаре более половины (59,5%) потенциально опасных межлекарственных взаимодействия было выявлено в отделении кардиологии, что может быть связано с большим количеством факторов риска у кардиологических пациентов и полипрагмазией, обусловленной рекомендациями по одновременному применению нескольких ЛС при лечении острого коронарного синдрома [13].

**STOPP/START критерии.** STOPP (Screening Tool of Older People's Prescriptions) – инструмент скрининга лекарственных назначений пожилых пациентов, START (Screening Tool to Alert to Right Treatment) – инструмент скрининга необоснованно назначенных ЛС. STOPP/START критерии были разработаны в 2008 г. в Ирландии, пересмотрены в 2014 г. [24]. Актуальная версия STOPP/START критериев в связи с

расширением доказательной базы по эффективности и безопасности ЛП пожилым пациентам (публикация результатов новых клинических исследований и субанализов) была обновлена в 2015г. Общее количество критериев – 114, включает в себя 80 «STOPP» и 34 «START» критерия. Критерии STOPP/START предназначены для аудита лекарственных назначений во всех амбулаторных и стационарных учреждениях здравоохранения у людей старше 65 лет. Использование критериев при аудите лекарственных назначений должно способствовать снижению риска НПР, и, в первую очередь серьезных, и оптимизировать их лекарственную терапию. Критерии должны способствовать минимизации нежелательных лекарственных назначений пожилым людям, а следовательно, улучшение качество жизни пожилых пациентов.

#### **Структура STOPP критериев (2014)**

• Разделы:

- А. Критерии показаний ЛС (3)
- В. Сердечно-сосудистая система (13)
- С. Свертывающая система (11)
- Д. Центральная нервная система (14)
- Е. Мочевыделительная система (6)
- Ф. Желудочно-кишечная система (4)
- Г. Дыхательная система (4)
- Н. Опорно-двигательная система (9)
- І. Урогенитальная система (2)
- Ј. Эндокринная система (6)
- К. ЛС, увеличивающие риск падений у пожилых (4)
- Л. Анальгетики (3)
- М. Применение ЛС с антимускариновыми/антихолинергическими свойствами (1)

#### **Примеры STOPP-критериев (ver. 2, 2014)**

Критерий А1: Назначение любого ЛС без научно-обоснованного клинического показания.

Критерий А2: Применение любого ЛС больше рекомендуемой длительности во всех случаях, где длительность терапии достаточно хорошо определена.

Критерий В11: Применение ингибиторов АПФ или БРА у пациентов с гиперкалиемией.

**Благодарность:** Авторы работы выражают благодарность профессорско-преподавательскому составу кафедры клинической фармакологии и терапии Российской Академии Последипломного Образования (г.Москва, МЗ РФ) в лице профессора Сычева Д.А.

Критерий С1: Длительное применение аспирина в дозе, превышающей 160 мг в день (повышается риск кровотечений, нет доказательной базы увеличения эффективности подобной терапии).

Критерий С8: Применение антагонистов витамина К, прямых ингибиторов тромбина или ингибиторов фактора Ха >6 мес для лечения первого эпизода тромбоза глубоких вен при отсутствии провоцирующих факторов риска (нет доказанной пользы).

Исследования, проведенные по критериям STOPP/START:

При использовании STOPP/START критериев в Бельгии было установлено, что неадекватные назначения ЛС были частыми и были связаны со значительным числом случаев госпитализации в стационары скорой помощи пожилых людей. Перелом на фоне остеопороза, индуцированного падением, был наиболее важной причиной госпитализации, и был связан с неадекватным назначением ЛС [21].

Целью исследования, проведенного в Израиле, было выявление факторов, связанных с наличием STOPP-критериев, и отсутствием START-критериев на момент госпитализации и при выписке из гериатрического отделения. Исследователи выявили, что сахарный диабет повышает риск назначения препаратов из списка STOPP почти в четыре раза. [23].

По данным Данилиной К.С., Сычева Д.А., пожилым пациентам, находящимся в терапевтических отделениях стационара г. Москвы назначали по  $6,4 \pm 4,0$  ЛП одновременно. В листах назначений было выявлено 87 потенциально нерекомендуемых ЛП, применения которых следует избегать пожилым людям при определенных клинических ситуациях. Наиболее часто назначаемыми потенциально нерекомендованными ЛП оказались нестероидные противовоспалительные средства при артериальной гипертензии (16% пациентов), а также при хронической почечной недостаточности (10% пациентов) и системные глюкокортикостероиды вместо ингаляционных кортикостероидов в качестве

поддерживающей терапии при хронической обструктивной болезни легких (4,66% пациентов) [4].

Преимущества STOPP START критериев:

- значительно ассоциированы с развитием неблагоприятных побочных реакций, в отличие от критериев Бирса [28];
- Применение STOPP START в течение госпитализаций у пожилых пациентов повышает качество фармакотерапии, при этом эффект сохраняется 6 месяцев [25];
- STOPP START критерии, примененные в первые 72 часа госпитализации, снижают риск НПР (снижение абсолютного риска на 9.3%, NNT 11) и продолжительность госпитализации пожилых пациентов на 3 дня [33].

#### Методика глобальной оценки триггеров (Global Trigger Tool - GTT).

НПР встречаются у 14,7% госпитализированных пациентов, в амбулаторной практике частота НПР может достигать 41%, а серьезные НПР могут являться одной из самых частых причин госпитализаций. 20% НПР расцениваются как серьезные, т.е. приводящие к смерти, продлению госпитализаций, инвалидизации [39]. 30% НПР у пациентов стационара предотвратимы. Врачебные ошибки при назначении ЛС (назначение не по показаниям, с наличием противопоказаний или нарушения регламентированного режима дозирования) являются одной из главных причин развития НПР в стационаре [42].

В США частота нанесения вреда здоровью пациентов из-за ошибок назначения ЛС достигает 2%, всего же ошибки при назначении ЛС могут встречаться в 14% лекарственных назначений для пациентов стационара. В больницах США ежегодно от предотвратимых медицинских ошибок погибает 44-98 тысяч человек, летальные исходы от потенциально предотвратимых осложнений лечения составляет 210-440 тысяч в год, выводя медицинские ошибки на третье место среди причин смертности [31].

Более масштабно проблема представляется, если в исследованиях

**Благодарность:** Авторы работы выражают благодарность профессорско-преподавательскому составу кафедры клинической фармакологии и терапии Российской Академии Последипломного Образования (г.Москва, МЗ РФ) в лице профессора Сычева Д.А.

применялся метод выявления НПР - «методика глобальной оценки триггеров» (Global Trigger Tool - GTT). Впервые концепцию триггера нежелательных событий для выявления нежелательных побочных лекарственных реакций по данным истории болезни (ИБ) предложил Hershel Jick (1974). Позднее David Classen (1992) применил эту идею для автоматизированного поиска триггеров нежелательных событий для выявления НПР (триггеры НПР) в больничной и аптечной информационных системах.

Суть метода: Наличие триггера возможной НПР (например, назначение антидота или отклонение в лабораторных показателях пациента) служило поводом для дальнейшего анализа истории болезни на предмет наличия осложнений лекарственной терапии.

Разработчиками концепции являются:

- Институт повышения качества системы здравоохранения (IHI) [www.ihl.org](http://www.ihl.org)
- Институт безопасной лекарственной практики / терапии (ISMP) [www.ismp.org](http://www.ismp.org)

С 2003 года в Институте совершенствования здравоохранения США (Institute for Healthcare Improvement – IHI) разрабатывается универсальная методика, позволяющая выявлять осложнения лечения, ретроспективно анализируя случайную выборку историй болезни законченных случаев лечения в стационаре. Метод GTT представляет собой относительно простой и недорогой подход к выявлению триггеров нежелательных событий, включая НПР, с последующей формальной оценкой характера и тяжести принесенного вреда здоровью пациента.

Нежелательное (неблагоприятное) событие (adverse event) - «непреднамеренный ущерб физическому здоровью пациента, возникший в результате или в ходе оказания медицинской помощи, потребовавший дополнительного мониторинга, лечения или госпитализации, либо приведший к смерти» [2].

Понятие триггер: Триггер - условия, признаки, при котором происходит нежелательное событие или высок риск его развития. Global Trigger Tool – это эффективный метод оценки вреда, связанного

с лекарством, в лечебно-профилактической организации (ЛПО), метод выявления возможных (незарегистрированных) НПР, что позволяет осуществлять профилактику их развития.

Рекомендации работы с GTT:

- При «ручном» выявлении триггеров нежелательных событий сначала делается случайная выборка историй болезни (ИБ).
- Проводить анализ 1 раз в 2 недели, отбирая по 10 ИБ со сроком госпитализации не меньше суток, исключая пациентов психиатрического и реабилитационного профиля, для которых триггеры не предназначены.
- Сначала эксперты (обычно специально обученные медсестры или фармацевты) просматривают отобранные ИБ с целью выявления триггеров нежелательных событий, тратя на каждую не больше 20 минут, независимо от объема информации ИБ.
- При обнаружении «положительного» триггера нежелательного события анализируют соответствующий раздел ИБ, чтобы определить, действительно ли произошла НПР, и найти документальное подтверждение вреда, причиненного здоровью пациента вследствие оказанной медицинской помощи.

Главные источники информации о триггерах: лист лекарственных назначений, дневники наблюдений в истории болезни, результаты лабораторных исследований, заявки на консультации специалистов (аллерголога, дерматолога).

Варианты отбора историй болезни

- Случайный отбор (IHI)
- Отбор по триггерам, информация о которых собирается в автоматическом режиме (аптека, лаборатория, оперативный отдел)
- Пациенты с высоким риском НПР (должна быть налажена оценка риска НПР в приемном отделении)

**Шкала оценки риска нежелательных побочных реакций госпитализированного пациента (рис.1)[34].**

- 1) 4 и более заболеваний / состояний +1 балл

**Благодарность:** Авторы работы выражают благодарность профессорско-преподавательскому составу кафедры клинической фармакологии и терапии Российской Академии Последипломного Образования (г.Москва, МЗ РФ) в лице профессора Сычева Д.А.

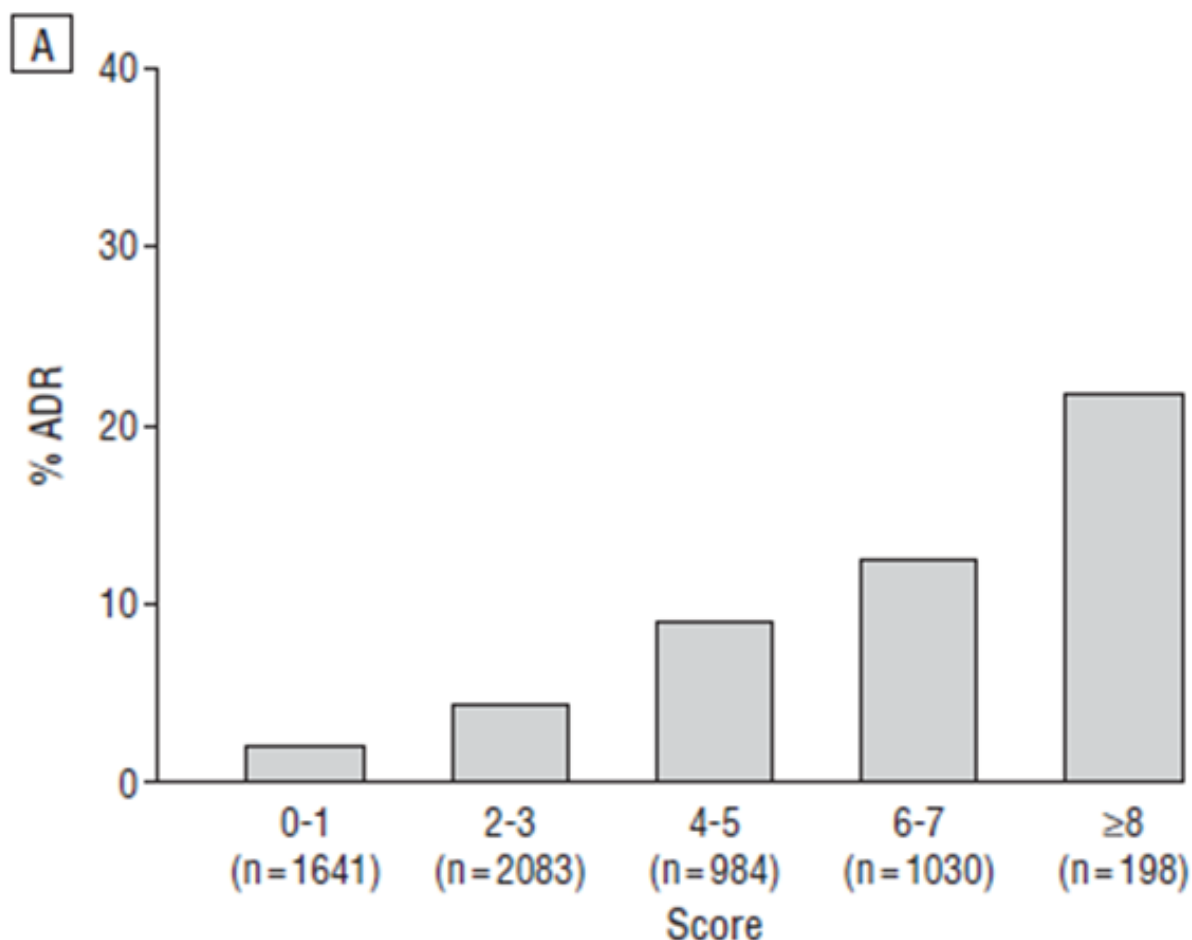


- 2) Хроническая сердечная недостаточность **+1 балл**
- 3) Заболевания печени **+1 балл**
- 4) Назначено менее 5 ЛС **0 баллов**
- 5) Назначено 5-7 ЛС **+1 балл**
- 6) Назначено 8 и более ЛС **+4 балл**
- 7) Нежелательная побочная реакция в анамнезе **+2 балла**
- 8) Почечная дисфункция **+1 балл**
- Анализируемые показатели при проведении методики GTT:

• Собранные данные представляют в виде частоты событий на 1000 пациенто-дней, на 100 случаев госпитализации и доли госпитализаций по причине НПР.

• Анализируют также распределение причиненного вреда по категориям тяжести и типам событий.

Метод GTT повышает выявляемость НПР по сравнению с методом спонтанных (добровольных для врачей) сообщений у госпитализированных больных, как минимум, в 5-10 раз (рис.1)[34].



**Рисунок 1. Риск развития нежелательных побочных реакций в стационаре в зависимости от количества баллов шкалы GerontoNet.**

Результаты регистрации НПР с помощью системы комплексной оценки безопасности по триггерам в МЦ Банка России за январь-май 2015 г. выявили 92 триггера НПР у 74 пациентов. В 12 случаях имели место НПР. Во

всех 12 случаях тяжесть НПР была оценена как “временный вред здоровью”. Прогностическая значимость “положительного” триггера НПР в этом исследовании составила 13% [10].

**Благодарность:** Авторы работы выражают благодарность профессорско-преподавательскому составу кафедры клинической фармакологии и терапии Российской Академии Последипломного Образования (г.Москва, МЗ РФ) в лице профессора Сычева Д.А.

Ограничением метода является зависимость от качества документации. Сильной стороной ГТТ является его способность обнаруживать большее количество, а также различные типы побочных эффектов по сравнению с другими методами обнаружения НПР[22].

Представленные критерии оценки рациональности использования лекарственных средств являются доказанными эффективными мерами борьбы с полипрагмазией, особенно в уязвимой группе пациентов (коморбидные пациенты, пациенты пожилого возраста, пациенты реанимационного отделения). Их практическое применение является необходимым и важным условием в любой медицинской организации для оптимизации фармакотерапии. Обучение врачей клинических фармакологов данным методикам позволит осуществлять одну из стратегий клинико-фармакологической службы республики Казахстан – совершенствование рациональности применения ЛС. У врачей клинических фармакологов необходимо сформировать навык аудита листов лекарственных назначений на предмет выявления не обоснованно назначенных лекарств, потенциально опасных и не рациональных комбинаций, с использованием информационных технологий (в т.ч. компьютерных программ, интернет-ресурсов по прогнозированию межлекарственных взаимодействий). Современные методы борьбы с полипрагмазией, доказавшие свою эффективность в плане повышения эффективности, безопасности фармакотерапии, сокращения количества не рационально назначаемых лекарств и их комбинаций, сокращения расходов на лечения (критерии Бирса, STOPP-START критерии, индекс рациональности лекарственных средств, выявление триггеров в лечебно-профилактической организации, учет межлекарственных взаимодействий), помогут казахстанскому врачу оптимизировать лекарственную терапию.

#### **Литература:**

1. Ахимова А.Д., Мушанова З.Е., Макалкина Л.Г., Гурицкая Г.М., Жиренова Ж.Т.

Результаты исследования практики назначения лекарственных средств по индикаторам ВОЗ // Денсаулық сақтауды дамыту. 2012. №3 (64). С. 79-84.

2. ВОЗ. Восьмой форум по вопросам будущего. Управление безопасностью пациентов. – Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2005. 38 с.

3. Всемирная организация здравоохранения. Шестидесят вторая сессия всемирной ассамблеи здравоохранения. Рациональное использование лекарственных средств (резолюция WHA60/16). Женева. 2009. 6с. / Серия технических докладов ВОЗ. №950.

4. Данилина К.С., Сычев Д.А., Головина О.В., Ильина Е.С., Горботенкова С.В. Частота назначения потенциально нерекомендованных лекарственных препаратов (по критериям «stopp start») пожилым пациентам, находящимся в терапевтических отделениях стационара: результаты фармакоэпидемиологического исследования // Фарматека. 2015. №13. С.25-28.

5. Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 01.01.2016 г.).

6. Кузденбаева Р.С. «Что такое полипрагмазия и как ее избежать»: Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медтехники, г. Алматы // Издательский дом «Здоровье Казахстана». 2014. №11/31. URL: <http://www.health-kz.com/> (дата обращения: 04.14.16г.)

7. Кукес В.Г. Клиническая фармакология: учебник / Под ред. В. Г. Кукеса. - 4-е изд., переработ. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1056 с.

8. Манешина О.А., Белоусов Ю.Б. Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия у пожилых пациентов // Качественная клиническая практика. 2008. №3. С.90-93

9. Молдахметова Б.С., Ахимова А.Д., Жусупова Г.К., Ихамбаева А.Н., Есбатырова Л.М. Формулярная система – инструмент рационального использования лекарственных

**Благодарность:** Авторы работы выражают благодарность профессорско-преподавательскому составу кафедры клинической фармакологии и терапии Российской Академии Последипломного Образования (г.Москва, МЗ РФ) в лице профессора Сычева Д.А.

средств // Денсаулық сақтауды дамыту. 2013. №3 (68). С. 37-41.

10. Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Отделенов В.А., Пающик С.А., Яшина Л.П., Сычев Д.А. Использование триггеров нежелательных событий для выявления побочных реакций при применении лекарственных средств в стационаре // Клиническая фармакология и терапия. 2015. 24 (4). С.55-62.

11. Нургожин Т.С. Фармакологические принципы создания «Списка основных лекарственных средств» и лекарственных формуляров как основа повышения эффективности медикаментозной терапии: автореферат дис....канд.мед.наук. Караганда, 1999, 28 с.

12. Онлайн-чекер межлекарственного взаимодействия/ [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.drugs.com/drug\\_interactions.php?action\\_list\\_id=101277922](http://www.drugs.com/drug_interactions.php?action_list_id=101277922) (дата обращения: 27.03.16)

13. Отделёнов В.А., Новакова А.И., Карасев А.В., Яшина Л.П., Пающик С.А., Сычев Д.А., Клейменова Е.Б., Назаренко Г.И. Оценка частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у больных с полипрагмазией в многопрофильном стационаре. // Клиническая фармакология и терапия. 2012. №5. С. 81-85.

14. Приказ Министерства Здравоохранения и Социального Развития Республики Казахстан №173 от 27.03.15г. «Правила организации и проведения внутренней и внешней экспертиз качества медицинских услуг»

15. Приказ Министра Здравоохранения Республики Казахстан №421 от 29.05.2015г. «Об утверждении Правил проведения фармаконадзора лекарственных средств и мониторинга побочных действий лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники»

16. Сычев Д.А., Данилина К.С., Отделенов В.К. Клинико-фармакологические подходы к решению проблемы полипрагмазии у пожилых пациентов в условиях многопрофильного стационара.// Клиническая фармакология и терапия. 2013. №22 (2). С.1-9.

17. Хохлов А.А., Сычев Д.А., Сироткина А.М. Аспекты безопасного применения статинов: межлекарственное взаимодействие, фармакогенетические вопросы // Universum: Медицина и фармакология: электрон. науч. журн. 2016. №1-2 (24).

18. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults // J. Am. Geriatr. Soc. 2012. 60 (4). P. 616-631.

19. Bacic-Vrca V., Marusic S., Erdeljic V., Falamic S., Gojo-Tomic N., Rahelic D. The incidence of potential drug–drug interactions in elderly patients with arterial hypertension// Pharmacy World & Science 2010. Volume 32. Issue 6. pp 815.

20. Bregnhøj L., Thirstrup S., Kristensen M.B., Bjerrum L., Sonne J Prevalence of inappropriate prescribing in primary care//Pharmacy World & Science 2007. Volume 29. Issue 3. P. 109-115

21. Dalleur O., Spinewine A., Henrard S., Losseau C., Speybroeck N., Boland B. Inappropriate Prescribing and Related Hospital Admissions in Frail Older Persons According to the STOPP and START Criteria// Drugs & Aging 2012. Volume 29. Issue 10. P. 829-837

22. Doupi P., Svaar H., Bjørn B., Deilkås E., Nylén U., Rutberg H. Use of the Global Trigger Tool in patient safety improvement efforts: Nordic experiences Cognition, Technology & Work // 2015. Volume 17. Issue 1. P. 45-54.

23. Frankenthal D., Lerman Y., Lerman Y. The impact of hospitalization on potentially inappropriate prescribing in an acute medical geriatric division // International Journal of Clinical Pharmacy 2015. Volume 37. Issue 1. P. 60-67.

24. Gallagher P., Ryan C., Byrne S., Kennedy J., O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation // Int J Clin Pharmacol Ther. 2008. 46(2). P.72-83.

25. Gallagher P.F., O'Connor M.N., O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria // Clin Pharmacol Ther 2011. 89. P.845–854.

**Благодарность:** Авторы работы выражают благодарность профессорско-преподавательскому составу кафедры клинической фармакологии и терапии Российской Академии Последипломного Образования (г.Москва, МЗ РФ) в лице профессора Сычева Д.А.

26. Giorgio C.D., Provenzani A., Polidori P. Potentially inappropriate drug prescribing in elderly hospitalized patients: an analysis and comparison of explicit criteria // *International Journal of Clinical Pharmacy* 2016. 16. P 1-7.
27. Goldberg R.M., Mabee J., Chan L., Wong S. Drug–drug and drug–disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population // *Am J Emerg Med*. 1996.14. P.447–450.
28. Hamilton H., Gallagher P., Ryan C., Byrne S., O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients // *Arch Intern Med* 2011. 171.P. 1013–9.
29. Hanlon J.T., Schmader K.E. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs Aging*. 2013.30(11). P. 893-900.
30. Hudhra K., García-Caballós M., Jucja B., Casado-Fernández E., Espigares-Rodríguez E., Bueno-Cavanillas A. Frequency of potentially inappropriate prescriptions in older people at discharge according to Beers and STOPP criteria // *International Journal of Clinical Pharmacy* June 2014. Volume 36. Issue 3.P. 596-603.
31. James J.T. A new, evidence-based estimate of patient harms associated with hospital care. *J Patient Saf*. 2013. 9(3). P.122-8.
32. Mazhitov T.M., Makalkina L.G. Introduction of the indicators of rational use of medicines in the management system and the quality of the medical organization. Astana Medical University // *Abstracts Book: International Conference, dedicated to 35th anniversary of the World Health Organization's Alma-Ata Declaration on Primary Health Care (PHC)*. 2013.P. 191
33. O'Connor M.N., Gallagher P., Byrne S., O'Mahony D. Adverse drug reactions in older patients during hospitalisation: are they predictable? // *Age Ageing*. 2012. 41(6). P.771-6.
34. Onder G., Petrovic M., Tangiisuran B., Meinardi M.C., Markito-Notenboom W.P., Somers A., Rajkumar C., Bernabei R., van der Cammen T.J. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score // *Arch Intern Med*. 2010. 12. 170(13). P.1142-8.
35. Patterson S.M., Cadogan C.A., Kerse N., Cardwell C.R., Bradley M.C., Ryan C. et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014.10. CD008165. doi:10.1002/14651858.CD008165.pub3.
36. Price S.D., Holman C., Sanfilippo F.M., Emery J.D. Impact of Specific Beers Criteria Medications on Associations between Drug Exposure and Unplanned Hospitalisation in Elderly Patients Taking High-Risk Drugs: A Case-Time-Control Study in Western Australia // *Drugs & Aging* April 2014. Volume 31. Issue 4. P. 311-325.
37. Ray S, Bhattacharyya M, Pramanik J, Todi S. Drug-drug interactions in the ICU // *Critical Care* 2009. 13. P.495
38. Rose O., Schaffert C., Czarniecki K., Mennemann H.S., Waltering I., Hamacher S., Felsch M., Herich L., Köberlein J. Effect evaluation of an interprofessional medication therapy management approach for multimorbid patients in primary care: a cluster-randomized controlled trial in community care (WestGem study protocol) // *BMC Family Practice* 2015, 16. P.84
39. Seddon M.E., Jackson A., Cameron C., Young M.L., Escott L., Maharaj A., Miller N. The Adverse Drug Event Collaborative: a joint venture to measure medication-related patient harm. *NZ Med J* 2013. 126 (1368). P.9-20.
40. Stafford A.C., Tenni P.C., Peterson G.M., Jackson S.L., Hejlesen A., Villesen C. et al. Drug-related problems identified in medication reviews by Australian pharmacists. *Pharm World Sci*. 2009. 31(2). P.216–23.
41. Sychev D.A., Danilina K.S., Golovina O.V. The frequency of potentially inappropriate medication use according to the Beers' criteria in elderly people at the therapy departments of a multidisciplinary hospital // *Ter Arkh*. 2015. 87(1). P. 27-30.
42. Williams D. Monitoring Medicines Use and Reducing Medication errors: The role of the Clinical Pharmacologist. *Br J Clin Pharmacol*. 2012.3.

#### References:

1. Ahimova A.D., Mushanova Z.E., Makalkina L.G., Gurtskaya G.M., Zhirenova Zh.T. Rezul'taty issledovaniya praktiki naznacheniya lekarstvennykh sredstv po indikatoram VOZ [The results of the study prescribing practices

**Благодарность:** Авторы работы выражают благодарность профессорско-преподавательскому составу кафедры клинической фармакологии и терапии Российской Академии Последипломного Образования (г.Москва, МЗ РФ) в лице профессора Сычева Д.А.

Indicators WHO]. *Densaulyk saktaudy damyту* [Health development]. 2012. № 3 (64). pp. 79-84.

2. Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya. Shest'desyat vtoraya sessiya vsemirnoi assamblei zdavookhraneniya. Ratsional'noe ispol'zovanie lekarstvennykh sredstv [WHO. Eighth Futures Forum on. Manage patient safety]. – Kopengagen: *Evropeiskoe regional'noe byuro VOZ* [WHO Regional Office for Europe], 2005. 38 p.

3. Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya. Shest'desyat vtoraya sessiya vsemirnoi assamblei zdavookhraneniya. Ratsional'noe ispol'zovanie lekarstvennykh sredstv [World Health Organization. Sixty-second World Health Assembly. Rational use of medicines (resolution WHA60 / 16)]. Zheneva.2009.6s / [WHO Technical Report Series]; №950.

4. Danilina K.S., Sychev D.A., Golovina O.V., Il'ina E.S., Gorbatenkova S.V. Chastota naznacheniya potencial'no nerekomendovannykh lekarstvennykh preparatov (po kriteriyam «stopp start») pozhilym patsientam, nakhodyashimsya v terapevticheskikh otdeleniyakh statsionara: rezul'taty farmakoepidemiologicheskogo issledovaniya [The frequency of appointments potentially non-recommended drugs (according to the criteria «stopp start») to elderly patients in therapeutic departments of the hospital: the results of pharmacoepidemiological studies]. *Farmateka* [Farmateka]. 2015. №13. pp.25-28.

5. Kodeks Respubliki Kazakhstan «O zdorov'e naroda i sisteme zdavookhraneniya» [Code of the Republic of Kazakhstan "On people's health and the health care system"] (with alterations and amendments as of 01.01.2016)

6. Kuzdenbaeva R.S. «Chto takoe polipragmaziya i kak ee izbezhat'»: Natsional'nyi tsentr ekspertizy lekarstvennykh sredstv, izdelii meditsinskogo naznacheniya i medtekhniki, g. Almaty ["What is polypharmacy and how to avoid the" National Center for Expertise of medicines, medical devices and medical equipment, Almaty]. Izdatel'skii dom «Zdorov'e Kazakhstana». [Publishing House "Health of Kazakhstan"] 2014. №11/31. URL: <http://www.health-kz.com/> (accessed: 04.14.16)

7. Kukes V.G. Klinicheskaya farmakologiya : uchebnik [Clinical pharmacology textbook] / M. : GEOTAR Media. 2013. 1056 p.

8. Maneshina O.A., Belousov Ju.B. Polipragmaziya i lekarstvennye vzaimodeistviya u pozhilykh patsientov [Polypragmasy and drug interactions in elderly patients]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* [Good clinical practice]. 2008. №3. pp.90-93

9. Moldakhmetova B.S., Akhimova A.D., Zhusupova G.K., Ikhambaeva A.N., Esbatyrova L.M. *Formulyarnaya sistema – instrument ratsional'nogo ispol'zovaniya lekarstvennykh sredstv* [Formulary system - a tool of rational use of medicines]. *Densaulyk saktaudy damyту* [Health development]. 2013. № 3 (68). pp. 37-41.

10. Nazarenko G.I., Kleimenova E.B., Otdelenov V.A., Paiushhik S.A., Jashina L.P., Sychev D.A. Ispol'zovanie triggerov nezhelatel'nykh sobytii dlya vyyavleniya pobochnykh reaktsii pri primenenii lekarstvennykh sredstv v statsionare [The use of adverse event triggers to detect adverse reactions with the use of drugs in a hospital]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical Pharmacology and Therapeutics]. 2015. 24 (4). pp.55-62.

11. Nurgozhin T.S. *Farmakologicheskie printsiipy sozdaniya «Spiska osnovnykh lekarstvennykh sredstv» i lekarstvennykh formulyarov kak osnova povysheniya effektivnosti medikamentoznoi terapii (avtoref. cand. dis.)* [Pharmacological principles of "essential drug list" and drug formularies as a basis for enhancing the effectiveness of drug therapy. Author's Abstract of Cand. Diss.]. Karaganda, 1999, 28 p.

12. Onlain-cheker mezhlekarstvennogo vzaimodejstviya [Online-drug interactions checker] [electronic resource]. – URL: [http://www.drugs.com/drug\\_interactions.php?action\\_list\\_id=101277922](http://www.drugs.com/drug_interactions.php?action_list_id=101277922) (accessed: 27.03.16)

13. Otdeljonov V.A., Novakova A.I., Karasev A.V., Jashina L.P., Pajushhik S.A., Sychev D.A., Klejmenova E.B., Nazarenko G.I. Otsenka chastoty potentsial'no znachimykh mezhlekarstvennykh vzaimodeistvii u bol'nykh s polipragmaziyei v mnogoprofil'nom stacionare [Evaluation of the frequency of potentially significant drug interactions in patients with polypharmacy in a multidisciplinary hospital] // *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*

**Благодарность:** Авторы работы выражают благодарность профессорско-преподавательскому составу кафедры клинической фармакологии и терапии Российской Академии Последипломного Образования (г.Москва, МЗ РФ) в лице профессора Сычева Д.А.

[Clinical Pharmacology and Therapeutics]. 2012. №5. pp. 81-85.

14. *Prikaz Ministerstva Zdravookhraneniya i Sotsial'nogo Razvitiya Respubliki Kazakhstan* [Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan №173 from 27.03.2015 "Terms of organizing and conducting internal and external examination of the quality of medical services"].

15. *Prikaz Ministra Zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan* [Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan № 421 from 29.05.2015 "On approval of the Rules of the pharmacovigilance of medicinal products and monitoring adverse effects of medicines, medical devices and medical equipment»].

16. Sychev D.A., Danilina K.S., Otdelenov V.K. *Kliniko-farmakologicheskie podhody k resheniju problemy polirpagmazii u pozhilyh pacientov v usloviyah mnogoprofil'nogo stacionara* [Clinical and farakologicheskie approaches to solving problems polirpagmazii in elderly patients in a general hospital]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical Pharmacology and Therapeutics]. 2013. №22 (2). pp.1-9.

17. Hohlov A.A., Sychev D.A., Sirotkina A.M. Aspects of safe use of statins: Drug interactions, pharmacogenetic issues. *Medicine and Pharmacology: elektron. nauch. zhurn.* 2016. 1-2(24).

18. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012. 60 (4). pp. 616-631.

19. Bacic-Vrca V., Marusic S., Erdeljic V., Falamic S., Gojo-Tomic N., Rahelic D. The incidence of potential drug–drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. *Pharmacy World & Science* 2010. Volume 32. Issue 6. pp 815.

20. Bregnhøj L., Thirstrup S., Kristensen M.B., Bjerrum L., Sonne J. Prevalence of inappropriate prescribing in primary care. *Pharmacy World & Science* 2007. Volume 29. Issue 3. pp. 109-115

21. Dalleur O., Spinewine A., Henrard S., Losseau C., Speybroeck N., Boland B. Inappropriate Prescribing and Related Hospital Admissions in Frail Older Persons According to the STOPP and START Criteria. *Drugs & Aging* 2012. Volume 29. Issue 10. pp. 829-837

22. Doupi P., Svaar H., Bjørn B., Deilkås E., Nylén U., Rutberg H. Use of the Global Trigger Tool in patient safety improvement efforts: Nordic experiences Cognition. *Technology & Work.* 2015. Volume 17. Issue 1. pp. 45-54.

23. Frankenthal D., Lerman Y., Lerman Y. The impact of hospitalization on potentially inappropriate prescribing in an acute medical geriatric division. *International Journal of Clinical Pharmacy.* 2015. Volume 37. Issue 1. pp. 60-67

24. Gallagher P., Ryan C., Byrne S., Kennedy J., O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008. 46(2). pp.72-83.

25. Gallagher P.F., O'Connor M.N., O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clin Pharmacol Ther.* 2011. 89. pp.845–854

26. Giorgio C.D., Provenzani A., Polidori P. Potentially inappropriate drug prescribing in elderly hospitalized patients: an analysis and comparison of explicit criteria. *International Journal of Clinical Pharmacy.* 2016. 16. R 1-7.

27. Goldberg R.M., Mabee J., Chan L., Wong S. Drug–drug and drug–disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med.* 1996.14. pp.447–450.

28. Hamilton H., Gallagher P., Ryan C., Byrne S., O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 2011. 171.pp. 1013–9

29. Hanlon J.T., Schmadre KE. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs Aging.* 2013.30(11). pp. 893-900.

30. Hudhra K., García-Caballós M., Jucja B., Casado-Fernández E., Espigares-Rodríguez E., Bueno-Cavanillas A. Frequency of potentially inappropriate prescriptions in older people at discharge according to Beers and STOPP criteria. *International Journal of Clinical Pharmacy.* 2014. Volume 36. Issue 3.pp. 596-603

31. James J.T. A new, evidence-based estimate of patient harms associated with hospital care. *J Patient Saf.* 2013. 9(3). pp.122-8.

**Благодарность:** Авторы работы выражают благодарность профессорско-преподавательскому составу кафедры клинической фармакологии и терапии Российской Академии Последипломного Образования (г.Москва, МЗ РФ) в лице профессора Сычева Д.А.

32. Mazhitov T.M., Makalkina L.G. Introduction of the indicators of rational use of medicines in the management system and the quality of the medical organization. Astana Medical University. *Abstracts Book: International Conference, dedicated to 35th anniversary of the World Health Organization's Alma-Ata Declaration on Primary Health Care (PHC)*. 2013.pp. 191
33. O'Connor M.N., Gallagher P., Byrne S., O'Mahony D. Adverse drug reactions in older patients during hospitalisation: are they predictable? *Age Ageing*. 2012. 41(6). R.771-6.
34. Onder G., Petrovic M., Tangiisuran B., Meinardi M.C., Markito-Notenboom W.P., Somers A., Rajkumar C., Bernabei R., van der Cammen T.J. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med*. 2010. 12. 170(13). R.1142-8.
35. Patterson S.M., Cadogan C.A., Kerse N., Cardwell C.R., Bradley M.C., Ryan C. et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014.10. CD008165. doi:10.1002/14651858.CD008165.pub3.
36. Price S.D., Holman C., Sanfilippo F.M., Emery J.D. Impact of Specific Beers Criteria Medications on Associations between Drug Exposure and Unplanned Hospitalisation in Elderly Patients Taking High-Risk Drugs: A Case-Time-Control Study in Western Australia. *Drugs & Aging*. 2014. Volume 31. Issue 4.pp. 311-325
37. Ray S., Bhattacharyya M., Pramanik J., Todi S Drug-drug interactions in the ICU. *Critical Care*. 2009. 13. P.495
38. Rose O., Schaffert C., Czamecki K., Mennemann H.S., Waltering I., Hamacher S., Felsch M., Herich L., Köberlein J. Effect evaluation of an interprofessional medication therapy management approach for multimorbid patients in primary care: a cluster-randomized controlled trial in community care (WestGem study protocol). *BMC Family Practice* 2015, 16. pp.84
39. Seddon M.E., Jackson A., Cameron C., Young M.L., Escott L., Maharaj A., Miller N. The Adverse Drug Event Collaborative: a joint venture to measure medication-related patient harm. *NZ Med J* 2013. 126 (1368). pp.9-20.
40. Stafford AC, Tenni PC, Peterson GM, Jackson SL, Hejlesen A, Villesen C, et al. Drug-related problems identified in medication reviews by Australian pharmacists. *Pharm World Sci*. 2009. 31(2). pp.216–23.
41. Sychev D.A., Danilina K.S., Golovina O.V. The frequency of potentially inappropriate medication use according to the Beers' criteria in elderly people at the therapy departments of a multidisciplinary hospital. *Ter Arkh*. 2015. 87(1). pp. 27-30.
42. Williams D. Monitoring Medicines Use and Reducing Medication errors: The role of the Clinical Pharmacologist. *Br J Clin Pharmacol*. 2012.3.

**Контактная информация:**

**Мусина Айгуль Закариевна** – магистр медицинских наук, докторант PhD Западно-Казахстанского Государственного медицинского университета имени Марата Оспанова.

**Почтовый адрес:** 030020, г.Актобе, проспект Абулхаир – хана, д. 21, кор.1, кв.30.

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

**Телефон:** 8(7132) 541203, сот.тел.8-777-965-01-49

**Благодарность:** Авторы работы выражают благодарность профессорско-преподавательскому составу кафедры клинической фармакологии и терапии Российской Академии Последипломного Образования (г.Москва, МЗ РФ) в лице профессора Сычева Д.А.



Received: 10 March 2016 / Accepted: 12 April 2016 / Published online: 6 May 2016

UDC 616.89-008.441.44-343.851(51)

## **GUIDELINES ON SUICIDE PREVENTION MEASURES FOR SOUTH KOREA AND JAPAN BASED ON RECENT SUICIDE TRENDS: THE NEED TO UTILIZE THIS APPROACH TO DEVISE FUTURE SUICIDE PREVENTION MEASURES FOR THE REST OF ASIA AND THE REST OF THE WORLD**

**Ken Inoue**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-0710-481X>

**Nailya Chaizhunusova**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6660-7118>

**Masaharu Hoshi**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6978-0883>

**Yoshihiro Noso**<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3477-1260>

**Nobuo Takeichi**<sup>5,6</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3445-0025>

**Nargul Ospanova**<sup>7</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2351-5720>

**Timur Moldagaliev**<sup>7</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8123-8002>

**Zhanat Sarsembina**<sup>7</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-6589-1357>

**Akerke Kalieva**<sup>8</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8235-8572>

**Ulzhan Jamedinova**<sup>8</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-1671-289X>

**Sholpan Chegedekova**<sup>8</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-2285-9878>

**Alua Sharapiyeva**<sup>8</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7325-398X>

**Dina Bitebayeva**<sup>8</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-0225-3234>

**Tolebay K. Rakhypbekov**<sup>9</sup> <http://orcid.org/0000-0003-9232-1579>

<sup>1</sup> Gunma University Graduate School of Medicine, Department of Public Health, Gunma, Japan;

<sup>2</sup> Semey State Medical University, Department of Nutrition and Hygienic disciplines, Semey, Kazakhstan

<sup>3</sup> Hiroshima University, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima, Japan

<sup>4</sup> Shimane University, Department of General Medicine, Faculty of Medicine, Shimane, Japan

<sup>5</sup> Takeichi Clinic, Hiroshima, Japan

<sup>6</sup> Shimane University, Faculty of Medicine, Shimane, Japan

<sup>7</sup> Semey State Medical University, Department of Neurology, psychiatry and infectious diseases, Semey, Kazakhstan

<sup>8</sup> Semey State Medical University, Department of Public Health, Semey, Kazakhstan

<sup>9</sup> Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan

### **Abstract**

**Introduction:** Devising and implementing effective suicide prevention measures is an urgent matter for countries around the world. South Korea and Japan have some of the world's highest suicide rates, so the current study examined more effective suicide prevention measures for those countries with a focus on recent suicide rates by age group.

**Materials and Methods:** This study examined the suicide rate for each sex by age group in South Korea and Japan in 2009 and 2012, and this study then calculated the ratio of South Korea's suicide rate to Japan's suicide rate. Based on the suicide trends that were noted, this study then indicated specific suicide prevention measures for the two countries.

**Results and Conclusion:** The ratio of South Korea's suicide rate to Japan's suicide rate was 1 or greater for both sexes in all age groups except for males ages 15–24 in 2009 and 2012 and for individuals ages 25–34 in 2009. South Korea needs to implement more effective suicide prevention measures for males and females in all age groups (young, middle-aged, and elderly), and it needs to promptly implement suicide prevention measures for the elderly in particular. Japan needs to implement more effective suicide prevention measures for males ages 15–24. Suicide prevention measures need to be promptly devised for at-risk age groups and measures to deal with specific motivations for committing suicide need to be devised. In addition, implementation of community-wide suicide prevention measures is crucial. Japan and other countries around the world must seek to devise specific suicide prevention measures based on suicide trends and results of studies on suicide.

**Key words:** suicide prevention, community-wide, recent, world.

#### Резюме

### **РЕКОМЕНДАТЕЛЬНЫЕ МЕРЫ ПО ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ САМОУБИЙСТВ В ЮЖНОЙ КОРЕЕ И ЯПОНИИ НА ОСНОВЕ ПОСЛЕДНИХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ СУИЦИДА: ДАННЫЙ ПОДХОД НЕОБХОДИМО ИСПОЛЬЗОВАТЬ ПРИ РАЗРАБОТКЕ БУДУЩИХ МЕР ПО ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ САМОУБИЙСТВ НА ОСТАЛЬНОЙ ТЕРРИТОРИИ АЗИИ И МИРА**

**Кен Иное**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-0710-481X>

**Найля Чайжунусова**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6660-7118>

**Масахару Хоши**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6978-0883>

**Йошихиро Носо**<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3477-1260>

**Нобуо Такейчи**<sup>5,6</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3445-0025>

**Наргуль Оспанова**<sup>7</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2351-5720>

**Тимур Молдагалиев**<sup>7</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2351-5720>

**Жанат Сарсембина**<sup>7</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2351-5720>

**Акерке Калиева**<sup>8</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8235-8572>

**Улжан Джамединова**<sup>8</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8235-8572>

**Шолпан Чегедекова**<sup>8</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8235-8572>

**Алуа Шарapieва**<sup>8</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8235-8572>

**Дина Битебаева**<sup>8</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8235-8572>

**Толбай К. Рахыпбеков**<sup>9</sup>, <http://orcid.org/0000-00039232-1579>

<sup>1</sup>, Университет Гунма, Высшая школа медицины, Департамент общественного здравоохранения, Гунма, Япония;

<sup>2</sup> Государственный медицинский университет города Семей, Кафедра питания и гигиенических дисциплин, Семей, Казахстан;

<sup>3</sup> Университет Хиросимы, Научно-исследовательский институт радиационной биологии и медицины, Хиросима, Япония;

<sup>4</sup> Университет Шимани, Департамент общей медицины, медицинский факультет, Шимани, Япония;

<sup>5</sup> Клиника «Такейчи», Хиросима, Япония

<sup>6</sup> Университет Шимани, Медицинский факультет, Шимани, Япония;

<sup>7</sup> Государственный медицинский университет города Семей, Кафедра неврологии, психиатрии и инфекционных болезней, Семей, Казахстан

<sup>8</sup> Государственный медицинский университет города Семей, Кафедра общественного здравоохранения, Семей, Казахстан

<sup>9</sup> Государственный медицинский университет города Семей, Казахстан

**Введение:** разработка и реализация эффективных мер по предотвращению самоубийств является актуальным вопросом для всего мира. Южная Корея и Япония имеют одни из самых высоких в мире уровней самоубийств, поэтому в данном исследовании нами были изучены более эффективные меры по предотвращению самоубийств для этих стран, с разделением по возрастным группам последних самоубийств.

**Материалы и методы:** В данном исследовании рассмотрены уровни самоубийств в возрастных группах в зависимости от пола, на территории Южной Кореи и Японии в 2009, 2012 годах, в этом исследовании рассчитано отношение числа самоубийств в Южной Корее к уровню самоубийств в Японии. На основе суицидальных тенденций, которые были отмечены, в настоящем исследовании, были разработаны конкретные меры по предотвращению самоубийств для двух стран.

**Результаты и выводы:** Отношение числа самоубийств в Южной Корее, к уровню самоубийств в Японии было равно или больше 1, для обоих полов во всех возрастных группах среди мужчин в возрасте 15-24 лет в 2009, 2012 годах, за исключением и для физических лиц в возрасте 25-34 в 2009 году. Южная Корея нуждается в реализации более эффективных мер по предотвращению самоубийств среди мужчин и женщин во всех возрастных группах (молодых, среднего возраста и пожилых людей), в том числе необходимо незамедлительно принять меры по предотвращению самоубийств среди пожилых людей. Япония должна осуществлять более эффективные меры по предотвращению самоубийств среди мужчин в возрасте 15-24 лет. Незамедлительно должны быть разработаны меры по предотвращению суицида для возрастных групп риска, а так же меры направленные на работу с конкретными мотивами для совершения самоубийства. Реализация мер по предотвращению самоубийств в обществе, имеет решающее значение. Япония и ряд других стран должны стремиться разработать конкретные меры по предотвращению самоубийств, основанные на тенденциях самоубийства и результатах исследований по самоубийству.

**Ключевые слова:** профилактика самоубийств, общество, последние данные, мир.

Түйіндеме

## **СУИЦИД СОҒЫ ЗЕРТТЕУЛЕР НӘТИЖЕЛЕРІНІҢ НЕГІЗІНДЕ ОҒТҮСТІК КОРЕЯ МЕН ЖАПОНИЯ АДАМНЫҢ ӨЗІН-ӨЗІ АЛДЫН АЛУ ҮШІН СІЛТЕМЕЛЕР ШАРАЛАР: КӨЗҚАРАС АЗИЯ ҚАЛҒАН ЖӘНЕ ӘЛЕМДЕГІ АДАМНЫҢ ӨЗІН-ӨЗІ АЛДЫН АЛУ ҮШІН БОЛАШАҚ ШАРАЛАРДЫ ӨЗІРЛЕУ КЕЗІНДЕ ПАЙДАЛАНЫЛУЫ ТИІС**

**Кен Иное**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-0710-481X>

**Найля Чайжунусова**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6660-7118>

**Масахару Хоши**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6978-0883>

**Йошихиро Носо**<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3477-1260>

**Нобуо Такейчи**<sup>5,6</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3445-0025>

**Наргуль Оспанова**<sup>7</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2351-5720>

**Тимур Молдагалиев**<sup>7</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2351-5720>

**Жанат Сарсембина**<sup>7</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2351-5720>

**Акерке Калиева<sup>8</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-8235-8572>

**Улжан Джамединова<sup>8</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-8235-8572>

**Шолпан Чегедекова<sup>8</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-8235-8572>

**Алуа Шарапиева<sup>8</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-8235-8572>

**Дина Битебаева<sup>8</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-8235-8572>

**Толбай К. Рахыпбеков<sup>9</sup>**, <http://orcid.org/0000-00039232-1579>

<sup>1</sup> Гунма университетінің медицина мектебі, Қоғамдық денсаулық сақтау департаменті, Гунма, Жапония;

<sup>2</sup> Семей мемлекеттік медицина университеті, Тағамтану және гигиеналық пәндер кафедрасы, Семей, Қазақстан;

<sup>3</sup> Хиросима университеті, Радиациялық биология және медицина ғылыми-зерттеу институты, Хиросима, Жапония;

<sup>4</sup> Шимани университетінің медицина факультеті, Жалпы медицина департаменті, Шимани, Жапония;

<sup>5</sup> «Такейчи» ауруханасы, Хиросима, Жапония;

<sup>6</sup> Шимани университетінің медицина факультеті, Шимани, Жапония;

<sup>7</sup> Семей мемлекеттік медицина университеті, Неврология, психиатрия және жұқпалы аурулар кафедрасы, Семей, Қазақстан;

<sup>8</sup> Семей мемлекеттік медицина университеті, Қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасы, Семей, Қазақстан;

<sup>9</sup> Семей мемлекеттік медицина университеті, Семей, Қазақстан.

**Кіріспе:** өзін-өзі алдын алу үшін тиімді шараларды әзірлеу және іске асыру бүкіл әлем үшін маңызды мәселе болып табылады. Оңтүстік Корея мен Жапония әлемдегі ең биік жанкештілік мөлшерлемесін бар, сондықтан, адамның өзін-өзі алдын алу үшін аса тиімді шаралары суицид өткен жасы бойынша бөле отырып, осы елдер үшін осы зерттеуге біз зерттелген.

**Материалдар мен әдістер:** Бұл есеп 2012 жыл, 2009 жылы Оңтүстік Корея мен Жапония аумағында, жынысына байланысты, жас топтарында суицид деңгейі қарайды. Осы зерттеуде Жапонияда суицид деңгейіне Оңтүстік Кореяның суицид санының арақатынасы есептелген. Қазіргі зерттеуде байқалады суицидтік негізінде, екі ел үшін өзін-өзі алдын алу үшін нақты шаралар әзірленді.

**Результаты и выводы:** Жапонияда суицидтің деңгейіне Оңтүстік Кореяның суицид санының арақатынасы, тең немесе 1 көп, 2009 жылы 15-24 жас аралығындағы ерлер арасында барлық жас топтарында екі жыныс үшін, 2009 жылы 25-34 жас аралығындағы жеке тұлғалар үшін қоспағанда 2012 жылдың. Оңтүстік Корея барлық жас топтарының ерлер мен әйелдер арасында суицидтің алдын неғұрлым тиімді шаралар (жас, орта жастағы және қарт адамдар) жүзеге асыру қажет, оның ішіндеқарт арасындағы суицидтің алдын алу үшін шұғыл шаралар қабылдау қажеттілігі. Жапония 15-24 жас аралығындағы ерлер арасындағы суицидтің алдын алу үшін аса тиімді шараларды жүзеге асыруы керек. Шұғыл шаралар жас топтары үшін суицид тәуекел алдын алу үшін әзірленген болуы тиіс, сондай-ақ өзін-өзі жасағаны үшін белгілі бір ниетпен жұмыс істеуге арналған іс-шаралар. Қоғамдастықта суицид оқиғасы болдырмау үшін шараларды жүзеге асыру, маңызды болып табылады. Жапония және басқа да елдер суицид зерттеулер бойынша суицид үрдістер мен нәтижелерінің негізінде, суицидтің алдын алу бойынша нақты шаралар әзірлеу үшін ұмтылуы тиіс.

**Түйінді сөздер:** суицид алдын алу, қоғам, соңғы деректер, әлем.

**Библиографическая ссылка:**

Иное К., Чайжунусова Н., Хоши М., Носо Й., Такейчи Н., Оспанова Н., Молдагалиев Т., Сарсембина Ж., Калиева А., Джамединова У., Чегедекова Ш., Шарапиева А., Битебаева Д., Рахыпбеков Т.К. Рекомендательные меры по предотвращению самоубийств в Южной Корее и Японии на основе последних результатов исследований суицида: данный подход необходимо использовать при разработке будущих мер по предотвращению самоубийств на остальной территории Азии и мира // Наука и Здоровье. 2016. №2. С. 47-55.

Inoue K., Chaizhunusova N., Hoshi M., Noso Y., Takeichi N., Ospanova N., Moldagaliev T., Sarsembina Zh., Kalieva A., Jamedinova U., Chegedekova Sh., Sharapiyeva A., Bitebayeva D., Rakhypbekov T.K. Guidelines on suicide prevention measures for South Korea and Japan based on recent suicide trends: the need to utilize this approach to devise future suicide prevention measures for the rest of Asia and the rest of the world. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 2, pp. 47-55.

Иное К., Чайжунусова Н., Хоши М., Носо Й., Такейчи Н., Оспанова Н., Молдагалиев Т., Сарсембина Ж., Калиева А., Джамединова У., Чегедекова Ш., Шарапиева А., Битебаева Д., Рахыпбеков Т.К. Суицид соңғы зерттеулер нәтижелерінің негізінде Оңтүстік Корея мен Жапония адамның өзін-өзі алдын алу үшін сілтемелер шаралар: көзқарас Азия қалған және әлемдегі адамның өзін-өзі алдын алу үшін болашақ шараларды әзірлеу кезінде пайдаланылуы тиіс // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №2. Б. 47-55.

**Introduction**

According to a report by the Cabinet Office, Government of Japan [1], South Korea has the second highest suicide rate for both sexes while Japan has the eighth highest. South Korea has the third highest suicide rate among males while Japan has the twelfth highest, and South Korea has the highest suicide rate among females while Japan has the third highest. Both countries have high suicide rates among males and females. I previously described suicide trends in South Korea and Japan in 2001 and 2002 [14], and I noted the need for prompt measures to prevent suicides by females in South Korea and Japan based on suicide trends in 2006 [11]. A number of studies in Japan have cited unemployment as a potential factor for suicide [9,19,25]. South Korea is similar to Japan, and a study in South Korea has indicated that unemployment is a likely factor for suicide [13]. Studies in both South Korea and Japan have examined suicide from numerous perspectives [4,15,16,23]. South Korea and Japan have some of the world's highest suicide rates, so the current study compared recent suicide rates in the two countries in detail. Based on those findings, this study has recommended suicide prevention measures that each country should promptly implement, and this study has also suggested age groups that should be the target of suicide prevention efforts.

**Materials and methods**

This was descriptive study.

Methods of selection of study participants

We researched official data about suicide rate in South Korea and Japan without individual information. We described necessity of suicide prevention in both countries based on the results.

The current study examined the suicide rate (per 100,000 population) for each sex by age group in South Korea and Japan in 2009 and 2012 [6,7,8].

Those age groups were ages 5–14, ages 15–24, ages 25–34, ages 35–44, ages 45–54, ages 55–64, ages 65–74, and age 75 or over. However, the suicide rate in South Korea in 2009 was indicated for age groups of ages 5–14, ages 15–24, ages 25–34, ages 35–54, ages 55–74, and age 75 or over.

This study calculated the ratio of South Korea's suicide rate to Japan's suicide rate (the ratio of suicide rates was calculated for individuals ages 35–44, ages 45–54, ages 55–64, and ages 65–74 in 2009 as a reference). Based on these findings, this study discussed age groups in South Korea and Japan that should be the target of further suicide prevention efforts and what those efforts should entail.

This report was study in official data without individual information.

**Results**

In 2009, the suicide rate among South Korean males in all age group was 39.9. The suicide rate among males ages 5–14 was 1.2, that among males ages 15–24 was 15.8, that among males ages 25–34 was 31.3, that among males ages 35–54 was 47.0, that among males ages 55–74

was 79.5, and that among males age 75 or over was 173.9. The suicide rate among Japanese males in all age group was 36.2. The suicide rate among males ages 5–14 was 0.6, that among males ages 15–24 was 20.3, that among males ages 25–34 was 33.3, that among males ages 35–44 was 40.3, that among males ages 45–54 was 53.6, that among males ages 55–64 was 55.1, that among males ages 65–74 was 41.7, and that among age 75 or over was 42.8.

In 2012, the suicide rate among South Korean males in all age group was 38.2. The suicide rate among males ages 5–14 was 1.0, that among males ages 15–24 was 13.3, that among males ages 25–34 was 31.9, that among males ages 35–44 was 37.5, that among males ages 45–54 was 48.5, that among males ages 55–64 was 59.1, that among males ages 65–74 was 87.0, and that among males age 75 or over was 152.5. The suicide rate among Japanese males in all age group was 30.1. The suicide rate among males ages 5–14 was 1.0, that among males ages 15–24 was 20.9, that among males ages 25–34 was 30.4, that among males ages 35–44 was 32.5, that among males ages 45–54 was 42.5, that among males ages 55–64 was 39.2, that among males ages 65–74 was 36.0, and that among males age 75 or over was 39.1.

In 2009, the suicide rate among South Korean females in all age group was 22.1. The suicide rate among females ages 5–14 was 1.4, that among females ages 15–24 was 14.7, that among females ages 25–34 was 29.2, that among females ages 35–54 was 21.3, that among females ages 55–74 was 27.0, and that among females age 75 or over was 77.2. The suicide rate among Japanese females in all age group was 13.2. The suicide rate among females ages 5–14 was 0.4, that among females ages 15–24 was 9.8, that among females ages 25–34 was 14.1, that among females ages 35–44 was 13.8, that among females ages 45–54 was 14.4, that among females ages 55–64 was 14.8, that among females ages 65–74 was 17.8, and that among females age 75 or over was 19.4.

In 2012, the suicide rate among South Korean females in all age group was 18.0. The suicide rate among females ages 5–14 was 0.8, that among females ages 15–24 was 9.4, that among females ages 25–34 was 20.3, that among females ages 35–44 was 18.3, that among

females ages 45–54 was 18.2, that among females ages 55–64 was 16.6, that among females ages 65–74 was 30.3, and that among females age 75 or over was 61.4. The suicide rate among Japanese females in all age group was 12.3. The suicide rate among females ages 5–14 was 0.4, that among females ages 15–24 was 8.4, that among females ages 25–34 was 13.1, that among females ages 35–44 was 12.0, that among females ages 45–54 was 14.7, that among females ages 55–64 was 13.9, that among females ages 65–74 was 16.7, and that among females age 75 or over was 17.2.

The ratio of South Korea's suicide rate among males to Japan's suicide rate among males in all age group in 2009 was 1.10. The ratio of the two countries' suicide rates among males ages 5–14 was 2.00, the ratio of the suicide rates among males ages 15–24 was 0.78, the ratio of the suicide rates among males ages 25–34 was 0.94, and the ratio of the suicide rates among males age 75 or over was 4.06. The ratio of South Korea's suicide rate among females to Japan's suicide rate among females in all age group was 1.67. The ratio of the two countries' suicide rates among females ages 5–14 was 3.50, the ratio of the suicide rates among females ages 15–24 was 1.50, the ratio of the suicide rates among females ages 25–34 was 2.07, and the ratio of the suicide rates among females age 75 or over was 3.98. The South Korean suicide rate for individuals ages 35–54 was broken down into the suicide rate for individuals ages 35–44 and that for individuals ages 45–54. The suicide rate for individuals ages 55–74 was broken down into the suicide rate for individuals ages 55–64 and that for individuals ages 65–74. The ratio of South Korea's suicide rate among males ages 35–44 to Japan's suicide rate among the same age group was 1.17, the ratio of South Korea's suicide rate among males ages 45–54 to Japan's suicide rate among the same age group was 0.88, the ratio of South Korea's suicide rate among males ages 55–64 to Japan's suicide rate among the same age group was 1.44, and the ratio of South Korea's suicide rate among males ages 65–74 to Japan's suicide rate among the same age group was 1.91. The ratio of South Korea's suicide rate among females ages 35–44 to Japan's suicide rate among the same age group was 1.54, the ratio of South Korea's suicide rate among females

ages 45–54 to Japan’s suicide rate among the same age group was 1.48, the ratio of South Korea’s suicide rate among females ages 55–64 to Japan’s suicide rate among the same age

group was 1.82, and the ratio of South Korea’s suicide rate among females ages 65–74 to Japan’s suicide rate among the same age group was 1.52 (figure 1).

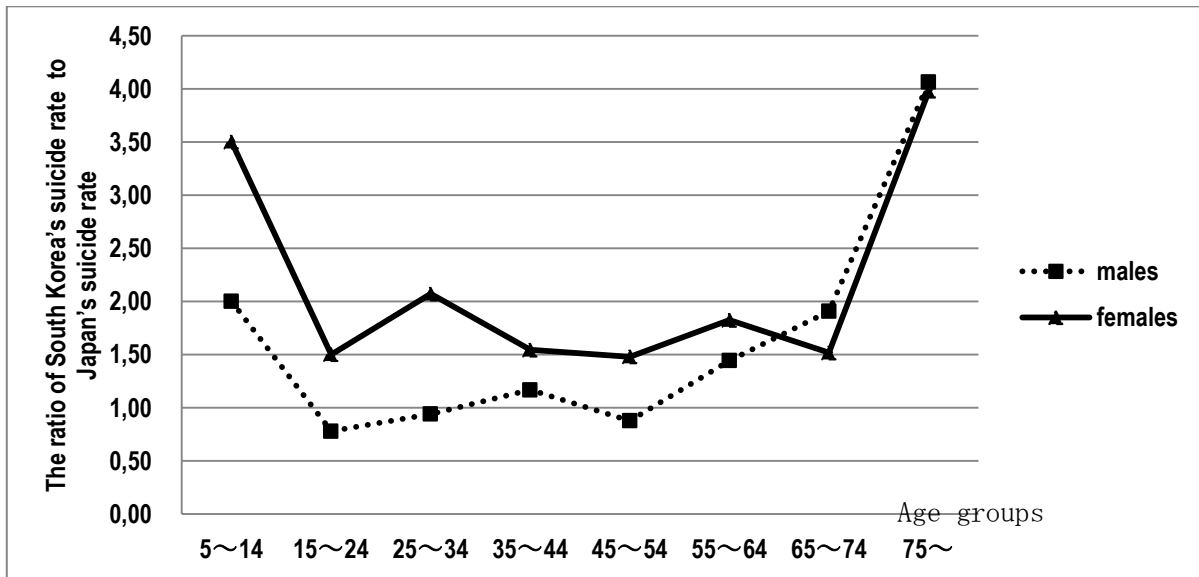


Figure 1. The ratio of South Korea’s suicide rate to Japan’s suicide rate in 2009 (the ratio of suicide rates was calculated for individuals ages 35–44, ages 45–54, ages 55–64, and ages 65–74 in 2009 as a reference).

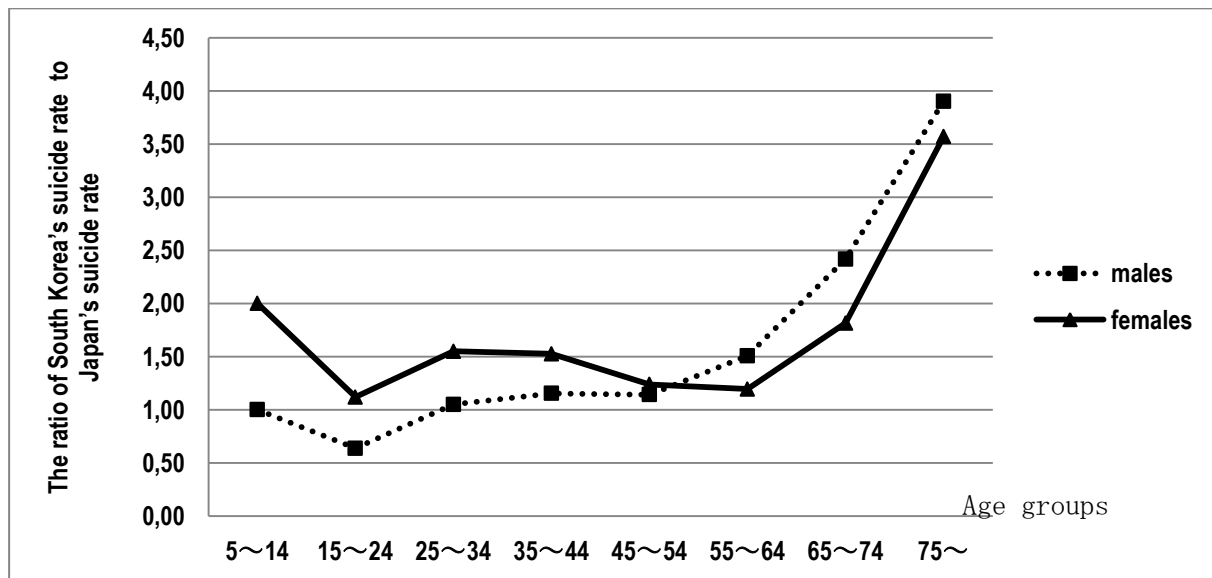


Figure 2. The ratio of South Korea’s suicide rate to Japan’s suicide rate in 2012.

The ratio of South Korea’s suicide rate among males to Japan’s suicide rate among males in all age group in 2012 was 1.27. The ratio of the two countries’ suicide rates among males ages 5–14 was 1.00, the ratio of the suicide rates among males ages 15–24 was 0.64, the ratio of the suicide rates among males ages 25–34 was 1.05, the ratio of the suicide rates among males ages 35–44 was 1.15, the ratio of the suicide rates among males ages 45–54 was 1.14, the ratio of

the suicide rates among males ages 55–64 was 1.51, the ratio of the suicide rates among males ages 65–74 was 2.42, and the ratio of the suicide rates among males age 75 or over was 3.90. The ratio of South Korea’s suicide rate among females to Japan’s suicide rate among females in all age group in 2012 was 1.46. The ratio of the two countries’ suicide rates among females ages 5–14 was 2.00, the ratio of the suicide rates among females ages 15–24 was 1.12, the ratio of the



suicide rates among females ages 25–34 was 1.55, the ratio of the suicide rates among females ages 35–44 was 1.53, the ratio of the suicide rates among females ages 45–54 was 1.24, the ratio of the suicide rates among females ages 55–64 was 1.19, the ratio of the suicide rates among females ages 65–74 was 1.81, and the ratio of the suicide rates females age 75 or over was 3.57 (figure 2).

### Discussion

Two countries with some of the world's highest suicide rates were compared. Results of that comparison indicated that the ratio of South Korea's suicide rate to Japan's suicide rate was 1 or greater for both sexes in all age groups except for males ages 15–24 in 2009 and 2012 and for males ages 25–34 in 2009. In other words, South Korea's suicide rates were same or higher than Japan's (the ratio of the two countries' suicide rates among males ages 45–54 in 2009 was less than 1, but this value was excluded since it was only for reference). South Korea needs to implement additional suicide prevention efforts for males and females in all groups of young, middle-aged, and elderly. These efforts need to be promptly implemented for the elderly in particular. One study in South Korea has reported that health problems are a key aspect of measures to prevent suicide by the elderly [22]. South Korea can look to a number of effective suicide prevention measures that Japan has implemented to deal with suicide due to health problems [18,20,24]. Key aspects of these measures to deal with suicide due to health problems are early detection of a depressive state or depression through screening and coordinated responses by medical personnel (e.g. physicians and public health nurses), administrative bodies, and the community. Japan needs to implement further suicide prevention efforts for males ages 15–24. Among individuals ages 15–24, there are several key motivations for committing suicide. Among individuals in their teens, school problems and health problems are motivations for suicide, and health problems are a motivation for suicide among individuals in their 20s [10,12]. Bodies and institutions encountering individuals with health problems and school problems need to enhance their suicide prevention measures and they need to coordinate their efforts with relevant institutions.

Suicide prevention is a key topic that different countries must deal with in numerous ways [2,3,5,17,21], and there is evidence that suicide prevention efforts are yielding results.

### Conclusions

In conclusions, suicide prevention measures for all generation groups must be considered in order for those measures to continue yielding results in the future as the current study has indicated. Suicide prevention measures need to be promptly devised for at-risk age groups and measures to deal with specific motivations for committing suicide need to be devised. In addition, such measures also need to be implemented community-wide. Steadily conducting studies of suicide and implementing suicide prevention measures should lead to a decrease in suicides.

**Conflict of interest:** None

**Author's contributions:** KI designed the study, and KI analyzed the data. All authors in this study performed trends and discuss based on the results. All authors also read and approved the report for submission.

**Funding:** None

### References:

1. Cabinet, Office. [Heisei27nenbanjisatsutaisakuhakusho]. *Shobi Printing Company Ltd.* 2015. pp.36. [in Japanese]
2. Caine E.D. Forging an agenda for suicide prevention in the United States. *American Journal of Public Health.* 2013. 103(5). pp.822-829.
3. Chen Y.Y., Chen F, Chang S.S., Wong J, Yip P.S. Assessing the Efficacy of Restricting Access to Barbecue Charcoal for Suicide Prevention in Taiwan: A Community-Based Intervention Trial. *PLoS One.* 2015. 10(8). pp.e0133809.
4. Choi Y.R., Cha E.S., Chang S.S., Khang Y.H., Lee W.J. Suicide from carbon monoxide poisoning in South Korea: 2006-2012. *Journal of Affective Disorders.* 2014. 167. pp.322-325.
5. Etzersdorfer E, Klein J, Baus N, Sonneck G, Kapusta N.D. Epidemiology of suicide in Austria during 2000-2010: potential years of life lost: time for the national suicide prevention program. *Wiener Klinische Wochenschrift.* 2015. 127(7-8). pp.308-13.
6. Health, Labour and Welfare Statistics Association. *Journal of Health and Welfare*

- Statistics. *Okumura Printing Company Ltd.* 2011. 58(9). pp.60. [in Japanese]
7. Health, Labour and Welfare Statistics Association. *Journal of Health and Welfare Statistics. Okumura Printing Company Ltd.* 2014. 61(9). pp.73. [in Japanese]
8. Health, Labour and Welfare Statistics Association. *Journal of Health and Welfare Statistics. Okumura Printing Company Ltd.* 2015. 62(9). pp.74. [in Japanese]
9. Higuchi T. Introduction. *Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2006. 219(13). pp.883-889. [in Japanese]
10. Inoue K, Fujita Y. [Edited: Xenitidis K, Campbell C]. Effective suicide prevention measures for teenagers in Japan. *The British Journal of Psychiatry.* 2013. 203(3). pp.312.
11. Inoue K, Fujita Y, Fukunaga T. Investigation and Discussion of Specific and Clear Suicide Prevention among Women in Japan and South Korea. *International Medical Journal.* 2012. 19(4). pp.286.
12. Inoue K, Fukunaga T, Fujita Y, Iida T, Abe S, Ono Y. Reasons for the Increase in Suicides in Japan. *International Medical Journal.* 2011. 18(3). pp.176-178.
13. Inoue K, Nishimura Y, Nishida A, Fukunaga T, Masaki M, Fujita Y, et al. Relationships between suicide and three economic factors in South Korea. *Legal Medicine.* 2010. 12(2). pp.100-101.
14. Inoue K, Tani H, Nata M, Ono Y. Preventing suicide in males: a suicide investigation in nine public health centers in Mie prefecture, Japan. *Journal of Forensic and Legal Medicine.* 2009. 16(6). pp.364-365.
15. Kameyama A, Matsumoto T, Katsumata Y, Akazawa M, Kitani M, Hirokawa S, et al. Psychosocial and psychiatric aspects of suicide completers with unmanageable debt: a psychological autopsy study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 2011. 65(6). pp.592-595.
16. Kim H.S., Lee M.S., Hong J.Y. Determinants of Mental Health Care Utilization in a Suicide High-risk Group With Suicidal Ideation. *Journal of Preventive Medicine and Public Health.* 2016. 49(1). pp.69-78.
17. Lapiere S, Dubé M, Bouffard L, Alain M. Addressing suicidal ideations through the realization of meaningful personal goals. *Crisis.* 2007. 28(1). pp.16-25.
18. Motohashi Y, Kaneko Y, Sasaki H, Yamaji M. A decrease in suicide rates in Japanese rural towns after community-based intervention by the health promotion approach. *Suicide and Life-Threatening Behavior.* 2007. 37(5). pp.593-599.
19. Ono Y. Suicide prevention program in Japan. *Psychiatry.* 2006. 8(5). pp.365-368. [in Japanese]
20. Ono Y. Suicide prevention program for the elderly: the experience in Japan. *The Keio Journal of Medicine.* 2004. 53(1). pp.1-6.
21. Saini P, Windfuhr K, Pearson A, Da Cruz D, Miles C, Cordingley L, et al. Suicide prevention in primary care: General practitioners' views on service availability. *BMC Research Notes.* 2010. 3. pp.246.
22. Shin K.M., Cho S.M., Hong C.H., Park K.S., Shin Y.M., Lim K.Y., et al. Suicide among the elderly and associated factors in South Korea. *Aging and Mental Health.* 2013. 17(1). pp.109-114.
23. Takada M, Suzuki A, Shima S, Inoue K, Kazukawa S, Hojoh M. Associations between lifestyle factors, working environment, depressive symptoms and suicidal ideation: a large-scale study in Japan. *Industrial Health.* 2009. 47(6). pp.649-655.
24. Takahashi K, Naito H, Morita M, Suga R, Oguma T, Koizumi T. Suicide prevention for the elderly in Matsunoyama Town, Higashikubiki County, Niigata Prefecture: psychiatric care for elderly depression in the community. *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 1998. 100(7). pp.469-85. [in Japanese]
25. Yamasaki A, Araki S, Sakai R, Yokoyama K, Voorhees A.S. Suicide mortality of young, middle-aged and elderly males and females in Japan for the years 1953-96: time series analysis for the effects of unemployment, female labour force, young and aged population, primary industry and population density. *Industrial Health.* 2008. 46(6). pp.541-549. Erratum in: *Industrial Health.* 2009. 47(3). pp.343-344.

**Correspondence:**

**Ken Inoue** - Department of Public Health, Gunma University Graduate School of Medicine, 3-39-22, Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan  
**phone:** +81-27-220-8013, **fax:** +81-27-220-8016  
**e-mail:** ke-inoue@med.shimane-u.ac.jp

Получена: 28 марта 2016 / Принята: 15 апреля 2016 / Опубликовано online: 6 мая 2016

УДК 616.136-005.4-616.1-084

## **ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ СО СТОРОНЫ СЕРДЦА И ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ОТКРЫТОМ ПРОТЕЗИРОВАНИИ ИНФРАРЕНАЛЬНОЙ АНЕВРИЗМЫ БРЮШНОЙ АОРТЫ**

**Андрей А. Карпенко<sup>1</sup>, Ахметкали З. Дюсупов<sup>2</sup>,  
Алтай А. Дюсупов<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-0875-1020>,  
Есен О. Масалимов<sup>2</sup>, Бекжан С. Буланов<sup>2</sup>, Фархад Т. Адылханов<sup>2</sup>,  
Ерсын Т. Сабитов<sup>2</sup>, Мерей Н. Иманбаев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина Росмедтехнологий», Центр гибридной и сосудистой хирургии, г. Новосибирск, Российская Федерация

<sup>2</sup>Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Республика Казахстан

### **Резюме**

**Введение.** Проблема определения тактики хирургического лечения аневризмы брюшной аорты (АБА) на фоне сочетанного поражения сонных и коронарных артерий является актуальной и многогранной, и пока не нашла своего окончательного решения.

**Цель исследования.** Изучить эффективность терапевтической и поэтапной хирургической коррекции сочетанной патологии коронарных и сонных артерий при открытом протезировании АБА.

**Методы.** Расчет размера выборки выполняли для регрессионного анализа при помощи программы PASS 2000, версия 12.0.4. Проведено ретроспективное и проспективное нерандомизированное клиническое исследование хирургического лечения 262 больных с АБА, в период с 1998 по 2015 годы, которые в зависимости от тактики и способа хирургического лечения разделены на 2 группы. 1-ю группу больных, или контрольную группу, составили 92 (35,1%) больных с открытой операцией по поводу АБА без хирургической коррекции предикторов ишемических кардиальных и мозговых осложнений, которым выполнялось терапевтическое лечение сочетанной патологии в артериальном бассейне сердца и головного мозга; данная группа взята для определения предикторов осложнений. 2-я группа больных, или группа исследования, – 170 (64,9%) пациентов с открытым протезированием АБА, с хирургической коррекцией предикторов осложнений, которым при наличии показаний выполнялась предварительная хирургическая коррекция патологии артериального русла сердца и головного мозга. Анализ предикторов осложнений и летальности в 30-дневный период осуществляли при помощи логистической регрессии, а в 5-летнем послеоперационном периоде при помощи регрессии Кокса с поправкой Firth.

**Результаты.** В 30-дневный послеоперационный период инфаркт миокарда в 1-й группе больных развился в 7 (7,6%) случаях, во 2-й группе больных – в 1 (0,6%) случае ( $p=0,020$ ); в 5-летнем послеоперационном периоде в 4 (4,5%) случаях у больных 1-й группы и в 2 (1,2%) случаях у больных 2-й группы, соответственно. Инсульт в 30-дневном послеоперационном периоде в 1-й группе больных произошел в 3 (3,3%) случаях, во 2-й группе больных – в 2 (1,2%) случаях ( $p=0,317$ ); в 5-летнем послеоперационном периоде в 4 (4,5%) случаях у больных 1-й группы и в 3 (1,8%) случаях у больных 2-й группы, соответственно.

**Выводы.** Предварительная хирургическая коррекция патологии коронарного русла (ОШ 0,068; 95% ДИ 0,005-0,443) и нормальная фракция выброса левого желудочка (ОШ 0,911; 95% ДИ 0,859-0,965) уменьшают риск развития инфаркта миокарда, а стеноз ВСА (ОШ 1,145; 95% ДИ 1,052-1,246) увеличивает риск развития инсульта в 30-дневном послеоперационном периоде. Развитие инфаркта миокарда влияет на выживаемость больных как в 30-дневном (ОШ 6,159; 95% ДИ 4,027-8,938), так и в 5-летнем послеоперационном периодах (ОР 3,509; 95% ДИ 1,153-5,945), а инсульт – на 5-летнюю выживаемость больных (ОР 3,273; 95% ДИ 1,177-5,509).

**Ключевые слова:** аневризма брюшной аорты, инфаркт миокарда, инсульт

### Summary

## **PROPHYLAXIS OF CEREBRAL AND CARDIAC COMPLICATIONS AT OPEN SURGICAL REPAIR OF INFRARENAL ABDOMINAL AORTIC ANEURISM**

**Andrey A. Karpenko<sup>1</sup>, Akhmetkali Z. Dyussupov<sup>2</sup>,**

**Altay A. Dyussupov<sup>2</sup>,** <http://orcid.org/0000-0003-0875-1020>,

**Yessen O. Massalimov<sup>2</sup>, Bekzhan S. Bulanov<sup>2</sup>,**

**Farkhad T. Adylkhanov<sup>2</sup>, Yersin T. Sabitov<sup>2</sup>, Merei N. Imanbayev<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> FSI «Novosibirsk scientific research institute of circulation pathology n.a. academician E.N. Meshalkin», Center of hybrid and vascular surgery, Novosibirsk, Russian Federation.

<sup>2</sup> Semey state medical university, Semey, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** A problem of tactic determination of abdominal aortic aneurysm surgical treatment at combined pathology of carotid and coronary arteries remains actual and polyhedral, but it has no final solution yet.

**Aim of research.** To study effectiveness of therapeutical and stage-by-stage surgical correction of combined pathology of coronary and carotid arteries during open surgical repair of abdominal aortic aneurysm.

**Methods:** Calculation of selection rate carried out for regression analyses using PASS 200 programm, version 12.0.4. Retrospective and prospective nonrandomized clinical research of 262 patients after surgical treatment on abdominal aortic aneurysm in 1998-2015 study period were carried out, which were divided into 2 groups depending on tactics and method of surgical treatment. In 1 – control group 92 (35,1%) patients after open surgical repair of abdominal aortic aneurism with no surgical correction of cardiac and cerebral ischemia complication predictors, had been undergoing therapeutical treatment of combined pathology in arterial basin of heart and brain; this group has been created to establish predictors of complications. 2<sup>nd</sup> group of patients or group of study – 170 (64,9%) patients after open surgical repair of abdominal aortic aneurysm with surgical correction of complication predictors, in which preliminary surgical correction of arterial pathology of heart and brain were preformed according to indications. Analysis of predictors of complication and mortality rate in 30 day period carried out by logistic regression; in 5 years of postoperative period analyzed by Cox regression with correction of Firth.

**Results:** In 30 days of postoperative period myocardial infarction developed in 7 (7,6%) cases, in 2<sup>nd</sup> group of patients 1 (0,6%) ( $p=0,020$ ); case of myocardial infarction; in 5 years of postoperative period in 4 (4,5%) cases in 1<sup>st</sup> group and in 2 (1,2%) cases in 2<sup>nd</sup> group. Stroke developed in 3 (3,3%) cases in 30 days of postoperative period in 1<sup>st</sup> group of patients and in (1,2%) ( $p=0,317$ ) cases in 2<sup>nd</sup> group; in 5 years of postoperative period 4 (4,5%) cases in 1<sup>st</sup> group and 3 (1,8%) cases of stroke in 2<sup>nd</sup> group.

**Conclusions:** Preliminary surgical correction of coronary artery pathology (OR 0,068; 95% CI 0,005-0,443) and normal ejection fraction of left ventricle (OR 0,911; 95% CI 0,859-0,965) decreases risk of myocardial infarction development; internal carotid artery (ICA) stenosis (OR 1,145; 95% CI 1,052-

1,246) increases risk of ischemic stroke in 30 days of postoperative period. Development of myocardial infarction influences on survival as in 30 days of postoperative period (RR 6,159; 95% CI 4,027-8,938), so in 5 years of postoperative period (RR 3,509; 95% CI 1,153-5,945); stroke development influences on 5 year survival rate of patients (RR 3,273; 95% CI 1,177-5,509).

**Key words:** abdominal aortic aneurysm, myocardial infarction, stroke

Түіндеме

## **ҰЙҚЫ ТАМЫР МЕН ЖҮРЕК ТАМЫРЛАРЫНЫҢ БІРІКТІРІЛГЕН ЗАҚЫМДАЛУЫНДА ИНФРАРЕНАЛЬДІ АОРТА АНЕВРИЗМАЛАРЫНЫҢ АШЫҚ ПРОТЕЗДЕУ КЕЗІНДЕ ИШЕМИЯЛЫҚ АСҚЫНУЛАРДЫҢ АЛДЫН АЛУЫ**

**Андрей А. Карпенко<sup>1</sup>, Ахметкали З. Дюсупов<sup>2</sup>,**

**Алтай А. Дюсупов<sup>2</sup>** <http://orcid.org/0000-0003-0875-1020>,

**Есен О. Масалимов<sup>2</sup>, Бекжан С. Буланов<sup>2</sup>, Фархад Т. Адылханов<sup>2</sup>,**

**Ерсын Т. Сабитов<sup>2</sup>, Мерей Н. Иманбаев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ФММ «Новосибирск қаласының академик Е.Н. Мешалкин атындағы қанайналым патологиясың ғылыми зерттеу институты, Гибрид және тамыр хирургия орталығы. Новосибирск қ., Ресей Федерациясы

<sup>2</sup> Семей қаласының мемлекеттік медицина университеті, Семей қ., Қазақстан Республикасы

**Кіріспе.** Ұйқы тамыр мен жүрек тамырларының біріктірілген зақымдалуында инфраренальді аорта аневризмаларының хирургиялық емнің сұрақтары осы күнге дейін маңызды және әр тараптан зертелінбеген, нақты жауаптары мен шешімдері жоқ болып табылады.

**Зерттеу мақсаты.** Ұйқы тамыр мен жүрек тамырларының біріктірілген патологияларында терапиялық және кезен-кезеңмен жасалынатын хирургиялық түзетулердің тиімділігін зерттеу.

**Әдістер.** Таңдау өлшемінің есептулері PASS 2000 12.0.4 бағдарламасының нұсқасымен жүргізілген. 1998-2015 жж кезен аралығында іш аортасының аневризмасы бар 262 науқастардың хирургиялық емдеудің нәтижелері ретроспективті және проспективті рандомизациясыз клиникалық зерттеу өткізілген. Осы науқастар қолданылған хирургиялық әдістерге және тактикаға байланысты 2 топқа бөлінген.

Жүрек пен мидің біріктірілген артериялды патологияларында терапиялық ем қабылдап, жүрек пен мидің ишемиялық асқынулардың предикторларының хирургиялық түзеусіз ішкі аорта аневризмасына ашық түрде операция жасалынған науқастар бірінші топты құрады 92 (35,1%). Жүрек және мидің артериялды патологияларында көрсеткіш бойынша алдын-ала асқыну предикторларына хирургиялық түзеу жасалынған ішкі аорта аневризмасына ашық түрде операция болған науқастар 2-ші топты құраған 170 (64,9%). Асқыну предикторларының және операциядан кейінгі 30 күн ішіндегі өлім-жітім анализі логистикалық регрессиямен, ал операциядан кейінгі 5 жыл кезеңінде есептеу Кокс регрессиясының Firth-ке түзеуімен өткізілген.

**Нәтижелер.** Операциядан кейінгі 30 тәулікте миокард инфаркті 1-ші топ науқастарының 7 – еуінде (73,6%), 2-ші топ науқастарының 1-еуінде (0,6%) ( $p=0,020$ ) кездесті; отадан кейінгі 5 жылда 4 (4,5%) 1-ші топта, 2 (1,2%) 2-ші топта кездесті. Отадан кейінгі 30 тәулікте инсульт 3 (3,3%) 1-ші топ науқастарында, 2 (1,2%) 2-ші топ науқастарда болды ( $p=0,317$ ); отадан кейінгі 5 жылда 4 (4,5%) 1-ші топта, 3 (1,8%) жағдай 2-ші топта кездесті.

**Қорытынды.** Коронарлы тамыр ақауын алдын ала хирургиялық коррекциялау (МҚ 0,068; 95% СИ 0,005-0,443) және сол жак қарынша аластау фракциясы өзгермеуі (МҚ 0,911; 95% СИ 0,859-0,965) миокард инфарктын болу қауіпін төмендетеді, ал ішкі ұйқы тамырының тарылуы (МҚ 1,145; 95% СИ 1,052-1,246) отадан кейінгі 30 тәулікте инсульт болу қауіпін жоғарылатады. Отадан кейінгі 30 тәулітік (МҚ 6.159; 95% СИ 4.027-8.938), сонымен қатар 5 жылдан кейін (МҚ

6.159; 95% СИ 4.027-8.938) миокард инфаркті науқастардың өмір сүруіне әсер етеді, ал инсульт 5 жал науқастардың өмір сүруіне (PҚ 3,273; 95% СИ 1,177-5,509).

**Кілт сөздер:** құрсақ қолқасының аневризмасы, миокарддың инфаркті, инсульт

#### **Библиографическая ссылка:**

Карпенко А.А., Дюсупов А.З., Дюсупов А.А., Масалимов Е.О., Буланов Б.С., Адылханов Ф.Т., Сабитов Е.Т., Иманбаев М.Н. Профилактика ишемических осложнений со стороны сердца и головного мозга при открытом протезировании инфраренальной аневризмы брюшной аорты // Наука и Здоровье. 2016. №2. С. 56-69.

Karpenko A.A., Dyussupov A.Z., Dyussupov A.A., Massalimov Y.O., Bulanov B.S., Adylkhanov F.T., Sabitov Y.T., Imanbayev M.N. Prophylaxis of cerebral and cardiac complications at open surgical repair of infrarenal abdominal aortic aneurism. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 2, pp. 56-69.

Карпенко А.А., Дюсупов А.З., Дюсупов А.А., Масалимов Е.О., Буланов Б.С., Адылханов Ф.Т., Сабитов Е.Т., Иманбаев М.Н. Ұйқы тамыр мен жүрек тамырларының біріктірілген зақымдалуында инфраренальді аорта аневризмаларының ашық протездеу кезінде ишемиялық асқынулардың алдын алуы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №2. Б. 56-69.

**Введение.** Мультицентровые скрининговые исследования среди населения старше 55 лет демонстрируют распространенность АБА до 4,9-8,9% у мужчин и 0,7-2,2% у женщин [9, 13-15]. В США ежегодно от разрыва АБА погибает 4 500 больных, что составляет 15 человек на 1 миллион населения в год [11]. В Российской Федерации оценить эпидемиологическую ситуацию достаточно сложно. Ориентируясь на данные по Московской области, смертность от разрыва АБА составляет 50 человек на 1 миллион населения в год [5]. В Казахстане также не проводились эпидемиологические исследования на наличие АБА и ее осложнений, согласно проведенному скрининговому исследованию в Восточно-Казахстанской области, частота АБА среди населения старше 60 лет составила 0,8% [8].

Основными методами оперативного лечения являются открытая операция – резекция АБА или выключение её из кровотока путем эндоваскулярного протезирования (ЭВП) с помощью стент-графта [10, 12].

Открытая операция выполняется при отсутствии анатомических условий для установки стент-графта (короткая или широкая шейка аневризмы, циркулярный тромбоз или кальцификация, выраженная ангуляция, субокклюзия или окклюзия на уровне подвздошных артерий), в случае отсутствия возможностей выполнения ЭВП в клинике и, если нет возможности регулярно проходить обследование в послеоперационном периоде [2]. Нужно отметить, что в России на

сегодняшний день основным методом лечения АБА является открытое вмешательство – доля эндопротезирования в 2014 году составила всего 16,7% [6].

На сегодняшний день более 90% осложнений в открытой хирургии АБА, в том числе и летальных, имеют кардиальное происхождение. Поэтому основной предоперационной проблемой является адекватная оценка риска возникновения кардиальных осложнений [7]. Неврологические осложнения после резекции АБА относительно редки – 0,5-1,0%, но они сопровождаются 30-40% летальностью [3].

В настоящее время используют несколько тактических подходов к лечению сочетанных с АБА поражений коронарного русла и сонных артерий – терапевтическая без хирургического вмешательства, одномоментная хирургическая и поэтапная хирургическая. Одномоментная хирургическая тактика предусматривает одновременную реваскуляризацию всех поврежденных артериальных бассейнов, поэтапная хирургическая тактика – поэтапную коррекцию атеросклеротических поражений. Большинство авторов отдают приоритет поэтапной первичной реконструкции сонных и коронарных артерий [1, 4].

Таким образом, проблема определения тактики хирургического лечения АБА на фоне сочетанного поражения сонных и коронарных артерий является актуальной и многогранной, и пока не нашла своего окончательного решения. В связи с этим, целью исследования

явилось изучение эффективности терапевтической и поэтапной хирургической коррекции сочетанной патологии коронарных и сонных артерий при открытом протезировании АБА.

**Методы.** Расчет размера выборки выполняли для регрессионного анализа при помощи программы PASS 2000, версия 12.0.4. Для выполнения расчета использовали логарифмы hazard ratio или логарифмы плотности инцидентности, которые позволяют оценить силу эффекта при использовании той или иной выборки, то есть во сколько раз будет чаще встречаться изучаемое событие, если фактор риска присутствует. Все расчеты проводились для уровней альфа и бета ошибок, равных 0,05 и 0,20, соответственно (общепринятые в биомедицинских исследованиях значения), для модели с  $R^2=0,10$ . Ориентируясь на первичную конечную точку исследования, 30-дневную летальность, мы взяли наиболее вероятной частоту возникновения события 5%. Нами для исследования было взято среднее значение различия в 2 раза и, согласно расчетам, максимально необходимый размер выборки составил 162 больных при 5% частоте наступления события. То есть, для проведения сравнительного анализа между двумя группами достаточно по 81 больному в каждой группе.

С учетом расчета необходимого размера выборки, нами проведено ретроспективное и проспективное нерандомизированное клиническое исследование хирургического лечения 262 больных с АБА, в период с 1998 по 2015 годы, которые в зависимости от тактики и способа хирургического лечения разделены на 2 группы. 1-ю группу больных, или контрольную группу, составили 92 (35,1%) больных с открытой операцией по поводу АБА без хирургической коррекции предикторов ишемических кардиальных и мозговых осложнений, которым выполнялось терапевтическое лечение сочетанной патологии в артериальном бассейне сердца и головного мозга; данная группа взята для определения предикторов осложнений. 2-я группа больных, или группа исследования, – 170 (64,9%) пациентов с открытым протезированием АБА, с хирургической

коррекцией предикторов осложнений, которым при наличии показаний выполнялась предварительная хирургическая коррекция патологии артериального русла сердца и головного мозга.

Пациенты 1-й группы проходили лечение на базе отделения хирургии сосудов Медицинского центра Государственного медицинского университета г. Семей, Республики Казахстан. 2-я группа больных пролечена в условиях Новосибирского НИИ патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина (ННИИПК).

Основными критериями включения в исследование были инфраренальные АБА и выполнение оперативного вмешательства в плановом порядке. Соответственно, исключались больные с юкта- и интерренальными АБА, с надрывом и разрывом АБА, которым операция выполнялась в экстренном порядке. Время наблюдения: 30-дней после операции, в последующем интервал наблюдения (follow up) каждые 6 месяцев до 5 лет.

Первичная точка исследования: 30-дневная летальность; вторичная точка исследования комбинированная: госпитальные послеоперационные осложнения, осложнения в отдаленные сроки наблюдения и отдаленная выживаемость больных.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета статистической программы R. Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде средней (M) и стандартного отклонения (SD). В случае отсутствия подчинения закону нормального распределения количественных данных, последние представлены в виде M – выборочное среднее, Me – медиана, Q1 и Q3 – нижний и верхний квартили в качестве мер рассеяния. Качественные данные представлены в виде абсолютного числа и процента. Перед началом анализа количественных данных, проводилась их проверка на нормальность распределения (Q-Q диаграмма, асимметрия, критерий Шапиро-Уилка для выборок до 50 наблюдений и Колмогорова-Смирнова для выборок свыше 50 наблюдений). При нормальном распределении для сравнения количественных данных



использовались параметрические критерии (t-критерий Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ), в противном случае - использовались непараметрические критерии (критерий Манна-Уитни, Краскелла-Уоллиса). Для сравнения качественных признаков использовались  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера. Анализ предикторов осложнений и летальности в 30-дневный период осуществляли при помощи логистической регрессии, определения отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ), а в 5-летнем послеоперационном периоде при помощи регрессии Кокса с определением отношения рисков (ОР) и 95% ДИ, соответственно. Учитывая малый размер выборки, при выполнении регрессионного анализа использовали поправку Firth. За критерий статистически значимых различий принимали значения  $p < 0,05$ .

Больные 1-й и 2-й групп изучались ретроспективно и проспективно. 1-я группа больных ретроспективно изучена с 1998 года, а 2-я группа с 2004 года. Больные приглашались на осмотр, проводилось обследование, часть больных опрашивалась и консультировалась по телефону. Начиная с 2009 года, все больные изучены проспективно.

Средний возраст больных на момент операции в 1-й группе составил 63,6 лет (Me=65,0; Q<sub>1</sub>=59,0; Q<sub>3</sub>=69,8), во 2-й группе – 65,3 лет (Me=65,0; Q<sub>1</sub>=60,0; Q<sub>3</sub>=71,0). Мужчины составили основную массу во всех группах больных – 83 (90,2%) человек в 1-й группе и 159 (93,5%) человек во 2-й группе; женщины – 9 (9,8%) и 11 (6,5%), соответственно. В целом все группы были сопоставимы по возрастным категориям среди мужчин и женщин.

В предоперационном периоде, наряду с физикальным осмотром, ангиологическим статусом и лабораторными анализами производили различные инструментальные методы обследования. Целенаправленное внимание уделяли выявлению сопутствующих заболеваний и сочетанных поражений в других сосудистых бассейнах. С этой целью выполняли ЭКГ, ЭхоКГ, ультразвуковую доплерографию и дуплексное сканирование, аортоартериографию. В условиях ННИИПК при диагностическом поиске выполнялась также МСКТ-ангиография, рентгеноконтрастная коронарография, при наличии показаний – транскраниальная доплерография.

Большинство больных в трех группах имели различную сопутствующую патологию (таблица 1).

Таблица 1.

**Сопутствующая патология у больных в исследуемых группах.**

Сопутствующая патология	Абсолютное число (%)		
	1-я группа n=92	2-я группа n=170	p*
Ишемическая болезнь сердца	81 (88,0)	142 (83,5)	0,921
Постинфарктный кардиосклероз	13 (14,1)	65 (38,2)	<b>0,004</b>
Нарушения мозгового кровообращения	50 (54,3)	94 (55,3)	0,356
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	7 (7,6)	22 (12,9)	0,412
Хронические обструктивные заболевания легких	24 (26,1)	36 (21,2)	0,762
Артериальная гипертензия	59 (64,1)	141 (82,9)	0,176
Хронический гастрит	58 (63,0)	122 (71,8)	0,364
Аденома предстательной железы	26 (28,3)	54 (31,8)	0,268
Хроническая почечная недостаточность	28 (30,4)	63 (37,1)	0,478
Хронический холецистит	14 (15,2)	27 (15,9)	0,771
Сахарный диабет	7 (7,6)	12 (7,1)	0,334
Прочие заболевания	54 (58,7)	115 (67,6)	0,385

\* при сопоставлении групп использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона

У пациентов 2-й группы в 154 (90,6%) случаях выполнена коронарография. По результатам последней хирургически значимых стенозов не выявлено у 35 (22,7%)

больных, однососудистое поражение – в 24 (15,6%) случаях, двухсосудистое – в 48 (31,2%) случаях, трехсосудистое – у 47 (30,5%) больных.

Средний максимальный поперечный диаметр АБА у больных 1-й группы составил 74,3 мм (Me=67,0; Q<sub>1</sub>=50,0; Q<sub>3</sub>=95,0), во 2-й группе больных 72,7 мм (Me=66,3; Q<sub>1</sub>=50,0; Q<sub>3</sub>=86,0).

Все больные оперировались в плановом порядке. Больным 1-й группы хирургическое вмешательство выполнялось только по поводу АБА. Во 2-й группе больных выполняли этапные вмешательства. Очередность оперативного вмешательства зависела от клинического течения АБА, выраженности сочетанных гемодинамически значимых поражений сосудистых бассейнов жизненно важных органов – сердца и головного мозга. При наличии показаний, первым этапом производили хирургическую реваскуляризацию коронарного кровотока и брахиоцефальных артерий, заключительным этапом выполняли резекцию АБА.

Первичная резекция АБА во 2-й группе больных выполнена в 73 (42,9%) случаях. Каротидная эндартерэктомия одним из первых этапов перед резекцией АБА в данной группе выполнена 19 (11,2%) больным, в 2 (1,2%) случаях выполнена чрескожная транслюминальная ангиопластика внутренней сонной артерии (ВСА), чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием выполнена 25 (14,7%) больным, аорто-коронарное шунтирование – в 61 (35,9%) случае, имплантация

электрокардиостимулятора – 2 (1,2%) больным и 1 (0,6%) больному выполнена операция Бенталла-Дебоно, протезирование митрального клапана.

Открытая операция – резекция АБА выполнялась больным обеих групп. При анализе выполненных открытых операций обращали внимание на вид реконструкции брюшной аорты, локализацию и тип дистальных анастомозов. В 1-й группе больных преобладали линейное протезирование и бифуркационное аорто-бедренное протезирование, а во 2-й группе – бифуркационное аорто-подвздошное и бифуркационное аорто-подвздошно-бедренное протезирование, соответственно.

**Результаты.** Результаты лечения больных изучены нами в 30-дневном и 5-летнем послеоперационном периоде с интервалом наблюдения 6 месяцев. В 30-дневном периоде акцентировали внимание на функционирование сосудистого протеза, восстановление кровотока и адекватность кровообращения в нижних конечностях, функцию жизненно важных органов на фоне перенесенной операции, уровень сознания, отсутствие очаговой мозговой симптоматики, показатели гемодинамики, дыхания, диуреза, восстановление перистальтики кишечника, показатели анализов крови и мочи, состоятельность и заживление послеоперационных ран (таблица 2).

Таблица 2.

**Осложнения в 30-дневном послеоперационном периоде.**

Вид осложнения	1-я группа, n=92	2-я группа, n=170	p*
Инфаркт миокарда	7 (7,6)	1 (0,6)	<b>0,020</b>
ОНМК	3 (3,3)	2 (1,2)	0,317
Пневмония	5 (5,4)	7 (4,1)	0,317
Острая почечная недостаточность	4 (4,3)	6 (3,5)	0,670
Острая ишемия левой половины толстой кишки	2 (2,2)	2 (1,2)	0,564
Перфорация язвы двенадцатиперстной кишки	-	1 (0,6)	-
Острый панкреатит, панкреонекроз	1 (1,1)	2 (1,2)	1,0
Полиорганная недостаточность	-	2 (1,2)	-
Тромбоз бифуркационного протеза	1 (1,1)	-	-
Тромбоэмболия артерий нижней конечности	-	3 (1,8)	-
Кровотечение, забрюшинная гематома	2 (2,2)	3 (1,8)	1,0
Гангрена нижней конечности	2 (2,2)	1 (0,6)	0,564
Эвентрация органов брюшной полости, релапаротомия	1 (1,1)	1 (0,6)	1,0
<b>Всего</b>	<b>28 (30,4)</b>	<b>31 (18,2)</b>	0,113

\*при сопоставлении групп использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона

Как видно из представленных данных, осложнения в раннем послеоперационном периоде со стороны жизненно важных органов – сердца и головного мозга чаще происходили в 1-й группе больных. При этом, статистически значимая разница отмечена по инфаркту миокарда – частота данного осложнения в 1-й группе больных была статистически значимо больше, чем во 2-й группе больных ( $p=0,020$ ).

30 дневная летальность в 1-й группе больных составила 10 (10,9%) случаев, во 2-й группе – 10 (5,9%) случаев ( $p=0,225$ ). Среднее время дожития до 30-дневной летальности по Каплан-Майеру в 1-й группе больных составило 27,0 (95% ДИ 25,2-28,8) дней, во 2-й

группе больных 28,9 дней (95% ДИ 28,1-29,6) (Log Rank=2,278,  $p=0,131$ ).

В 5-летнем послеоперационном периоде также акцентировали внимание на наличие осложнений, непосредственно связанных с перенесенной операцией по поводу АБА – тромбоз бранш сосудистого протеза, несостоятельность сосудистых анастомозов с формированием ложных аневризм, послеоперационная вентральная грыжа, инфекция протеза и другие, а также осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы в артериальных бассейнах сердца, головного мозга, почек, кишечника, нижних конечностях (таблица 3).

Таблица 3.

**Осложнения у больных в 5-летнем периоде.**

Вид осложнения	Абсолютное число (%)		
	1-я группа, n=89	2-я группа, n=166	p*
Инфаркт миокарда	4 (4,5)	2 (1,2)	0,102
ОНМК	4 (4,5)	3 (1,8)	0,197
Почечная недостаточность	1 (1,1)	-	-
Хронический ишемический колит	13 (14,6)	10 (6,0)	<b>0,050</b>
Полиорганная недостаточность	1 (1,1)	-	-
Онкологическое заболевание	3 (3,4)	1 (0,6)	0,317
Нагноение протеза, ангиогенный сепсис	1 (1,1)	-	-
Несостоятельность аорто-протезо-бедренного анастомоза с формированием ложной аневризмы	4 (4,5)	-	-
Послеоперационная вентральная грыжа	2 (2,2)	6 (3,6)	0,414
Спаечная кишечная непроходимость	-	1 (0,6)	-
<b>Всего</b>	<b>33 (37,1)</b>	<b>23 (13,9)</b>	<b>0,001</b>

\*при сопоставлении групп использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона

В 5-летнем отдаленном периоде, также, в первую очередь обращали внимание на осложнения со стороны сердца и головного мозга. Инфаркт миокарда в 1-й группе больных случался чаще, чем в остальных группах больных, но различие было не значимым ( $p=0,102$ ). ОНМК также происходило чаще в 1-й группе больных, однако данное превышение также было статистически не значимым ( $p=0,197$ ). В целом, общее количество осложнений в отдаленном периоде было достоверно больше в 1-й группе больных ( $p=0,001$ ).

Летальность в 5-летнем послеоперационном периоде составила 5 (5,6%) случаев в 1-й группе больных и 6 (3,6%) случаев во 2-й группе больных ( $p=0,527$ ). Среднее время

дожития больных до летального исхода или окончания наблюдения по Каплан-Майеру в 5-летнем послеоперационном периоде в 1-й группе больных составило 57,6 (95% ДИ 55,5-59,7) месяцев, во 2-й группе больных – 58,3 (95% ДИ 56,9-59,7) месяцев (Log Rank=0,524,  $p=0,469$ ).

С целью определения причинно-следственной связи между осложнениями и факторами риска или предикторами, которые могли повлиять на развитие данных осложнений, и, в свою очередь, между осложнениями и летальностью, нами проведен регрессионный анализ. В соответствии с поставленными целью и задачами, регрессионный анализ провели с инфарктом миокарда и ОНМК. Для каждого

осложнения, в соответствии с патогенезом осложнения и литературными данными, были определены соответствующие факторы риска или предикторы, с которыми провели однофакторный и многофакторный бинаминальный регрессионный анализ. В анализ включались больные обеих групп (n=262). Для выявления влияния группы больных на анализируемое событие или

летальность создали переменную «Коррекция предикторов» для выделения больных 2-й группы, так как им выполняли предварительную хирургическую коррекцию патологии коронарных и сонных артерий. Данные многофакторного логистического регрессионного анализа предикторов осложнений и летальности в 30-дневный период представлены в таблице 4.

Таблица 4.

**Многофакторная логистическая регрессия осложнений и летальности в 30-дневный период в группах больных (n=262).**

Переменная	р	ОШ	95% доверительный интервал для ОШ	
			Нижняя	Верхняя
<b>Инфаркт миокарда</b>				
Возраст	0,325	0,957	0,891	1,049
Ишемическая болезнь сердца	0,660	1,862	0,184	253,6
Постинфарктный кардиосклероз	0,919	1,086	0,184	4,975
<b>Фракция выброса</b>	<b>0,003</b>	<b>0,911</b>	<b>0,859</b>	<b>0,965</b>
<b>Коррекция предикторов</b>	<b>0,004</b>	<b>0,068</b>	<b>0,005</b>	<b>0,443</b>
Объем кровопотери	0,583	1,000	0,998	1,001
<b>Инсульт</b>				
Возраст	0,279	0,945	0,869	1,054
Нарушение мозгового кровообращения	0,384	2,883	0,249	40,218
Инсульт в анамнезе	0,192	3,864	0,477	14,443
Артериальная гипертензия	0,710	0,659	0,083	8,094
<b>Стеноз ВСА</b>	<b>0,002</b>	<b>1,145</b>	<b>1,052</b>	<b>1,246</b>
Коррекция предикторов	0,113	0,229	0,028	1,451
<b>30-дневная летальность</b>				
<b>Коррекция предикторов</b>	<b>0,013</b>	<b>0,041</b>	<b>0,003</b>	<b>0,513</b>
<b>Инфаркт миокарда</b>	<b>0,001</b>	<b>6,159</b>	<b>4,027</b>	<b>8,938</b>
Инсульт	0,203	2,723	-2,312	5,785
<b>Острая ишемия левой половины толстой кишки</b>	<b>0,001</b>	<b>5,893</b>	<b>3,592</b>	<b>8,859</b>
Почечные осложнения	0,155	2,598	-0,940	5,766
Пневмония	0,060	13,015	0,896	189,051
<b>Осложнения ЖКТ</b>	<b>0,001</b>	<b>4,956</b>	<b>2,665</b>	<b>7,624</b>
<b>Полиорганная недостаточность</b>	<b>0,001</b>	<b>6,458</b>	<b>3,551</b>	<b>11,569</b>
<b>Местные осложнения</b>	<b>0,001</b>	<b>4,280</b>	<b>2,541</b>	<b>6,606</b>

Как видно из представленных в таблице 5 данных, в 30-дневном послеоперационном периоде инфаркт миокарда был связан с такими факторами как коррекция предикторов и фракция выброса левого желудочка, то есть предварительная хирургическая коррекция

значимых поражений коронарного кровотока, и нормальная фракция выброса левого желудочка позволяют предупредить развитие инфаркта миокарда. Инсульт в 30-дневном послеоперационном периоде был связан со стенозом ВСА, что объяснимо с учетом

патогенеза развития данного заболевания: чем больше стеноз ВСА, тем больше вероятность развития инсульта.

30-дневная летальность была связана с такими факторами как коррекция предикторов, а также непосредственно с инфарктом миокарда, острой ишемией левой половины толстой кишки, осложнениями со стороны органов ЖКТ, полиорганной недостаточностью

и местными осложнениями. Значение коррекции предикторов говорит о влиянии групповой принадлежности больных на 30-дневную летальность.

В 5-летнем послеоперационном периоде связь осложнений и летальности с возможными предикторами анализировали при помощи регрессии Кокса (таблица 5).

Таблица 5.

**Регрессия Кокса предикторов осложнений и 5-летней выживаемости в группах больных (n=255).**

Переменная	p	ОР	95% доверительный интервал для ОР	
			Нижняя	Верхняя
<b>Инфаркт миокарда</b>				
Возраст	0,238	0,959	0,881	1,043
Ишемическая болезнь сердца	0,997	3,572	0,178	70,835
Постинфарктный кардиосклероз	0,695	2,157	0,412	11,441
Фракция выброса	0,385	0,970	0,899	1,045
Коррекция предикторов	0,058	0,224	0,039	1,296
Объем кровопотери	0,712	0,999	0,997	1,002
<b>Инсульт</b>				
Возраст	0,387	1,045	0,946	1,155
Нарушение мозгового кровообращения	0,148	3,173	0,664	15,158
Инсульт в анамнезе	0,404	1,927	0,413	8,990
Артериальная гипертензия	0,616	1,739	0,201	15,087
Стеноз ВСА	0,330	0,974	0,923	1,027
Коррекция предикторов	0,075	0,245	0,052	1,154
<b>5-летняя выживаемость</b>				
Коррекция предикторов	0,974	-0,032	-1,947	2,045
Вид операции (ОП/ЭВП)	0,783	0,297	-2,141	2,381
<b>Инфаркт миокарда</b>	<b>0,005</b>	<b>3,509</b>	<b>1,153</b>	<b>5,945</b>
<b>Инсульт</b>	<b>0,003</b>	<b>3,273</b>	<b>1,177</b>	<b>5,509</b>
Ишемия кишечника	0,745	0,391	-2,265	2,550
<b>Почечные осложнения</b>	<b>0,001</b>	<b>5,731</b>	<b>2,371</b>	<b>10,964</b>
<b>Полиорганная недостаточность</b>	<b>0,001</b>	<b>5,680</b>	<b>2,639</b>	<b>10,918</b>
Онкология	0,148	2,692	-0,990	5,606
Местные осложнения	0,115	1,908	-0,572	3,971

Согласно вышеизложенным данным, регрессионный анализ возможных предикторов не выявил их связи с инфарктом миокарда и инсультом в 5-летнем послеоперационном периоде. Однако 5-летняя выживаемость больных зависела от развития таких осложнений, как инфаркт миокарда,

инсульт, почечные осложнения и полиорганная недостаточность.

**Обсуждение результатов.** Основными показателями результативности хирургического лечения АБА являются госпитальные осложнения и 30 дневная летальность, а также осложнения в

отдаленном периоде и отдаленная выживаемость больных [8, 9].

Любое осложнение так или иначе связано с определенной причиной или предиктором. В проведенном нами исследовании мы постарались проанализировать причинно-следственную связь между определенными предикторами и развитием инфаркта миокарда и инсульта у больных после открытой операции по поводу АБА.

Кардиальные осложнения, согласно данным литературы, являются основной причиной летальных исходов больных, оперированных по поводу АБА [12, 13, 15]. Предварительная хирургическая коррекция коронарного русла больным 2-й группы выполнена в 89 (52,4%) случаях: чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием выполнена 25 (14,7%) больным, аорто-коронарное шунтирование – в 61 (35,9%) случае, имплантация электрокардиостимулятора – 2 (1,2%) больным и 1 (0,6%) больному выполнена операция Бенталла-Дебоно, протезирование митрального клапана.

Инфаркт миокарда в 1-й группе больных развился у 7 (7,6%) больных в 30-дневном послеоперационном периоде и у 4 (4,5%) больных в отдаленном 5-летнем периоде, став причиной летального исхода у 5 (5,4%) больных на госпитальном этапе и у 1 (1,1%) больного в 5-летнем периоде. Во 2-й группе больных инфаркт миокарда развился у 1 (0,6%) больного в 30-дневном послеоперационном периоде и у 1 (0,6%) больного в отдаленном 5-летнем периоде, оба случая привели к летальному исходу.

Согласно проведенной логистической регрессии, в 30-дневный период инфаркт миокарда был статистически значимо связан с коррекцией предикторов (ОШ 0,068; 95% ДИ 0,005-0,443;  $p=0,004$ ) и фракцией выброса (ОШ 0,911; 95% ДИ 0,859-0,965;  $p=0,003$ ). То есть, предварительная хирургическая коррекция гемодинамически значимых поражений коронарного русла и нормальная фракция выброса левого желудочка позволяют предупредить или уменьшить частоту развития инфаркта миокарда в 30-дневный послеоперационный период. В отдаленном послеоперационном периоде

регрессия Кокса не выявила связи инфаркта миокарда с возможными предикторами.

Также, нужно отметить, что инфаркт миокарда статистически значимо влиял на летальность как в 30-дневном послеоперационном периоде (ОШ 6,159; 95% ДИ 4,027-8,938;  $p=0,001$ ), так и в отдаленном 5-летнем периоде (ОР 3,509; 95% ДИ 1,153-5,945;  $p=0,005$ ).

Сопутствующее поражение брахиоцефальных артерий при АБА, согласно литературным данным, встречается в 4-68,2% случаев. Развитие инсульта после хирургического лечения АБА считается редким осложнением – в 0,4-1% случаев, но сопровождается летальностью до 30-40% [8, 10, 13, 14].

Предварительная хирургическая коррекция сонных артерий выполнена у больных 2-й группы в 22 (12,9%) случаях: каротидная эндартерэктомия выполнена 19 (11,2%) больным, в 2 (1,2%) случаях выполнена чрескожная транслюминальная ангиопластика ВСА и 1 (0,6%) больному выполнено клипирование аневризмы средней мозговой артерии.

ОНМК после открытой операции по поводу АБА у больных 1-й группы произошло в 3 (3,3%) случаях в 30-дневном послеоперационном периоде и в 4 (4,5%) случаях в отдаленном 5-летнем послеоперационном периоде; в раннем послеоперационном периоде все осложнения со стороны головного мозга удалось купировать, в отдаленном 5-летнем периоде от инсульта скончался 1 (1,1%) пациент данной группы. Во 2-й группе больных ОНМК на госпитальном периоде случилось у 2 (1,2%) больных и у 3 (1,8%) больных в отдаленном 5-летнем послеоперационном периоде; летальности в раннем послеоперационном периоде ввиду ОНМК не было, в отдаленном послеоперационном периоде от инсульта скончался 1 (0,6%) больной.

Логистическая регрессия возможных предикторов ОНМК в 30-дневный период выявила статистически значимую связь со стенозом ВСА (ОШ 1,145; 95% ДИ 1,052-1,246;  $p=0,002$ ), в 5-летнем послеоперационном периоде связи инсульта с факторами риска выявлено не было. В 30-дневном

послеоперационном периоде инсульт значимо не влиял на показатели летальности, однако в отдаленном 5-летнем послеоперационном периоде отмечено его значимое влияние на выживаемость больных (ОР 3,273; 95% ДИ 1,177-5,509;  $p=0,003$ ).

При анализе церебральных осложнений нужно отметить, что, с одной стороны, коррекция предикторов в виде каротидной эндартерэктомии или стентирования оказались не значимым фактором для развития инсульта в 30-дневном послеоперационном периоде, но, с другой стороны, выявлено наличие связи данного осложнения со стенозом ВСА, что, в свою очередь, говорит об оправданности данной меры.

Проведенный анализ развития кардиальных и церебральных осложнений доказывает важность предварительной коррекции нарушений кровообращения в данных бассейнах. В связи с этим, важное значение имеет раннее выявление больных с АБА, выполнение планового обследования и, при наличии показаний, заблаговременная коррекция значимых поражений артериального русла жизненно важных органов.

Таким образом, на основании проведенного анализа можно заключить следующее:

1. Предварительная хирургическая коррекция патологии коронарного русла позволила статистически значимо уменьшить случаи инфаркта миокарда при открытой операции с 7,6% до 0,6% в 30-дневном послеоперационном периоде ( $p=0,020$ ) и с 4,5% до 1,2% в отдаленном послеоперационном периоде ( $p=0,120$ ); снизить 30-дневную летальность больных от инфаркта миокарда с 5,4% до 0,6% ( $p=0,102$ ).

2. Хирургическая коррекция патологии сонных артерий первым этапом позволила уменьшить частоту инсульта после открытой операции по поводу АБА с 3,3% до 1,2% в раннем послеоперационном периоде ( $p=0,317$ ) и с 4,5% до 1,8% в отдаленном послеоперационном периоде ( $p=0,257$ ).

3. Предварительная хирургическая коррекция патологии коронарного русла (ОШ 0,068; 95% ДИ 0,005-0,443) и фракция выброса левого желудочка (ОШ 0,911; 95% ДИ 0,859-0,965) уменьшают риск развития инфаркта

миокарда, а стеноз ВСА (ОШ 1,145; 95% ДИ 1,052-1,246) увеличивает риск развития инсульта в 30-дневном послеоперационном периоде.

4. Развитие инфаркта миокарда влияет на выживаемость больных как в 30-дневном (ОШ 6,159; 95% ДИ 4,027-8,938), так и в 5-летнем послеоперационном периодах (ОР 3,509; 95% ДИ 1,153-5,945), а инсульт на 5-летнюю выживаемость больных (ОР 3,273; 95% ДИ 1,177-5,509).

#### Литература:

1. Белов Ю.В., Комаров Р.Н. Тактика хирургического лечения мультифокальных стенотических поражений артериальных бассейнов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2007. №3. С. 60-64.

2. Бокерия Л.А., Покровский А.В. с соавт. Национальные рекомендации по ведению пациентов с аневризмами брюшной аорты // Ангиология и сосудистая хирургия. 2013. С. 1-72.

3. Казанчян П.О., Попов В.А. Осложнения в хирургии аневризм брюшной аорты. – М.: Изд-во МЭИ, 2002.– 304 с.

4. Казанчян П.О., Попов В.А., Сотников П.Г., Козорин М.Г., Казаков А.Ю. Хирургическая тактика у больных с аневризмой брюшной аорты и ишемической болезнью сердца // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2008. №2. С. 30-35.

5. Покровский А.В., Абузов С.А., Алексанян В.М., Пономаренко В.Б., Абдуллин А.С. Эндоваскулярное протезирование аневризмы брюшной аорты. Часть 1 – отбор больных для эндоваскулярного лечения // Ангиология и сосудистая хирургия. 2010. Том 16(4). С. 63-70.

6. Покровский А.В., Гонтаренко В.Н. Состояние сосудистой хирургии в России в 2014 году. Москва, 2015. - 94 с.

7. Покровский А.В., Дан В.Н., Харазов А.Ф. Пути снижения периоперационной летальности при операциях по поводу аневризм брюшной аорты // Ангиология и сосудистая хирургия. 2013. Том 19(2), приложение. С. 302-303.

8. Чернявский А.М., Карпенко А.А., Рахметов Н.Р., Дюсупов А.А., Буланов Б.С. Скрининг лиц 60 лет и старше в семейском

регионе на наличие инфраренальной аневризмы брюшной аорты и определение тактики их лечения // Сибирский медицинский журнал. 2011. Том 26(4). С. 66-70.

9. Benson R.A., Poole R., Murray Sh., Moxey P., Loftus I.M. Screening results from a large United Kingdom abdominal aortic aneurysm screening center in the context of optimizing United Kingdom National Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programme protocols // Journal of vascular surgery. 2015. Vol.63. P. 301-304.

10. Kayssi A., Smith A.D., Roche-Nagle G., Nguyen L.L. Health-related quality-of-life outcomes after open versus endovascular abdominal aortic aneurysm repair // Journal of vascular surgery. 2015. Vol. 62(2). P. 491-8.

11. McPhee J.T., Hill J.S., Eslami M.H. The impact of gender on presentation, therapy and mortality of abdominal aortic aneurysm in the United States, 2001-2004 // Journal of Vascular Surgery. 2007. Vol. 45. P. 891-9.

12. Moll F.L., Powel J.T., Fraedrich G. et al. Management of Abdominal Aortic Aneurysms Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2011. Vol.41. P. 1-58.

13. Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomized controlled trial // The Lancet. 2002. Vol.360. P. 1531-9.

14. Norman P.E., Jamrozik K., Lawrence-Brown M.M., Le M.T., Spencer C.A., Tuohy R.J., et al. Population based randomized controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm // BMJ. 2004. Vol.329. P. 1259-62.

15. Singh K., Bona K.H., Jacobsen B.K., Bjork L., Solberg S. Prevalence and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: the Tromsø Study // American Journal of Epidemiology. 2001. Vol.154. P.236-44.

#### References:

1. Belov Yu.V., Komarov R.N. Taktika khirurgicheskogo lecheniya mul'tifokalnykh stenoticheskikh porazhenii arterial'nykh basseinov [The tactics of surgery of multifocal

arterial bassin stenosis]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* [Surgery. Journal by N.I. Pirogov]. – 2007, 3, P. 60-64.

2. Bokeriya L.A., Pokrovskii A.V. s soavtorami. Natsional'nye rekomendatsii po vedeniyu patsientov s anevrizmami bryushnoy aorty [National recommendations on management of patients with abdominal aortic aneurysms]. *Angiologiya I sosudistaya khirurgiya*. [Angiology and vascular surgery]. 2013, pp. 1-72.

3. Kazanchyan P.O., Popov V.A. *Oslozhneniya v khirurgii anevrizm bryushnoy aorty*. [Complications in abdominal aortic aneurysm surgery] – M.: Publ MEI, 2002. – 304 p.

4. Kazanchyan P.O., Popov V.A., Sotnikov P.G., Kozorin M.G., Kazakov A.Yu. *Khirurgicheskaya taktika u bol'nykh s anevrizmoi bryushnoi aorty I ishemicheskoi boleznyu serdtsa* [Surgical tactics at patients with abdominal aortic aneurism and ischemic heart disease]. *Grudnaya I serdechno-sosudistaya khirurgiya* [Chest and cardiovascular surgery]. 2008, 2. pp. 30-35.

5. Pokrovskii A.V., Abugov S.A., Aleksanyan V.M., Ponomarenko V.B., Abdullinov A.S. Endovaskulyarnoe protezirovanie anevrizmy bryushnoi aorty. Chast' 1 – otbor bol'nykh dlya endovaskulyarnogo lecheniya [Endovascular prosthetics of abdominal aortic aneurism. Part 1 – selection of patients for endovascular treatment]. *Angiologiya I sosudistaya khirurgiya* [Angiology and vascular surgery]. 2010, Vol. 16(4), pp. 63-70.

6. Pokrovskii A.V., Gontarenko V.N. *Sostoyanie sosudistoi khirurgii v Rossii v 2014 godu* [Condition of a vascular surgery in Russia in 2014]. Moscow, 2015. – 94 p.

7. Pokrovskii A.V., Dan V.N., Kharazov A.F. Puti snizheniya perioperatsionnoi letal'nosti pri operatsiyakh po povodu anevrizm bryushnoi aorty [Reduction methods of perioperative mortality in abdominal aortic aneurism operations]. *Angiologiya I sosudistaya khirurgiya*. [Angiology and vascular surgery]. 2013, Vol. 19(2), pp. 302-303.

8. Chernyavskii A.M., Karpenko A.A., Rakhmetov N.R., Dyussupov A.A., Bulanov B.S. Skrinig lits 60 let I starshe v Semeiskom regione na nalichie infrarenal'noi anevrizmy bryushnoi aorty I opredelenie taktiki ikh lecheniya [Skrining of elder than 60 years old persons in Semy region on a infrarenal abdominal aortic aneurism



and determination of treatment tactics]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal* [Siberian medical magazine]. 2011, Vol. 26(4), pp. 66-70.

9. Benson R.A., Poole R., Murray Sh., Moxey P., Loftus I.M. Screening results from a large United Kingdom abdominal aortic aneurysm screening center in the context of optimizing United Kingdom National Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programme protocols. *Journal of vascular surgery*. 2015, Vol.63, P. 301-304.

10. Kayssi A., Smith A.D., Roche-Nagle G., Nguyen L.L. Health-related quality-of-life outcomes after open versus endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Journal of vascular surgery*. 2015, Vol. 62(2), P. 491-8.

11. McPhee J.T., Hill J.S., Eslami M.H. The impact of gender on presentation, therapy and mortality of abdominal aortic aneurysm in the United States, 2001-2004. *Journal of Vascular Surgery*. 2007, Vol. 45, P. 891-9.

12. Moll F.L., Powel J.T., Fraedrich G. et al. Management of Abdominal Aortic Aneurysms

Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2011, Vol. 41, P. 1-58.

13. Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomized controlled trial. *The Lancet*. 2002, Vol. 360, P. 1531-9.

14. Norman P.E., Jamrozik K., Lawrence-Brown M.M., Le M.T., Spencer C.A., Tuohy R.J., et al. Population based randomized controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm. *BMJ*. 2004, Vol.329. P. 1259-62.

15. Singh K., Bonna K.H., Jacobsen B.K., Bjork L., Solberg S. Prevalence and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: the Tromsø Study. *American Journal of Epidemiology*. 2001, Vol.154, P. 236-44.

**Контактная информация:**

**Дюсупов Алтай Ахметкалиевич** - проректор по научной и клинической работе  
Государственного медицинского университета города Семей, Республика Казахстан

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

**E-mail:** altay-doc77@mail.ru

**Телефон:** 8-777-237-7825

Получена: 14 марта 2016 / Принята: 12 апреля 2016 / Опубликовано online: 6 мая 2016

УДК 616.85: 616.83

## ЭПИЛЕПСИЯ ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

**Дина Р. Хасанова**<sup>1,2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8825-2346>

**Татьяна В. Данилова**<sup>1,2</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6926-6155>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Кафедра неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС, Казань, Россия

<sup>2</sup> ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр»,

Неврологическое отделение для больных с ОНМК, Казань, Россия

### Резюме

**Введение.** Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. Одним из наиболее частых факторов риска развития эпилептических припадков является ишемия головного мозга.

**Цель исследования:** изучить клинические, нейровизуализационные, функциональные и гемодинамические особенности у больных с эпилептическими припадками на фоне острой и хронической ишемии головного мозга.

**Материалы и методы:** исследование проспективное когортное контролируемое. Комплексно обследовано 772 пациента с ишемией головного мозга с развитием эпилептических припадков: основную группу составили 265 больных с ишемическим инсультом с развитием эпилептических припадков и 174 пациента - с впервые возникшими эпилептическими припадками, манифестировавшими на фоне хронической ишемии головного мозга; контрольную группу - 203 человека с ишемическим инсультом и 130 пациентов с хронической ишемией головного мозга без эпилептических приступов. Пациенты контрольной группы были сопоставимы с больными основной группы по возрасту, клиническим характеристикам, представленности патогенетических подтипов инсульта и стадии дисциркуляторной энцефалопатии (хронической ишемии мозга).

Неврологический осмотр проводился по общепринятой методике. Визуализация структур головного мозга осуществлялась с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) на аппарате с напряженностью 1,5 Тесла. Функциональное состояние больших полушарий оценивалось по электроэнцефалограммам (ЭЭГ). Кроме того, выполнялось дуплексное экстракраниальное и транскраниальное исследование сосудов головного мозга с оценкой уровня и степени стеноза и цереброваскулярной реактивности.

**Результаты:** как у пациентов с ишемическим инсультом, так и у больных с хронической ишемией головного мозга преобладали фокальные приступы с наибольшей частотой их развития в возрасте от 50 до 69 лет. У больных с эпилептическими припадками выявлено достоверное преобладание симптоматики, обусловленной нарушением кровообращения в задней циркуляции. Очаги патологической активности на ЭЭГ преобладали в височной области и в левом полушарии мозга. По данным МРТ головного мозга у пациентов с эпилептическими припадками превалировали корковые и субкортикальные очаги ишемии, расширение ликворных пространств. В группе пациентов с приступами также чаще встречался стенозирующий процесс магистральных артерий головного мозга.

**Выводы.** В результате исследования выявлены факторы риска развития эпилептических припадков у пациентов с церебральной ишемией.

**Ключевые слова:** эпилептические припадки, ишемический инсульт, хроническая ишемия головного мозга.

## Summary

**EPILEPSY IN PATIENTS WITH ACUTE AND CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA****Dina R. Khasanova**<sup>1, 2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8825-2346>**Tatyana V. Danilova**<sup>1, 2</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6926-6155><sup>1</sup> Kazan State Medical University,  
Department of Neurology and Neurosurgery, Kazan, Russia<sup>2</sup> Interregional clinical diagnostic center,  
Neurological department for patients with stroke, Kazan, Russia

**Background.** Epilepsy is one of the most common diseases of the nervous system. Cerebral ischemia is an important risk factor for the development of seizures.

**The purpose of the study:** to study the clinical, MRI, functional and hemodynamic characteristics in patients with cerebral ischemia with seizures.

**Materials and methods:** to achieve this goal a total of 772 patients suffering from acute and chronic disorders of cerebral circulation (265 stroke patients and 174 patients with chronic cerebral ischemia experienced epileptic seizures, 203 stroke patients and 130 patients with chronic cerebral ischemia experienced no epileptic seizures) were under integral medical supervision. Patients in the control group were matched with the study group in age, clinical characteristics, pathogenic subtypes of stroke and stage of chronic cerebral ischemia.

Neurological examination was carried out by the usual method. Visualization of brain structures was carried out with the help of magnetic resonance imaging (MRI) (1.5 Tesla). The functional state of the cerebral hemispheres was assessed by electroencephalogram (EEG). In addition, the extracranial and transcranial duplex sonography was performed.

**Results:** in patients with ischemic stroke and in patients with chronic cerebral ischemia focal seizures prevailed, the highest rate of their development has been between the ages of 50 to 69 years. Patients with seizures had a significant prevalence of symptoms caused by a violation of cerebral circulation in vertebro-basilar basin. Focuses abnormal EEG activity prevailed in the temporal region and in the left hemisphere of the brain. According to the MRI of the brain cortical and subcortical ischemic lesions, increased cerebrospinal fluid spaces prevailed in patients with seizures. Stenoses of major cerebral arteries were also more common in patients with seizures.

**Conclusions.** The study identified risk factors for epileptic seizures in patients with cerebral ischemia.

**Keywords:** seizures, stroke, chronic ischemic disorders of cerebral circulation.

## Түйіндеме

**ЖІТІ ЖӘНЕ СОЗЫЛМАЛЫ ЦЕРЕБРАЛДЫ ИШЕМИЯ  
КЕЗІНДЕГІ ЭПИЛЕПСИЯ****Дина Р. Хасанова**<sup>1, 2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8825-2346>**Татьяна В. Данилова**<sup>1, 2</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6926-6155><sup>1</sup> Ресей Федерациясы денсаулық сақтау Министрлігінің «Қазан мемлекеттік медициналық университеті» ЖКБ МББМ, БАФ және ПОҚ неврология және нейрохирургия кафедрасы, Қазан, Ресей<sup>2</sup> МАДМ «Аймақаралық клиникалық-диагностикалық орталық», ми қанайналымының жіті бұзылыстарымен неврологиялық бөлімі, Қазан, Ресей

**Кіріспе.** Эпилепсия жүйке жүйесінің ең таралған ауруларының бірі болып табылады. Бас ишемиясы эпилептикалық ұстамалардың даму қаупінің ең жиі факторларының бірі болып табылады.

**Зерттеу мақсаты:** бастың жіті және созылмалы ишемиясы фонында эпилептикалық ұстамалармен науқастардағы клиникалық, нейровизуализациялық, функционалдық және гемодинамикалық ерекшеліктерін зерттеу.

**Материалдар және әдістер:** зерттеу проспективтікортты бақыланатын. Эпилептикалық ұстамалардың дамуымен бас ишемиясымен 772 пациент кешенді тексерілді: эпилептикалық ұстамалардың дамуымен ишемиялық инсультпен 265 науқас негізгі топты құрады және 174 пациент - бастың созылмалы ишемиясы фонында манифестілеумен алғашқы эпилептикалық ұстамалардың шығуымен; бақылау тобы – ишемиялық инсультпен 203 адам және эпилептикалық ұстамаларсыз бастың созылмалы ишемиясымен 130 пациент. Бақылау тобы пациенттері негізгі топ науқастарымен жас шамасына, клиникалық сипаттамаларына, инсульттің патогенетикалық кіші түрлеріне қарай және дисциркуляторлы энцефалопатия (бастың созылмалы ишемиясы) кезеңіне қарай салыстырылады.

Неврологиялық тексеру жалпықабылданған әдістеме бойынша өткізілді. 1,5 Тесл кернеуімен магнитті-резонансты томография (МРТ) құрылғысы көмегімен бас құрылымын визуализациялау жүргізіледі. Электроэнцефалограммалар (ЭЭГ) бойынша үлкен мидың жарты шарларының қызметтік жағдайы бағаланды. Содан басқа, стеноздың және цереброваскулярлы реактивтіліктің деңгейі мен дәрежесін бағалаумен мидың тамырларын дуплексті экстракраниалды және транскраниалды зерттеуі орындалды.

**Нәтижелері:** ишемиялық инсультпен науқастардағыдай, сол сияқты мидың созылмалы ишемиясымен науқастарда 50 – 69 жастағы науқастарда олардың дамуының ең үлкен жиілігімен фокалды ұстамалары басым болды. Эпилептикалық ұстамалармен науқастарда артқы айналмадағы қанайналымының негізделген бұзылыстарымен симптоматиканың нақты басымдылығы анықталған. ЭЭГ –де патологиялық белсенділік ошақтары самай ауданында және сол жақ мидың жарты шарларында басым болды. Эпилептикалық ұстамалармен науқастардағы мидың МРТ мәліметтері бойынша ишемияның қабыршақтық және субкортикалды ошақтары, ликворлық кеңістіктердің кеңеюі басым болды. Ұстамалармен науқастар тобында сол сияқты мидың магистралды артерияларының стенозды үрдісі жиі кездесті.

**Қорытындылары.** Зерттеу нәтижесінде церебралды ишемиямен науқастарда эпилептикалық ұстамалардың даму қаупі факторлары анықталды.

**Кілт сөздер:** эпилептикалық ұстамалар, ишемиялық инсульт, бастың созылмалы ишемиясы.

#### **Библиографическая ссылка:**

Хасанова Д.Р., Данилова Т.В. Эпилепсия при острой и хронической церебральной ишемии // Наука и Здравоохранение. 2016. №2. С. 70-83.

Khasanova D.R., Danilova T.V. Epilepsy in patients with acute and chronic cerebral ischemia. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 2, pp. 70-83.

Хасанова Д.Р., Данилова Т.В. Жіті және созылмалы церебралды ишемия кезіндегі эпилепсия // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №2. Б. 70-83.

#### **Введение**

Сосудистые заболевания головного мозга часто ассоциируются с развитием эпилептических припадков [3, 6, 7, 8, 9, 14, 18, 21]. Приступы ухудшают качество жизни пациентов, могут замедлять восстановление нарушенных в результате инсульта функций,

усугублять когнитивные нарушения, требуют пересмотра проводимой терапии с учетом межлекарственного взаимодействия препаратов, что обуславливает необходимость своевременной диагностики эпилептических припадков у больных с острой и хронической ишемией головного мозга для

эффективного решения этих проблем. Вышесказанное свидетельствует о целесообразности изучения особенностей патогенеза, клиники, лечения и прогнозирования эпилепсии у больных со сосудистыми заболеваниями головного мозга.

Цель данного исследования: изучить клинические, нейровизуализационные, функциональные и гемодинамические особенности у больных с эпилептическими припадками на фоне острой и хронической ишемии головного мозга.

#### **Материалы и методы**

Проспективное когортное контролируемое исследование проведено в соответствии с современными требованиями к научно-исследовательской работе. Настоящее исследование отвечает требованиям Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации и одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», протокол №1 от 1.07.2009г.

Комплексно обследовано 772 пациента с ишемией головного мозга с развитием эпилептических припадков: 468 пациента с ишемическим инсультом в возрасте от 31 года до 91 года и 304 пациента с хронической ишемией головного мозга в возрасте от 44 до 83 лет. Основную группу составили 265 больных с ишемическим инсультом в возрасте от 31 до 89 лет (мужчин – 176, женщин - 89) с развитием эпилептических припадков и 174 пациента в возрасте от 44 до 83 лет (мужчин – 80, женщин - 94) с впервые возникшими эпилептическими припадками, манифестировавшими на фоне хронической ишемии головного мозга. В контрольную группу вошли 203 человека в возрасте от 31 до 91 года (мужчин – 126, женщин - 77) с ишемическим инсультом без эпилептических приступов и 130 пациентов в возрасте от 44 до 82 лет (мужчин – 44, женщин - 86) с хронической ишемией головного мозга без эпилептических приступов. Пациенты контрольной группы были сопоставимы с больными основной группы по возрасту, клиническим характеристикам, представленности патогенетических подтипов инсульта и стадии дисциркуляторной энцефалопатии (хронической ишемии мозга).

В исследование включались пациенты с впервые возникшими эпилептическими припадками в условиях ишемического инсульта и хронической ишемии головного мозга. Критериями исключения были: органические изменения головного мозга, отличные от ишемии, эпилептические припадки, возникшие до развития хронической ишемии головного мозга.

Обследование проводилось в условиях неврологического стационара Межрегионального клинико-диагностического центра (г. Казань). Инструментальные исследования выполнялись в межприступном периоде. Неврологический осмотр проводился по общепринятой методике с оценкой по шкале NIHSS (шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США). Визуализация структур головного мозга осуществлялась с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) на аппарате с напряженностью 1,5 Тесла в режимах T1, T2, FLAIR, DWI с оценкой измеряемого коэффициента диффузии, с применением МР-ангиографии. Функциональное состояние больших полушарий оценивалось по электроэнцефалограммам (ЭЭГ). Кроме того, выполнялось дуплексное экстракраниальное и транскраниальное исследование сосудов головного мозга с оценкой уровня и степени стеноза и цереброваскулярной реактивности.

Цифровой материал подвергался математической обработке с использованием программ Microsoft Excel, Statistica (v 8.0). Парное сравнение частот в контрольной и основной группах проводилось с помощью критерия  $\chi^2$ . Достоверность различий оценивали на 5% уровне значимости.

#### **Полученные результаты и обсуждение**

В группе больных с инсультом выявлены гендерные различия – преобладание мужчин (66,4%) над женщинами (33,6%).

110 пациентов (41,5%) основной и 78 (38,4%) контрольной группы перенесли ишемический инсульт в правом каротидном бассейне, 121 (45,7%) основной и 90 (44,3%) контрольной группы – в левом каротидном бассейне и у 34 больных (12,8%) основной и 35 (17,3%) контрольной группы был инсульт в вертебро-базилярном бассейне.

Представленность пациентов по патогенетическому типу инсульта была следующая: в основной группе атеротромботический подтип инсульта был у 150 (56,6%) пациентов, кардиоэмболический – у 72 (27,2%), лакунарный инсульт перенесли 31 пациент (11,7%) и у 12 больных (4,5%) точную этиологию инсульта на момент обследования не удалось установить. В контрольной группе было 111 пациентов (54,7%) с атеротромботическим подтипом инсульта, 51 (25,1%) – с кардиоэмболическим, 22 (10,8%) – с лакунарным подтипом и у 19 (9,4%) больных подтип инсульта было сложно верифицировать.

Согласно классификации стадий дисциркуляторной энцефалопатии (Н.Н. Яхно, И.В. Дамулин и соавт. 2003) 1 стадии в основной группе соответствовали 16 человек (9,2%), в контрольной 19 человек (14,6%), 2 стадии в основной группе – 147 пациентов (84,5%), в контрольной – 103 (79,2%), 3 стадии – 11 больных (6,3%) в основной группе и 8 (6,2%) в контрольной. Таким образом, большую часть в основной и контрольной группе составили пациенты с хронической ишемией головного мозга соответствующие 2 стадии.

Среди пациентов с ишемическим инсультом по клинической феноменологии у 34,7% пациентов развивались простые парциальные эпилептические припадки (ПП), у 11,3% – сложные парциальные (СП) (таблица 1). 7,5% больных страдали генерализованными эпилептическими приступами (ГП). У 30,6% человек были вторично-генерализованные приступы (ВГП), из них у 6,2% больных развивался эпилептический статус. В 15,9% наблюдений диагностированы полиморфные фокальные припадки (ПЛП). У пациентов с эпилепсией, возникшей на фоне хронической ишемии головного мозга, при поступлении в стационар простые парциальные припадки развивались у 10,3% человек, сложные парциальные припадки – у 25,9% человек, вторично-генерализованными приступами страдали 30,5% пациента, полиморфными фокальными приступами 21,8% пациентов. Генерализованные припадки наблюдались лишь у 11,5% больных. Таким образом, как у пациентов с ишемическим инсультом (92,5%), так и у больных с хронической ишемией головного мозга (88,5%) преобладали фокальные приступы.

Таблица 1.

#### Типы эпилептических припадков у больных с ишемическим инсультом и хронической ишемией головного мозга.

Характер ишемии головного мозга	Типы эпилептических припадков											
	Всего		ПП		СПП		ГП		ВГП		ПЛП	
	чел	%	чел	%	чел	%	чел	%	чел	%	чел	%
Ишемический инсульт	265	100	92	34,7	30	11,3	20	7,5	81	30,6	42	15,9
Хроническая ишемия головного мозга	174	100	18	10,3	45	25,9	20	11,5	53	30,5	38	21,8
	439	100	110	25,1	75	17,1	40	9,1	134	30,5	80	18,2

Как у пациентов с острой, так и с хронической ишемией, все типы припадков развивались приблизительно с равной частотой у мужчин и женщин, а также в разных возрастных группах. У обеих обследованных групп припадки чаще всего встречались в возрасте от 50 до 69 лет (61,1% у больных с инсультом и 65,8% у больных с хронической ишемией).

Имеются некоторые отличия среди пациентов представленных групп. Простые парциальные приступы встречались чаще среди пациентов с ишемическим инсультом (34,7%,  $p < 0,05$ ), чем у больных хронической ишемией головного мозга (10,2%). Напротив, сложные парциальные приступы достоверно чаще развивались у пациентов с хронической ишемией головного мозга без инсульта

(25,6%) по сравнению с больными, перенесшими инсульт (11,3%,  $p < 0,05$ ). Достоверно значимых различий пациентов с вторично-генерализованными эпилептическими припадками в обеих группах не выявлено. Несколько чаще среди пациентов с хронической ишемией головного мозга развивались полиморфные фокальные приступы (21,6% по сравнению с 15,9% наблюдений в группе пациентов с инсультом). В тоже время генерализованные приступы чаще наблюдались у больных с хронической ишемией без инсультообразного течения (11,3%) по сравнению с пациентами, перенесшими инсульт (7,5%). Эпилептический статус в исследуемых группах развивался только у пациентов с инсультом.

По времени развития эпилептических приступов по отношению к инсульту (согласно классификации G. Barolin и E. Sherzer (1962) [12]) среди обследованных пациентов ранние приступы (появившиеся в течение первой недели инсульта) развивались у 55,1% больных, при этом в дебюте инсульта припадки были у 31,8% пациентов, а другие ранние приступы были зарегистрированы у 23,3% больных, поздние припадки (развившиеся после 7 дней инсульта) отмечались в 44,9% наблюдений. У 13,2% пациентов в анамнезе были припадки-предвестники (приступы, развивающиеся до клинической манифестации инсульта на фоне хронической ишемии головного мозга). При этом замечено, что припадки-предвестники чаще отмечались у пациентов с лакунарным подтипом инсульта (28,6%,  $\chi^2=11,6$ ,  $p=0,009$ ), а также в группе пациентов с развитием ишемического инсульта в вертебро-

базиллярном бассейне (28,6%,  $\chi^2=14,2$ ;  $p=0,014$ ).

В то время как простые парциальные припадки преобладали среди ранних постинсультных приступов (68,5% человек), сложные парциальные (56,7% человек), вторично-генерализованные (59,3% человек) и полиморфные фокальные эпилептические приступы (52,4% человек) чаще отмечены у больных с развитием поздних припадков (таблица 2). Генерализованные приступы чаще развивались в дебюте инсульта (45% человек). Эпилептический статус наблюдался у исследуемых пациентов только в раннем периоде инсульта, при этом у 60% он развивался в дебюте инсульта. Схожие результаты приведены в работах С.Ф. Бладин и соавторов, С. Lamy и соавторов, С. J. Kilpatrick и соавторов, М. Giroud и соавторов [13, 16, 17, 19]. По данным этих авторов 50-90% ранних постинсультных эпилептических припадков составляли простые парциальные приступы. А.Б. Гехт, А.В. Лебедева и соавторы [6] выявили преобладание парциальных с вторичной генерализацией приступов среди пациентов с ранними припадками. Однако, некоторые исследователи получили иные результаты. В частности, А. Arboix и соавторы, Siddiqi S.A. и соавторы [11, 22] наблюдали более высокую частоту (50% и 74% соответственно) развития первично генерализованных тонико-клонических припадков в раннем периоде инсульта.

Взаимосвязи между временем появления эпилептических припадков по отношению к сосудистой катастрофе и патогенетическими подтипами инсульта не установлено.

Таблица 2.

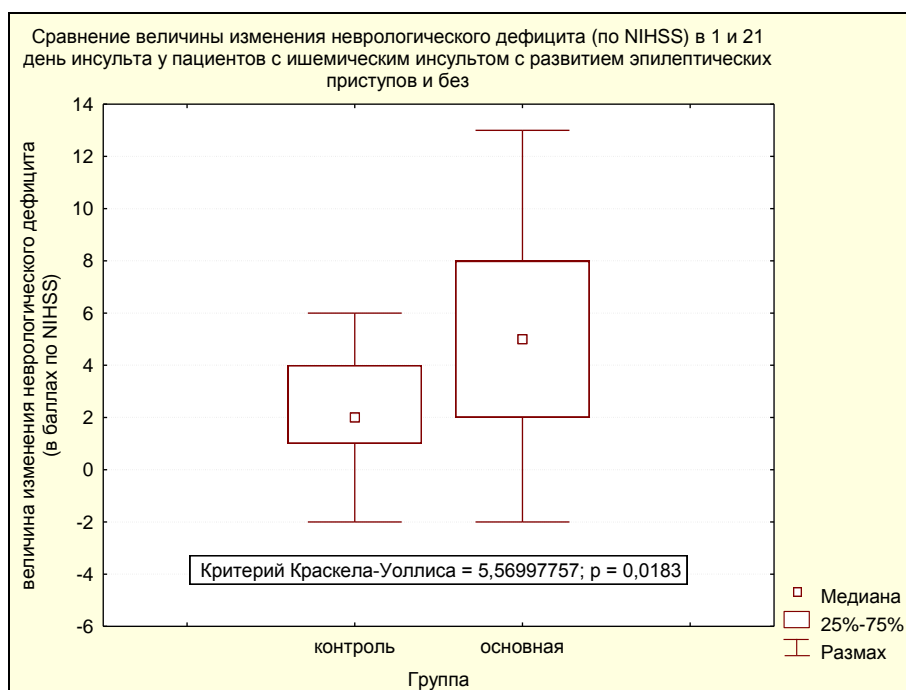
**Частота развития разных типов эпилептических припадков в разные временные периоды инсульта ( $\chi^2=24,8$ ;  $p=0,00167$ ).**

Тип припадка	Дебют		0-7 дней		больше 7 дней		Всего
	Чел.	%	Чел.	%	Чел.	%	
полиморфные	13	30,9%	7	16,7%	22	52,4%	42
ВГП	24	29,6%	9	11,1%	48	59,3%	81
ПП	32	34,8%	31	33,7%	29	31,5%	92
СП	6	20%	7	23,3%	17	56,7%	30
ГП	9	45%	8	40%	3	15%	20
Всего	84		62		119		265

Выявлено своеобразие развития неврологического дефицита у больных с ранними эпилептическими припадками, особенно двигательных нарушений. У данной группы пациентов в первые дни инсульта выявлялся более грубый неврологический дефицит по шкале NIHSS (средние значения NIHSS 6,9, при этом пациенты с NIHSS более 19 баллов составили 6,1%) по сравнению с больными без приступов (средние значения NIHSS 5,5, пациенты с NIHSS более 19 баллов составили 3,9%). Однако, и регресс неврологического дефицита к моменту выписки из стационара был более выражен у больных с приступами (рис. 1). Выраженный

неврологический дефицит у пациентов с ранними приступами, вероятно, связан с нейромедиаторными блоками в условиях появления эпилептической активности.

У пациентов с инсультом в каротидных бассейнах наряду с синдромами, обусловленными очагом острой ишемии выявлялись признаки хронического нарушения мозгового кровообращения. При этом у представителей основной группы сочетание симптомов и синдромов нарушения кровообращения в системах передней и задней циркуляции обнаружено в 136 (58,9%) наблюдениях, а у пациентов контрольной группы – в 72 (42,9%,  $p < 0,05$ ).



**Рис. 1. Сравнение величины изменения неврологического дефицита за период госпитализации у пациентов с ишемическим инсультом с развитием эпилептических припадков и без приступов.**

Выявлено, что самая высокая частота ассоциации феноменологии припадков с клинически актуальной зоной острой ишемии наблюдалась среди пациентов, у которых эпилептические приступы развились в дебюте инсульта (74,1%) (рис. 2). Реже это совпадение отмечалось у больных с другими ранними эпилептическими припадками (57,1%,  $p < 0,05$ ) и всего у 37% пациентов с поздними припадками была ассоциация клинической феноменологии приступов с зоной ишемии ( $p < 0,05$ ).

У 100% пациентов с хронической ишемией головного мозга как в основной, так и в контрольной группах были обнаружены органические неврологические симптомы (таблица 3). При этом обращает внимание, что у больных с эпилептическими припадками достоверно чаще наблюдалась клиника сочетанного страдания каротидного и вертебро-базиллярного бассейнов (41,46%), по сравнению с пациентами контрольной группы (25,38%,  $p < 0,01$ ).



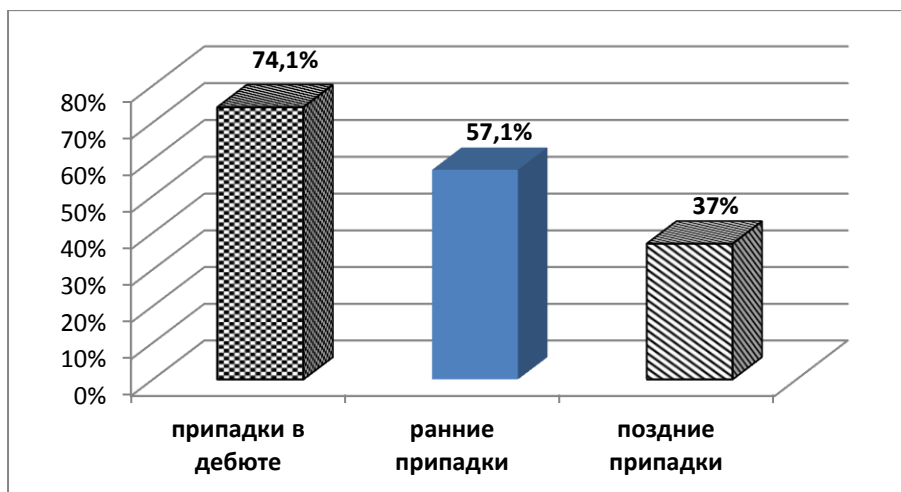


Рис. 2 Степень ассоциации феноменологии эпилептических припадков с клинически актуальной зоной ишемии у больных с ишемическим инсультом.

Таблица 3.

Неврологический статус	Основная группа		Контрольная группа	
	Чел	%	Чел	%
ЧН	165	94,8***	36	27,7
Пирамидная симптоматика	158	90,8**	92	70,8
Чувствительность	5	2,9	13	10*
Мозжечковая симптоматика	61	35,1	46	35,4
Экстрапирамидная симптоматика	156	89,7***	84	64,6

Примечание: \*\*\* $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*  $p < 0,05$

У пациентов с ишемическим инсультом с развитием эпилептических припадков очаги патологической активности были зарегистрированы у 131 пациента (50,6%), среди них очаги эпилептиформной активности зафиксированы у 19,1% больных, очаговая медленноволновая активность выявлена у

66,4% человек, сочетание очага эпилептиформной и медленноволновой активности наблюдалось в 14,5% наблюдений (рис. 3). Генерализация патологической активности была зафиксирована у 35% пациентов. Асимметрия биотоков отмечалась у 13,5% больных.

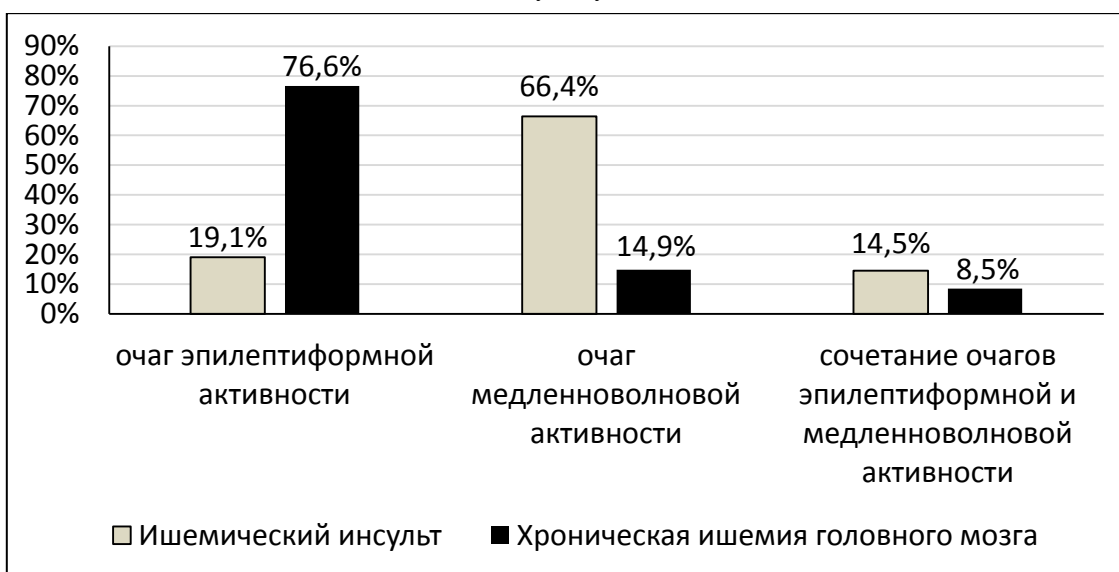


Рис. 3. Характер очага патологической активности по данным ЭЭГ у пациентов с ишемическим инсультом и хронической ишемией головного мозга с развитием эпилептических припадков.

У пациентов с развитием эпилептических припадков на фоне хронической ишемией головного мозга очаг патологической активности был выявлен у 47 человек (27%). Среди них эпилептиформная активность была зарегистрирована у 76,6% пациентов, очаговая медленноволновая активность наблюдалась у 14,9% человек. Сочетание очага эпилептиформной и медленноволновой активности было у 8,5% человек. Асимметрия биотоков отмечалась в 5,2% наблюдениях.

Как и у пациентов с инсультом, так и у больных с хронической ишемией мозга наиболее часто регистрировалась височная локализация очагов патологической активности (в 87,4% и 83% наблюдениях соответственно), что согласуется с результатами других исследователей [4]. В тоже время есть данные, что в пожилом возрасте возрастает процент приступов, исходящих из лобной и теменной областей [1].

И у пациентов с инсультом, и у больных с хронической ишемией головного мозга без сосудистой катастрофы с развитием эпилептических припадков обращает внимание факт преобладания левосторонней локализации очагов патологической активности (55% и 59,6% соответственно, в то время как очаги справа регистрировались в 38,9% и 23,4% наблюдений, а двусторонние –

в 6,1% и 17% соответственно). Таким образом, локализация очага патологической активности чаще отмечалась слева, чем справа и с двух сторон. Зафиксированное преобладание левосторонней локализации очагов патологической активности указывает на большую эпилептогенность левого полушария мозга, что совпадает с данными других авторов [2, 5, 6].

Выявлена взаимосвязь регистрации патологической активности на ЭЭГ и пораженного церебрального сосудистого бассейна ( $\chi^2=11,93$ ;  $p=0,035$ ): у пациентов с ишемическим инсультом в левом каротидном бассейне патологическая активность регистрировалась чаще (в 74,3% наблюдениях), чем у больных с инсультом в правом каротидном бассейне (58,6%) и ВББ (45,2%).

Анализ ассоциативности семиотики приступов и выявленной по ЭЭГ очаговой эпилептиформной и медленноволновой активности показал, что в то время как у пациентов с развившимися эпилептическими припадками в дебюте и в первые 7 дней инсульта клиника приступов соответствовала локализации зарегистрированной очаговой активности в 75% наблюдений, в группе больных с поздними приступами – только в 50% наблюдений ( $p<0,05$ ) (рис. 4).

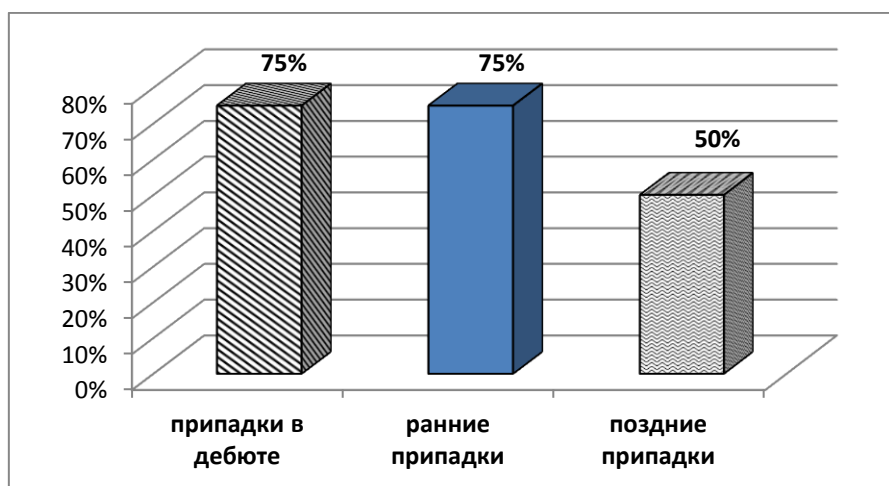


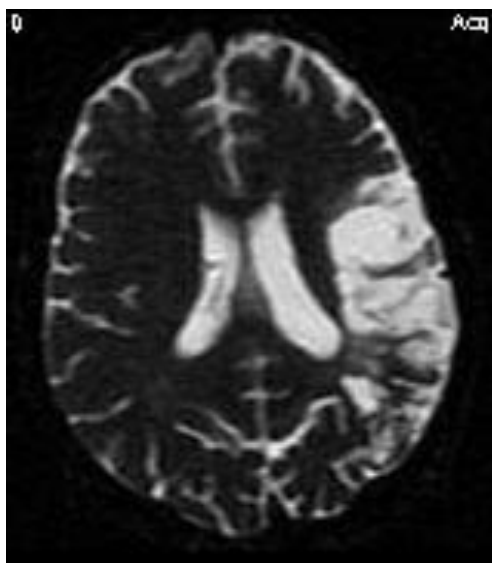
Рис. 4. Степень ассоциации феноменологии эпилептических припадков с очаговой патологической активностью на ЭЭГ.

У больных с ишемическим инсультом, страдающих эпилептическими припадками, на магнитно-резонансных томограммах чаще визуализирована корковая локализация

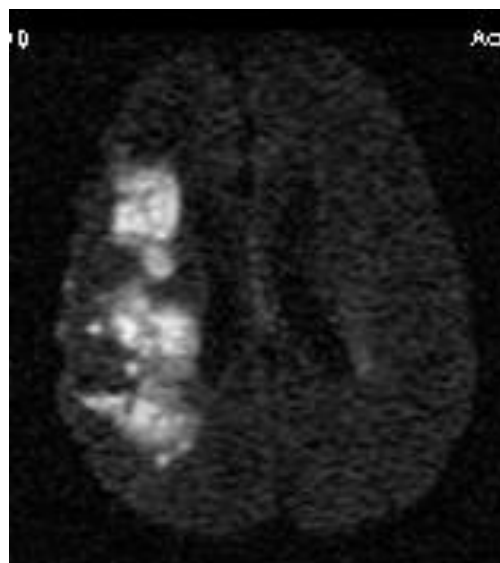
ишемии (81,6%) по сравнению с больными контрольной группы (38,7%,  $\chi^2=89,2$ ,  $p<0,001$ ) (рис. 5, 6). Распространение ишемического очага на кору больших полушарий

встречалось без достоверных различий у пациентов обоего пола с разными типами припадков ( $\chi^2=7,57$ ;  $p=0,11$ ), однако, при оценке связи корковой локализации очагов ишемии и типа припадков с учетом гендерных различий обнаружено, что у мужчин приступы наблюдались приблизительно равно при наличии корковых очагов ишемии ( $\chi^2=4,99$ ;  $p=0,28$ ), а у женщин достоверно чаще ишемия коры визуализирована у пациентов с первично (100%) и вторично-

генерализованными (95%) эпилептическими припадками ( $\chi^2=11,4$ ;  $p=0,022$ ). Корковая локализация очага инфаркта в качестве предиктора развития эпилептических приступов описана во многих исследованиях [12, 15, 19]. В тоже время, есть исследования, авторы которых данную взаимосвязь не установили, однако, в них нейровизуализация проводилась небольшому числу пациентов [10, 20].



**Рис. 5** Очаг инфаркта в бассейне левой СМА у пациента с развитием симптоматической эпилепсии с простыми парциальными моторными приступами через 4 месяца после перенесенного инсульта.



**Рис. 6** Очаг ишемии в бассейне правой СМА (DWI) у пациента с развитием ранних вторично-генерализованных эпилептических припадков

Наряду с острыми ишемическими очагами у значительного числа пациентов как основной, так и контрольной групп, были визуализированные очаги хронической ишемии, однако у пациентов с развитием эпилептических припадков подобные очаги встречались чаще (98,1%) по сравнению с пациентами без приступов (82,7%;  $\chi^2=33,8$ ,  $p=0,0000$ , 95% ДИ: 10,2% - 20,6%). Кроме того, у пациентов основной группы чаще, чем у контрольной регистрировались множественные очаги хронической ишемии (96,2% и 54,8% соответственно,  $\chi^2=112,12$ ;  $p=0,0000$ ).

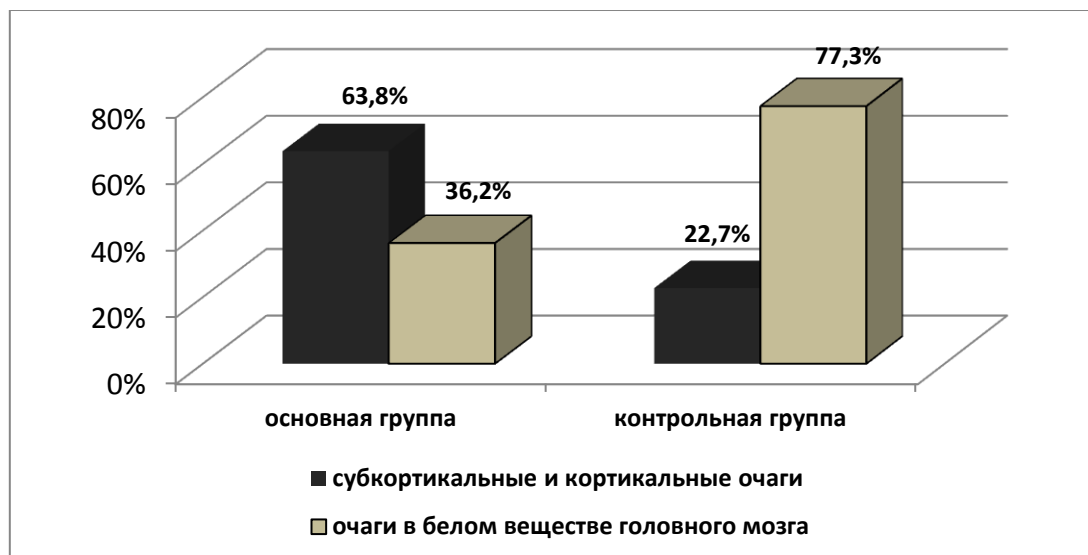
Нейровизуализационные верификаты хронической ишемии головного мозга в виде зоны изменения интенсивности сигнала вещества головного мозга (сниженной в T1

режиме и повышенной в T2 и Flair режимах, размерами более 5 мм) наблюдались у пациентов основной группы в 100% наблюдений, у лиц контрольной группы в 85,5% случаев ( $p<0,001$ ). Немногочисленные (менее 5) дисциркуляторные очаги отмечены у 11,8% пациентов основной группы и у 49,2% пациентов контрольной группы ( $p<0,001$ ). Множественные очаги визуализированы значительно чаще у пациентов с эпилептическими приступами (78,7%), чем у пациентов контрольной группы (36,3%,  $p<0,001$ ). Кроме отличий в степени выраженности структурного повреждения, отмечались различия и в локализации очагов ишемии в сравниваемых группах. Корковая и субкортикальная локализация сосудистых

очагов у пациентов основной группы была выявлена в 63,8% наблюдений, поражение белого вещества - в 36,2%. У пациентов контрольной группы наблюдалась обратная картина: поражение белого вещества головного мозга отмечалось у 77,3% человек, корковая и субкортикальная локализация

очагов дисциркуляции – у 22,7% ( $p < 0,001$ ) (рис. 7).

Очаги в мозжечке были у 31,2% пациентов основной группы и у 23,8% контрольной группы. Очаги в стволе головного мозга обнаружены у 26,3% больных основной группы и у 25,4% контрольной.



**Рис 7. Локализация ишемических очагов у пациентов основной и контрольной групп по данным МРТ головного мозга.**

Расширение ликворных пространств достоверно чаще наблюдалось у пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга с развитием эпилептических припадков (94,2% и 86,5% соответственно), чем у больных контрольных групп (75,3% и 61,9% соответственно,  $p < 0,001$ ).

У всех обследованных пациентов по результатам дуплексного исследования сосудов головного мозга на интра- и экстракраниальном уровне выявлены признаки атеросклероза магистральных артерий головного мозга. При этом у пациентов с ишемическим инсультом с развитием эпилептических припадков чаще диагностировались стенозы магистральных артерий (82,3% человек), по сравнению с пациентами контрольной группы (74,4% человек,  $\chi^2 = 4,3$ ;  $p = 0,038$ ) с тенденцией к более частому выявлению у представителей основной группы стенозов более 70% (27,1% по сравнению с 15,2% контрольной группы). Кроме того, выявлена взаимосвязь между типами эпилептических припадков и степенью

стенозирующего процесса магистральных сосудов левого каротидного бассейна ( $\chi^2 = 18,06$ ;  $p = 0,0207$ ): у пациентов со стенозами более 40% преобладали лица с первично-генерализованными (35%), вторично-генерализованными (25,9%) и полиморфными фокальными (23,8%) припадками, в то время как простые парциальные приступы отмечались в 19,6% наблюдений, сложные парциальные – в 13,3% наблюдений. У пациентов со стенозами сосудов правого каротидного бассейна подобных закономерностей не выявлено ( $\chi^2 = 22,02$ ;  $p = 0,14$ ). При сравнении исследуемых групп пациентов с хронической ишемией головного мозга без острых сосудистых событий достоверно значимых различий в частоте встречаемости стенозов различной степени выраженности не обнаружили, однако имеется тенденция к более частому выявлению у пациентов с развитием эпилептических припадков субкритических и критических стенозов в

левом каротидном бассейне (9,8% в основной группе и 7,7% в контрольной).

### Выводы

Таким образом, у пациентов с ишемическим инсультом и хронической ишемией головного мозга преобладают фокальные приступы с превалированием простых парциальных припадков и развитием эпилептического статуса у больных с инсультом, особенно в первые 7 дней инсульта, с усугублением неврологического дефицита в остром периоде инсульта, а сложных парциальных приступов - у больных с хронической ишемией головного мозга. У пациентов с ишемией головного мозга очаги патологической активности наиболее часто регистрировались в височной области, преимущественно в левом полушарии головного мозга. Выявлено, что фактором риска развития эпилептических припадков может служить корковая локализация очагов как острой, так и хронической ишемии, а также предшествующая инсульту хроническая ишемия головного мозга с признаками сочетанного нарушения кровообращения в системах передней и задней циркуляции. Кроме того, для пациентов с эпилептическими припадками характерна более выраженная степень ишемического поражения головного мозга и расширение ликворных пространств. Обнаружена тенденция к более частому выявлению у пациентов хронической ишемией головного мозга с развитием эпилептических припадков субкритических и критических стенозов в левом каротидном бассейне, а у больных, перенесших инсульт - склонность к генерализации эпилептических припадков при развитии инсульта в левом каротидном бассейне.

Выявленные изменения требуют дальнейшего изучения для определения факторов риска развития эпилептических припадков у больных с острой и хронической ишемией головного мозга.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

*Авторы в равной степени принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи.*

*Конфликт интересов отсутствует.*

### Литература:

1. Аванцини Дж. Эпилепсия – медико-социальные аспекты, диагностика и лечение: материалы международной конференции // Журн. неврологии и психиатрии. 2005. № 8. С.57-59.

2. Визило Т.Л., Михайлов В.П., Власова И.В. Клиническое значение оценки церебрального кровотока при дисциркуляторной атеросклеротической энцефалопатии // Бюллетень академии медицинских наук СО РАН. 2002. Вып.11. С.16—20.

3. Генералов В.О., Федин А.И., Садыков Т.Р. Клинико-энцефалографический анализ парциальных вторично-генерализованных приступов // Эпилепсия: прил. к журн. неврология и психиатрия. 2009. № 11. С.65-68.

4. Генералов В.О. Эпилепсия и структурные повреждения мозга: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2010. 43с.

5. Гехт А.Б., Куркина И.В., Локшина О.Б., Лаверова Д.И., Шпак А.А., Гагаева Т.Ю., Глашопова Л.Б., Пьяных С.Е., Лебедева А.В. Эпидемиологическое исследование эпилепсии в Москве // Журнал неврологии и психиатрии. 1999. №10. С. 4-8.

6. Гехт А.Б., Лебедева А.В., Рулева З.С., Локшина О.Б., Глашопова Л.Б., Митрохина Т.В. Эпилепсия у больных инсультом // Российский медицинский журнал. 2000. №2. С. 14-17.

7. Гехт А.Б. Эпилепсия у пожилых // Журнал неврологии и психиатрии. 2005. №11. С. 66-67.

8. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М: Медицина. 2010. 720 с.

9. Шнайдер Н.А., Чацкая А.В., Дмитренко Д.В., Шевченко О.И. Постинсультная эпилепсия // Международный неврологический журнал. 2007. № 4. С.3-7.

10. Alberti A, Paciaroni M, Caso V, Venti M, Palmerini F, Agnelli G. Early seizures in patients with acute stroke: Frequency, predictive factors, and effect on clinical outcome. *Vascular Health and Risk Management* 2008; 4(3) 715 – 720.

11. Arboix A., Comes E., Massons J. et al. Prognostic value of very early seizure for in-hospital mortality in atherothrombotic infarction. *Eur Neurol.* 2003; 50: 350 – 355.

12. Barolin G.S., Sherzer E. Epileptische Anfälle bei Apoplektikern // *Wein Nervenheilkunde*. 1962. №20. P. 35-4714.

13. Bladin C.F., Alexandrov A.V., Bellavance A., Bornstein N., Chambers B., Cote R., Lebrun L., Pirisi A., Norris J.W. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol*. 2000; 57: 1617 – 1622.

14. Bryniarska D. Etiological spectrum of symptomatic epilepsy in adults / D. Bryniarska, E. Zakrzewska // *Przegl. Lek.* 2001. Vol.58, № 9. P.839-335.

15. Camilo O., Darry D., Goldstein B. Seizures and Epilepsy after Ischemic Stroke // *Stroke*. – 2004. №7 P.1769-1775.

16. Giroud M., Gras P., Fayolle H., Andre N., Soichot P., Dumas R. Early seizures after acute stroke: a study of 1640 cases. *Epilepsia*. 1994; 35: 959 – 964.

17. Kilpatrick C.J., Davis S.M., Tress B.M., Rossiter S.C., Hopper J.L., Vandendriesen M.L. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol*. 1990; 47: 157 – 160.

18. Knake S. Status epilepticus after stroke in associated with increased long-term fatality / S. Knake, J. Rochon, S. Fleischer // *Epilepsia*. 2006. Vol.47. P.2020—2026.

19. Lami C., Domingo V., Semah F., Arquizan C., Trystram, Coste J., Mas J.L. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2003; 60: 400 – 404.

20. Reuck J, Van Maele G. Acute ischemic stroke treatment and the occurrence of seizures. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2010; 112(4): 328 – 331.

21. Sander J.W. The epidemiology of epilepsy revisited / J.W. Sander // *Current Opinion in Neurology*. 2003. Vol.16. P.165—170.

22. Siddiqi S.A., Hashmi M., Khan F., Siddiqui K.A. Clinical spectrum of post-stroke seizures. *J. Coll. Physicians Sung Pak*. 2011; 21(4): 214-218.

### References:

1. Avantsini Dzh. Epilepsiya – mediko-sotsial'nye aspekty, diagnostika i lechenie: materialy mezhdunar. konf. [Epilepsy - medical and social aspects, diagnosis and treatment: Proceedings of the International Conference]. *Zhurn. neurologii i psikiatrii* [Journal of Neurology and Psychiatry]. 2005. № 8. pp.57-59. [in Russian].

2. Vizilo T.L., Mikhailov V.P., Vlasova I.V. Klinicheskoe znachenie otsenki tserebral'nogo krovotoka pri distsirkulyatornoi ateroskleroticheskoi entsefalopatii [The clinical significance of cerebral blood flow assessment in dyscirculatory atherosclerotic encephalopathy]. *Byulleten' akademii meditsinskikh nauk SO RAN* [Bulletin of the Academy of Medical Sciences of the SB RAS.]. 2002. № 11. pp.16-20. [in Russian].

3. Generalov V.O., Fedin A.I., Sadykov T.R. Kliniko-entsefalograficheskii analiz partsial'nykh vtorichno-generalizovannykh pristupov [Clinical and Electroencephalographic analysis of partial secondary generalized seizures]. *Epilepsiya: pril. k zhurn. neurologiya i psikiatriya* [Epilepsy: adj. to Journal of neurology and psychiatry]. 2009. № 11. pp.65-68. [in Russian].

4. Generalov V.O. *Epilepsiya i strukturnye povrezhdeniya mozga*: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. [Epilepsy and structural damage of the brain: Author. Dis. ... Dr. med. Sciences]. Moskva, 2010. 43p. [in Russian].

5. Gekht A.B., Kurkina I.V., Lokshina O.B., Lavrova D.I., Shpak A.A., Gagaeva T.Yu., Tlaspokova L.B., P'yanykh S.E., Lebedeva A.V. Epidemiologicheskoe issledovanie epilepsii v Moskve [Epidemiological survey of epilepsy in Moscow]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii* [Journal of Neurology and Psychiatry]. 1999. №10. pp. 4-8. [in Russian].

6. Gekht A.B., Lebedeva A.V., Ruleva Z.S., Lokshina O.B., Tlaspokova L.B., Mitrokhina T.V. Epilepsiya u bol'nykh insul'tom [Epilepsy in stroke patients]. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2000. №2. pp. 14-17. [in Russian].

7. Gekht A.B. Epilepsiya u pozhilykh [Epilepsy in elderly]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii* [Journal of Neurology and Psychiatry]. 2005, 11. pp. 66-67. [in Russian].

8. Karlov V.A. Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin [Epilepsy in children and adult women and men]. M: Medicine, 2010, 720 p. [in Russian].

9. Shnaider N.A., Chatskaya A.V., Dmitrenko D.V., Shevchenko O.I. Postinsul'tnaya epilepsiya [Post-stroke epilepsy]. *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal* [International Journal of Neurology]. 2007. № 4. pp.3-7. [in Russian].

10. Alberti A, Paciaroni M, Caso V, Venti M, Palmerini F, Agnelli G. Early seizures in patients with acute stroke: Frequency, predictive factors, and effect on clinical outcome. *Vascular Health and Risk Management*. 2008; 4(3) 715 – 720.
11. Arboix A., Comes E., Massons J. et al. Prognostic value of very early seizure for in-hospital mortality in atherothrombotic infarction. *Eur Neurol*. 2003; 50: 350 – 355.
12. Barolin G.S., Sherzer E. Epileptische Anfälle bei Apoplektikern // Wein Nervenhe. 1962. №20. P. 35-4714.
13. Bladin C.F., Alexandrov A.V., Bellavance A., Bornstein N., Chambers B., Cote R., Lebrun L., Pirisi A., Norris J.W. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol*. 2000; 57: 1617 – 1622.
14. Bryniarska, D. Etiological spectrum of symptomatic epilepsy in adults / D. Bryniarska, E. Zakrzewska. *Przegl. Lek*. 2001. Vol.58, № 9. P.839-335.
15. Camilo O., Darry D., Goldstein B. Seizures and Epilepsy after Ischemic Stroke. *Stroke*. – 2004. №7 P.1769-1775.
16. Giroud M., Gras P., Fayolle H., Andre N., Soichot P., Dumas R. Early seizures after acute stroke: a study of 1640 cases. *Epilepsia*. 1994; 35: 959 – 964.
17. Kilpatrick C.J., Davis S.M., Tress B.M., Rossiter S.C., Hopper J.L., Vandendriesen M.L. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol*. 1990; 47: 157 – 160.
18. Knake, S. Status epilepticus after stroke in associated with increased long-term fatality / S. Knake, J. Rochon, S. Fleischer. *Epilepsia*. 2006. Vol.47. P.2020-2026.
19. Lami C., Domigo V., Semah F., Arquizan C., Trystram, Coste J., Mas JL. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2003; 60: 400 – 404.
20. Reuck J, Van Maele G. Acute ischemic stroke treatment and the occurrence of seizures. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2010; 112(4): 328 – 331.
21. Sander, J.W. The epidemiology of epilepsy revisited. *Current Opinion in Neurology*. 2003. Vol.16. P.165—170.
22. Siddiqi S.A., Hashmi M., Khan F., Siddiqui K.A. Clinical spectrum of post-stroke seizures. *J. Coll. Physicians Sung Pak*. 2011; 21(4): 214-218.

#### Контактная информация:

**Данилова Татьяна Валерьевна** - кандидат мед. наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС Казанского государственного медицинского университета, врач-невролог отделения неврологии Межрегионального клинко-диагностического центра

**Почтовый адрес:** 420101, г. Казань, ул. Карбышева 12а, Межрегиональный клинко-диагностический центр, корпус Г, отделение неврологии

**E-mail:** tatvdan@yandex.ru

**Телефон:** 8(843)2911145, факс: 8(843)2911145

Получена: 25 марта 2016 / Принята: 20 апреля 2016 / Опубликовано online: 6 мая 2016

УДК [616.2-57] (035.3)

## ОСОБЕННОСТИ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ У РАБОЧИХ ПРИ ИХ КОНТАКТЕ С ПЫЛЬЮ МУЛЛИТА

**Борис Б. Фишман**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2211-5998>

**Воля Г. Артамонова**<sup>2</sup>

**Талгат Н. Хайбуллин**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

**Светлана Н. Мякишева**<sup>1,4</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9702-3759>

<sup>1</sup> Новгородский Государственный Университет имени Ярослава Мудрого, г. Великий Новгород, Россия

<sup>2</sup> Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Государственный Медицинский Университет города Семей, г. Семей, Казахстан

<sup>1,4</sup> Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по г. Санкт-Петербургу, г. Санкт-Петербург, Россия.

### Резюме

**Введение.** Согласно литературным данным, первичные механизмы очищения органов дыхания от пылевых частиц связаны с моноцитарно-макрофагальной системой клеток как передней линией иммунной защиты. Накопление метаболических продуктов распада клеток является мощным антигенным стимулом, определяющим аутоиммунные и аллергические механизмы развития пылевых заболеваний лёгких.

**Целью** настоящего исследования являлось изучение иммунного статуса организма в условиях воздействия производственной муллитовой пыли с целью выявления ранних иммунологических критериев формирования бронхолёгочной патологии.

**Методы** – проспективное, сплошное, экспериментальное клиничко-иммунологическое изучение иммунного статуса у всех рабочих ОАО “Боровичский комбинат огнеупоров” на базе ряда клинических учреждений г. Санкт-Петербурга и Великого Новгорода с использованием комплекса методов, характеризующих параметры основных систем иммунитета. Информированное согласие рабочих на обследование имеется.

**Результаты.** Представлен анализ изменений в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета у работающих в условиях высокой запыленности рабочей зоны пылью муллита. Установлено достоверное снижение относительного содержания CD3- клеток в периферической крови обследованных, дефицит CD4 и CD8 клеток на фоне одновременного повышения содержания киллерных лимфоцитов CD16 у высокостажированных рабочих. Выявлен дисбаланс концентрации основных классов сывороточных иммуноглобулинов.

**Выводы:** Показано, что преимущественная гиперпродукция иммуноглобулина класса А является весьма характерной для развития именно пылевых заболеваний лёгких. Разнонаправленные отклонения от нормальных значений концентрации IgG и, в частности, снижение его, свидетельствует о важной роли антител этого класса при длительном хроническом воздействии аллергеном на организм работающих.

**Ключевые слова:** запыленность воздуха рабочей зоны, гуморальный и клеточный иммунитет, муллитоз.



## Summary

**FEATURES OF THE IMMUNE MECHANISMS OF THE WORKERS IN THEIR CONTACT WITH THE DUST OF MULLITE****Boris B. Fishman**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2211-5998>**Volja G. Artamonova**<sup>2</sup>**Talgat N. Khaibullin**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-1886-0538>**Svetlana N. Myakisheva**<sup>1,4</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9702-3759><sup>1</sup> Novgorod State University of a name of Jaroslav Mudrogo, Veliky Novgorod, Russia<sup>2</sup> North-West State Medical University of a name I.I. Mechnikov, St-Petersburg, Russia<sup>3</sup> Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan<sup>1,4</sup> Management of Federal service on supervision in sphere of protection of the rights of consumers and well-being of the person on Saint-Petersburg, St-Petersburg, Russia.

**Introduction.** According to literature data, the primary mechanisms of cleansing the respiratory system from dust particles associated with monocyte-macrophage cell system as a front line of immune defense. The accumulation of metabolic cellular debris is a powerful antigenic stimulus, which determinant autoimmune and allergic mechanism development of the dust diseases of the Lungs.

**The aim** of this study was to evaluate the immune status of the body in conditions exposure industrial dust mullite with purpose of revealing early immunological criteria formation of bronchopulmonary pathology.

**Methods** – prospective, experimental clinical and immunological study of the immune status of all workers JSC "Borovichi Refractories Plant" on the basis of a number of clinical facilities in St. Petersburg and Great Novgorod with using complex methods which characterize parameters of the main immune systems. The workers on survey have informed consent.

**Results.** Was presented the analysis of changes in cellular and humoral immunity in working in extremely dusty conditions of the working area dust mullite. A significant reduction in the relative content of CD3- cells in peripheral blood surveyed, CD4 and CD8 cells deficit against the background of a simultaneous increasing the content of killer lymphocytes CD16 at highly trained workers. Was revealed an imbalance of concentration of the main classes of serum immunoglobulin's.

**Conclusions:** Was shown that preferential hyperproduction of immunoglobulin class A is very typical for development exactly dust diseases of the lungs. Multidirectional deviations from normal values of IgG concentrations and, in particular the, reducing it, it demonstrates the important role antibodies of this class at long chronic exposure by allergen on the body work.

**Keywords:** dust-laden air of the working area, humoral and cellular immunity, mullitox.

## Түйіндеме

**ШАҢЫМЕН ҚАТЫНАСТА БОЛҒАН ЖҰМЫСШЫЛАРДАҒЫ ИММУНДЫ МЕХАНИЗМДЕРДІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ****Борис Б. Фишман**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2211-5998>**Воля Г. Артамонова**<sup>2</sup>**Талгат Н. Хайбуллин**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-1886-0538>**Светлана Н. Мякишева**<sup>1,4</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9702-3759><sup>1</sup> Ярослав Мудрый атындағы Новгород Мемлекеттік Университеті, Великий Новгород қ., Ресей<sup>2</sup> И.И. Мечников атындағы Солтүстік-Батыс Мемлекеттік Медицина Университеті, Санкт-Петербург қ., Ресей

<sup>3</sup> Семей қаласының Мемлекеттік Медицина Университеті, Семей қ., Қазақстан

<sup>4</sup> Санкт-Петербург бойынша тұтынушылар құқықтарын және адам саулығын қорғау саласындағы қадағалау бойынша Федералды қызмет Басқармасы, Санкт-Петербург қ., Ресей.

**Кіріспе.** Әдеби мәліметтерге сүйенсек, тыныс алу ағзаларының шаң бөліктерінен бірінші тазару механизмі алдыңғы қатардағы иммунды қорғаныстың моноцитарды-макрофагальды жүйе жасушаларымен байланысты. Метаболикалық қалдық өнімдерінің жиналуы шаңнан болған өкпе ауруларының аутоиммунды және аллергиялық даму механизмі мен анықталатын күшті антигенді стимул болып табылады.

Осы зерттеудің **мақсаты** – өндірістегі муллиттік шаңдардың адам ағзасындағы иммунды статустың әсерін зерттеуде, бронхо өкпелік патологияның ерте иммунологиялық критерийлерінің қалыптасуын анықтау болып табылады.

**Әдістері** - иммундық жүйенің негізгі мінездемелік өлшемдері проспективті, тұтас, экспериментальды клиникалық-лабораториялық әдістер кешенін қолдана отырып Санкт-Петербург және Ұлы Новгород қалаларындағы клиникалық орталықтарының базасы ААҚ «Боровикалық отқа төзімді заттар комбинаты» жұмыскерлерінің барлығының иммундық статусына зерттеу жүргізу. Хабарланған зерттеуге жұмыскерлерден келісім алынды.

**Нәтиже.** Муллит шаңы аймағы жұмысының жоғарышаң – тозаңдық жағдайы жұмысшылар иммунитетінің жасушалық және гумаралдық деңгейдегі зерттеу өзгерістері ұсынылған. Жасушалық перифериялық зерттеудегі СДЗ салыстырмалы тығыздығының төмендеуі, СД4 және СД8 жасушалық дефицитті бір уақытта жоғары дәрежедегі жұмысшыларда СД16 киллерлимфоцит құрамы жоғарылаған. Сарысулық иммуноглобулин негізгі класы концентрациясының дисбалансы анықталған.

**Қорытынды:** Иммуноглобулин А классының гиперпродукциясы өкпенің осы шаңтозаңдық ауруларының дамуына тән. Әртүрлі бағыттағы аурулар Ig G концентрациясының қалыпты мәнімен және оның төмендеуі, бұл класстың анти денесі жұмысшылардың ағзасына созылмалы аллергиялардың әсері маңызды рөл атқарады.

**Кілт сөздер:** Жұмыс орны ауасының шаң тозаңдылығы, гуморальді және жасушалық иммунитет, муллитоз.

#### Библиографическая ссылка:

Фишман Б.Б., [Артамонова В.Г.](#), Хайбуллин Т.Н., Мьякишева С.Н. Особенности иммунных механизмов у рабочих при их контакте с пылью муллита // Наука и Здравоохранение. 2016. №2. С. 84-92.

Fishman B.B., [Artamonova V.G.](#), Khaibullin T.N., Myakisheva S.N. Features of the immune mechanisms of the workers in their contact with the dust of mullite. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 2, pp. 84-92.

Фишман Б.Б., [Артамонова В.Г.](#), Хайбуллин Т.Н., Мьякишева С.Н. Шаңымен қатынаста болған жұмысшылардағы иммунды механизмдердің ерекшеліктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №2. Б. 84-92.

#### Введение.

Важным направлением молекулярной биологии и медицины на современном этапе её развития является разработка молекулярных основ профилактической медицины, научным фундаментом которой является нормальный сбалансированный генетический полиморфизм, включающий наличие патологических и нейтральных мутаций и так называемых «генов

предрасположенности». Сложное взаимодействие функций отдельных генов обеспечивает стабильность и адаптивность функционирования генотипа в целом в различных условиях среды. В результате отдельных генных мутаций, которые могут определять индивидуальные особенности метаболических систем организма, включая различные белковые и другие молекулярные структуры, системные проявления гомеостаза

нарушаются, и изменяется способность организма выдерживать повреждающее воздействие факторов окружающей среды различной природы – производственных, экологических, инфекционных. Главный источник генетической вариабельности количественных признаков – сбалансированный полиморфизм биохимических, физиологических, иммунологических показателей, а эволюционной его основой являются большие приспособительные возможности организма к условиям среды при определенных сочетаниях генов. Следовательно, среди множества различных генотипов часть из них характеризуется меньшими адаптивными возможностями при взаимодействии с различными по силе факторами среды, то есть большей вероятностью развития заболевания.

При нарушении гомеостаза одной из первых реагирует иммунокомпетентная система [4, 5, 10]. Первичные механизмы очищения органов дыхания от пылевых частиц связаны с моноцитарно-макрофагальной системой клеток как передней линией иммунной защиты. Образование активных форм кислорода с развитием в кониофагах энергодифицитного состояния и внутриклеточной гипоксии приводит к ослаблению функции киллинга и снижению функции фагоцитирующих клеток при одновременном разнонаправленном изменении гуморальных факторов иммунитета [4, 5, 6, 7, 14]. Это определяет неэффективность не только антимикробного иммунитета, но и в первую очередь иммунитета, обусловленного воздействием высокофиброгенных пылей, содержащих диоксид кремния (муллит) со свойствами иммунологического адъюванта [3, 9, 13]. Накопление метаболитических продуктов распада клеток является мощным антигенным стимулом, определяющим аутоиммунные и аллергические механизмы развития пылевых заболеваний лёгких [15, 16].

**Целью настоящего исследования** являлось изучение иммунного статуса организма в условиях воздействия производственной муллитовой пыли с целью выявления ранних иммунологических критериев формирования бронхолёгочной патологии.

**Материалы и методы исследования.** В период с 1998 по 2002 года проводилось экспериментальное клинико-иммунологическое изучение иммунного статуса у всех рабочих ОАО “Боровичский комбинат огнеупоров” на базе ряда клинических учреждений г. Санкт-Петербурга и Великого Новгорода с использованием комплекса методов, характеризующих параметры основных систем иммунитета. Информированное согласие рабочих на обследование имеется.

Оценивалась концентрация сывороточного иммуноглобулинов основных классов А, М и G в реакции иммунодиффузии по G. Manchini et al. [8]. Уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке определялся по методике Ю.А. Гриневича и А.Н. Алферова [10,11].

Количественное содержание иммунокомпетентных клеток определяли по выявлению на мембране лимфоцитов поверхностные маркеры – кластеры дифференцировки CD. В частности, для оценки иммунного статуса определяли популяции и субпопуляции лимфоцитов согласно панели с помощью моноклональных антител в методе ПИФ (прямая иммунофлюоресценция) следующих маркеров CD3 – Т-лимфоциты, CD4 – Т-хелперы, CD8 – цитотоксические Т-лимфоциты, CD19 – В-лимфоциты, CD16 – естественные натуральные киллеры (12). По возрасту, все работники были разделены на 4 группы: первая – до 20 лет, вторая – 20-29 лет, третья – 30-39 лет, четвертая 40-49 лет и более.

По стажу выделяли следующие группы: от 1 до 5 лет работы в данной профессии, вторая – 5-10 лет, третья – 11-20 лет, четвертая – старше 20 лет. Группировка лиц по профессиям осуществлялась в соответствии с единым технологическим процессом, наличием общих неблагоприятных производственных факторов и сходным характером труда.

Среди рабочих были сформированы 3 группы:

1. Группа риска, в которую вошли лица с начальными признаками патологии органов дыхания.

2. Больные с хроническими проявлениями респираторной патологии, которым при

настоящем обследовании или ранее были выставлены диагнозы как профессионального, так и непрофессионального генеза (хронического бронхита, бронхиальной астмы, пневмокониоза, а также другими заболеваниями бронхолегочного аппарата).

3. Практически здоровые (группа контроля).

Математико-статистическая обработка осуществлена на базе параметрической статистики, причем в случае использования критерия Стьюдента, применялась поправка

Бонферрони. В работе использовалась персонифицированная программа Stat Soft Statistica 10.

**Результаты исследования и их обсуждение.** При оценке клеточного звена иммунитета работающих, в зависимости от профессии, выявлено достоверное снижение относительного количества CD3 - клеток у рабочих 1 и 2 групп, которое составило соответственно  $67,2 \pm 1,8\%$  и  $65,0 \pm 1,9\%$ , при контроле  $71,2 \pm 0,52\%$  (таблица 1).

Таблица 1.

### Субпопуляции лимфоцитов работающих в зависимости от профессии (M ± SD).

Показатели Т - звена иммунной системы (%)	Группы наблюдения		
	1 группа	2 группа	Контрольная
CD3 (зрелые Т- лимфоциты)	$67,2 \pm 1,8^*$	$65,7 \pm 1,9^*$	$71,2 \pm 0,52$
CD4 (Т-хелперы / индукторы)	$43,0 \pm 1,1^*$	$37,9 \pm 2,4^*$	$45,3 \pm 0,27$
CD8 (Т-цитотоксические клетки)	$26,0 \pm 1,0^*$	$27,6 \pm 1,8^*$	$23,5 \pm 0,23$
CD4/CD8 (иммунно-регулярный индекс)	$1,69 \pm 0,086^*$	$1,42 \pm 0,131^*$	$1,91 \pm 0,015$
CD16 (NK-клетки)	$18,1 \pm 1,3^*$	$14,7 \pm 1,18^*$	$11,43 \pm 0,41$

\*- Достоверно различимы с контрольной группой ( $p < 0,05$ )

Установлено достоверное различие в содержании CD4-клеток у обследованных 1 и 2 групп при сравнении с показателями контрольной группы ( $43,0 \pm 1,1$ ;  $37,9 \pm 2,4$ ;  $45,3 \pm 0,27$  соответственно).

Кроме того, отмечалось достоверное различие в содержании CD 4-клеток у рабочих со стажем работы до 5 лет ( $48,86 \pm 1,24\%$ ) и у работающих со стажем более 20 лет ( $39,9 \pm 2,6\%$ ).

Изменение содержания CD4-клеток у работающих в зависимости от стажа работы имело сложный характер: при стаже до 5 лет относительное содержание CD4-клеток было достоверно выше контроля ( $48,86 \pm 1,24\%$ ), что указывало на активацию иммунной системы работающих в условиях воздействия антигена – высокофиброгенной пыли. Затем наметилась тенденция к снижению CD4-клеток

у рабочих со стажем 5-10 лет и у рабочих, имеющих 11-20 лет, достигая своего минимума у высокостажированных рабочих (свыше 20 лет) ( $39,9 \pm 2,6\%$ ), по сравнению с показателями контрольной группы ( $45,3 \pm 0,27\%$ ). Это свидетельствует о декомпенсации защитных механизмов иммунной системы, проявляющейся в снижении содержания Т- лимфоцитов, выполняющие хелперную функцию 1 и 2 типа, следствием чего может быть снижение клеточных и гуморальных реакций.

Анализ относительного содержания cd3-клеток в зависимости от стажа работы на предприятии установил достоверное различие между содержанием CD3-клеток у низкостажированных (до 5 лет) и высокостажированных рабочих (более 20 лет) ( $70,14 \pm 1,22$  и  $64,9 \pm 1,9$ ) (таблица 2).

Таблица 2.

### Субпопуляции лимфоцитов обследованных в зависимости от стажа работы (M±SD).

Показатели	Стаж			
	До 5 лет	5-10 лет	11-20 лет	Более 20 лет
CD3	$70,14 \pm 1,22$	$67,7 \pm 1,1$	$63,6 \pm 1,5^*$	$64,9 \pm 1,9^*$
CD4	$48,86 \pm 1,24$	$41,0 \pm 2,6^*$	$42,4 \pm 1,5^*$	$39,9 \pm 2,6^*$
CD8	$22,0 \pm 1,22$	$16,3 \pm 1,3^*$	$14,4 \pm 1,2^*$	$13,9 \pm 1,2^*$
CD4/CD8	$2,28 \pm 0,17$	$1,6 \pm 0,17^*$	$1,64 \pm 0,1^*$	$1,54 \pm 0,15^*$
CD16	$7,57 \pm 0,48$	$18,9 \pm 2,3^*$	$17,6 \pm 1,3^*$	$12,9 \pm 2,1^*$

\*- Достоверно различимы с группой до 5 лет ( $p < 0,05$ )

Следует отметить достоверное различие показателей Т-цитотоксических клеток (CD8-клеток), осуществляющих специфический киллерный эффект контролируемый как хелперами 1 типа, так и концентрацией в организме различных антигенов и антител. Содержание указанных клеток в стажевых группах: до пяти лет составила  $22,0 \pm 1,22\%$ , по сравнению с высокостажированными рабочими (более 20 лет) –  $13,9 \pm 1,2\%$ .

Обращает на себя внимание повышение количества естественных киллеров (CD16-клеток), преимущественно осуществляющую противоопухолевую защиту как в первой группе ( $18,1 \pm 1,3\%$ ), так и во второй профессиональной группе ( $14,7 \pm 1,18\%$ ), по сравнению с контрольной группой ( $11,43 \pm 0,41\%$ ).

Кроме того, отмечается достоверное различие в содержании CD16-клеток у лиц с низким стажем работы ( $7,57 \pm 0,48\%$ ) и лиц с высоким стажем ( $12,9 \pm 2,1\%$ ). Достоверное снижение NK-клеток у лиц с низким стажем

работы возможно связано с началом воздействия пыли на эти клетки, так как естественные киллеры являются 1-й линией защиты и относятся к неспецифическим факторам иммунитета.

Следует отметить увеличение уровня циркулирующих иммунных комплексов у всех работающих, но более значительные показатели выявлены у рабочих с большим стажем, что свидетельствует о накоплении антигенов пыли в легких, связыванию с ними антител и снижением элиминирующей функции фагоцитов и других иммунокомпетентных клеток.

Изучение гуморального звена иммунной системы лиц, имеющих контакт с высокофиброгенной пылью, содержащей диоксид кремния, выявило достоверное снижение относительного содержания CD19-клеток как у рабочих первой, так и второй групп по сравнению с показателями контрольной группы  $10,7 \pm 0,55\%$ ,  $10,2 \pm 0,61\%$ , и  $12,1 \pm 1,44\%$ , соответственно (таблица 3).

Таблица 3.

**Показатели гуморального ответа у работающих в зависимости от их профессии (M ± SD)**

Показатели В-звена	Профессиональные группы		Контрольная Группа
	1-группа	2-группа	
CD 19 (В-лимфоциты)	$10,87 \pm 0,55^*$	$10,2 \pm 0,61^*$	$12,1 \pm 0,44$
IG A, Г/Л	$2,32 \pm 0,07^*$	$2,23 \pm 0,11^*$	$1,99 \pm 0,04$
IG M, Г/Л	$1,31 \pm 0,046^*$	$1,27 \pm 0,07^*$	$1,46 \pm 0,05$
IG G, Г/Л	$11,18 \pm 0,074^*$	$12,1 \pm 0,09^*$	$11,68 \pm 0,23$
ЦИК, У.Е.	$109,76 \pm 10,83^*$	$113,18 \pm 21,47^*$	$67,23 \pm 2,9$

\* - Достоверно различимы с контрольной группой ( $p < 0.05$ )

У рабочих всех стажевых групп содержание CD19-клеток было низким (таблица 4). Нами была установлена линейная корреляция

( $r=0.44$ ,  $p<0,05$ ) между содержанием CD19-клеток и стажем работы в условиях воздействия промышленной пыли.

Таблица 4.

**Показатели гуморального ответа обследованных в зависимости от стажа работы (M ± SD).**

Показатели В-звена	Стаж			
	До 5 лет	5-10 лет	11-20 лет	Более 20 лет
CD19, %	$6,86 \pm 0,71$	$10,9 \pm 1,52^*$	$11,53 \pm 1,6^*$	$11,9 \pm 1,2$
Ig A, Г/Л	$2,43 \pm 0,18$	$2,12 \pm 0,08^*$	$2,03 \pm 0,061^*$	$2,04 \pm 0,045^*$
Ig M, Г/Л	$1,51 \pm 0,13$	$1,49 \pm 0,12$	$1,43 \pm 0,11$	$1,20 \pm 0,08$
Ig G, Г/Л	$14,2 \pm 1,21$	$11,71 \pm 0,91$	$12,44 \pm 0,87$	$10,26 \pm 0,94^*$
ЦИК, У.Е.	$71,43 \pm 9,71$	$100,00 \pm 10,51^*$	$115,71 \pm 11,47^*$	$111,82 \pm 10,98^*$

\* - Достоверно различимы с группой до 5 лет ( $p < 0.05$ )

Таким образом, изучение клеточного иммунитета методом идентификации лимфоцитов и их субпопуляции с помощью

моноклональных антител к их поверхностным дифференцировочным маркерам и оценка результата позволило установить высокую

частоту вторичной иммунологической недостаточности, являющиеся результатом массивного поступления производственного антигена – промышленной пыли в организм работающих.

Выявлен глубокий дефицит в содержании клеток разных фенотипов в периферической крови, как общих Т- лимфоцитов (CD3-клетки), так и их субпопуляций Т- хелперов и Т-цитотоксических клеток (CD4 и CD8 соответственно) при резком дисбалансе иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8, так и содержание в- лимфоцитов (CD19). То есть наблюдается комбинированный характер вторичного иммунодефицита. Обращает на себя внимание тенденция к повышению количества естественных киллеров (CD16) у высокостажированных рабочих.

Так, как этим клеткам отводится важная роль в противоопухолевом иммунитете, можно предположить, что у обследованных рабочих имеет определенное место напряжение защитной киллерной функции лимфоцитов и возможных отдалённых предраковых процессов на фоне пневмосклероза от промышленных пылей.

#### **Обсуждение результатов**

При сравнительном анализе показателей гуморального иммунитета у обследованных, работающих в различных условиях интенсивности пыли были также выявлены изменения, которые выражались в повышении уровня иммуноглобулина класса А, отвечающим, преимущественно за местный иммунитет, на фоне достоверно высоких концентраций иммунных комплексов, уровень которых составил  $109,76 \pm 10,83$  у.е.;  $113,18 \pm 21,47$  при сравнении с контрольными показателями  $67,23 \pm 2,9$  у.е., а также фазовый характер изменений IgG при сравнении их с контролем. У работающих, относящихся к 1 и 2 группам, уровень Iga составил –  $2,32 \pm 0,07$ ,  $2,23 \pm 0,11$  и  $1,99 \pm 0,004$  при  $p < 0,05$ , уровень IgG –  $11,18 \pm 0,074$ ;  $12,19 \pm 0,09$  и  $11,68 \pm 0,23$ , при  $p < 0,05$ . Также выявлена прямая линейная корреляция между содержанием IgA в крови и стажем работы ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ).

В результате оценки влияния высокой запыленности производства на иммунный статус рабочих выявлены изменения как в клеточном звене иммунитета, проявляющиеся

достоверным снижением относительного содержания CD3- клеток в периферической крови обследованных, достоверным дефицитом CD4 и CD8 клеток, так и в гуморальном, выражающий в дисбалансе концентрации основных классов сывороточных иммуноглобулинов. Преимущественная гиперпродукция иммуноглобулина класса а является весьма характерной для развития пылевых заболеваний лёгких. В условиях запылённости воздуха рабочей зоны слизистые дыхательных путей подвергаются пылевой агрессии и для препятствия процессов адгезии и абсорбции возбудителей и аллергенов синтезируется повышенное количество IgA плазматическими клетками, находящимися на слизистых эпителиальной поверхности. Разнонаправленные отклонения от нормальных значений концентрации IgG и, в частности, снижение его, свидетельствует, вероятно, о связи их с пылевыми антигенами и образованием иммунных комплексов, накопление последних свидетельствует о развитии гиперчувствительности 3 типа по классификации Coombs, Gell [16], то есть развитии иммунокомплексной патологии.

Таким образом, в настоящее время представляется актуальным не только изучение механизмов общих реакций организма на воздействующие производственные факторы, но специфических проявлений у конкретного индивида. Становится общепризнанным, что наследственность играет подчас решающую роль в индивидуальной повышенной чувствительности некоторых людей к производственным и экологическим факторам, к возникновению, течению и исходам заболевания. Анализируя выявленные сдвиги в клеточном и гуморальном звене иммунитета у обследованных, установлена их связь с профессией, технологическими стадиями производственного процесса и стажем работы в условиях воздействия промышленной высокофиброгенной кремний-содержащей пыли.

#### **Конфликт интересов.**

Авторы отрицают коммерческий характер исследований и заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Литература:**

1. Авербах М.М. Иммунологические аспекты легочной патологии. Москва, «Медицина», 1980. 280 с.
2. Артамонова В.Г., Фишман Б.Б. Силикатозы (особенности медицины труда, этиопатогенеза, клиника, диагностика, терапия, профилактика). СПб. 2003. Издательство Медицинская пресса. 328 с.
3. Артамонова В.Г., Фишман Б.Б., Величковский Б.Т. Новое в учении о пылевой болезни при воздействии муллита // Медицинский академический журнал. 2001. Том 1. № 1., С. 99 -106.
4. Величковский Б.Т. Патогенетическая классификация профессиональных заболеваний органов дыхания, вызываемых воздействием фиброгенной пыли // Пульмонология. 2008. №4. С. 93 – 101
5. Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология (Роль свободнорадикальных процессов) / Екатеринбург: изд. МНЦ, 2003, 2-е переработанное и дополненное, 140 с.
6. Величковский Б.Т., Фишман Б.Б. Каталитические свойства пыли как критерии ее профессиональной опасности. // Гигиена и санитария, 2000. № 3. С. 25-28.
7. Величковский Б.Т., Фишман Б.Б. Фиброгенность пыли высокоглиноземистых муллитовых огнеупоров. // Медицина труда и промышленная экология. 2000. № 10. С.13-17
8. Возрастные нормы показателей реактивности. Метод радиальной иммунодиффузии по G. Mancini et al., 1965 ([imm.org.ua/sprav/norm\\_01.htm](http://imm.org.ua/sprav/norm_01.htm)).
9. Измеров Н.Ф., Дуева Л.А., Милишников В.В. Иммунологические аспекты современных форм пневмокониозов // Медицина труда и промышленная экология. 2000. № 6. С. 1-5.
10. Петров Р.В. Иммунология. Москва. "Медицина". 1987. 416 с.
11. Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. Под редакцией акад. РАН Н.Ф. Измерова, акад. РАН А.Г. Чучалина, научной редакции профессора Фишмана Б.Б. М.: ГЭОТАР-МЕДИА. 2015. 792 с.
12. Стандартизация методов иммунофенотипирования // Медицинская иммунология. 1999. Т.1. №5. С. 3-15.

13. Фишман Б.Б. Особенности хронических заболеваний легких у рабочих на производстве высокоглиноземистых муллитовых огнеупорных изделий // Медицина труда и промышленная экология. 2003. №7. С. 25-29.
14. Фишман Б.Б., Артамонова В.Г., Величковский Б.Т. Муллитоз. 1998. Том 2 (клиника, патогенез, профилактика). Изд. НовГУ им. Ярослава Мудрого. 203 с.
15. Фишман Б.Б., Артамонова В. Г., Лашина Е.Л., Вебер В.Р. Клинические особенности заболеваний органов дыхания при воздействии муллитовой пыли // Медицина труда и промышленная экология. 2000. №10. С.17-21.
16. Фишман Б.Б., Лашина Е.Л. Клинико-патогенетические аспекты воздействия муллитовой пыли на органы дыхания работающих на производствах огнеупорных материалов // Тезисы докладов I Всероссийского съезда профпатологов, Тольятти, 24 - 26 октября 2000 г. С.216.
17. Gell PGH, Coombs RRA, eds. Clinical Aspects of Immunology. 1st ed. Classification of hypersensitivity. Oxford, England: Blackwell. 1963.

**References:**

1. Averbakh M.M. *Immunologicheskie aspekty legochnoi patologii* [Immunological aspects of pulmonary pathology]. Moskva, «Meditsina». 1980. 280 p.
2. Artamonova V. G., Fishman B.B. Silikatozy (osobennosti meditsiny truda, etiopatogeneza, klinika, diagnostika, terapiya, profilaktika) [Asbestosis (especially occupational medicine, etiology and pathogenesis, clinical picture, diagnosis, therapy, prevention)]. SPb, Izd. Meditsinskaya pressa [Medical press], 2003. 328p.
3. Artamonova V.G., Fishman B.B., Velichkovskii B.T. Novoe v uchenii o pylevoi bolezni pri vozdeistvii mullita [New in the study of the dust disease when exposed to mullit]. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal* [Medical Academic Journal]. 2001. T. 1. №1. pp. 99-106 [in Russian].
4. Velichkovskii B.T. Patogeneticheskaya klassifikatsiya professionalnykh zabolevanii organov dyhaniya, vzyvaemykh vozdeystviem fibrogennoy pyili [Pathogenetic classification of occupational diseases of the respiratory system caused by exposure to fibrogenic dust].

*Pulmonologiya*. [Pulmonology]. 2008. №4. pp. 93-101 [in Russian].

5. Velichkovskii B.T. *Ekologicheskaya pulmonologiya* (Rol svobodnoradikalnykh protsessov) [Ecological pulmonology (The role of free radical processes)]. Ekaterinburg: izd. MNTs, 2003, 2-e pererabotannoe i dopolnennoe. 140 p.

6. Velichkovskii B.T., Fishman B.B. Kataliticheskie svoystva pyili kak kriterii ee professionalnoy opasnosti [The catalytic properties of the dust as the criteria for its occupational hazard]. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and Sanitation]. 2000. №3. pp. 25-28 [in Russian].

7. Velichkovskii B.T., Fishman B.B. Fibrogennost pyili vyisokoglinozemistykh mullitovykh ogneuporov [Fibrogenic dust of high-mullite refractories]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* [Occupational Medicine and Industrial Ecology]. 2000. №10. pp. 13-17 [in Russian].

8. Vozrastnyie normy pokazateley reaktivnosti. Metod radialnoy immunodiffuzii po G. Manchini et al [Age norms reactivity indicators. The method of radial immunodiffusion by G. Manchini et al.]. 1965 Elektr. resurs/imm.org.ua>sprav/norm\_01.htm/

9. Izmerov N.F., Dueva L.A., Milishnikova V.V. Immunologicheskie aspekty sovremennykh form pnevmokoniozov [Immunological aspects of contemporary forms of pneumoconiosis]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* [Occupational Medicine and Industrial Ecology]. 2000. №6. pp. 1-5 [in Russian].

10. Petrov R.V. *Immunologiya* [Immunology]. Moskva. "Meditsina". 1987. 416 p.

11. Professionalnyie zabolevaniya organov dyhaniya. Natsionalnoe rukovodstvo. Pod redaktsiei akad. RAN N.F. Izmerova, akad. RAN A.G. Chuchalina, nauchnoi redaktsii professora Fishmana B.B. [Occupational diseases of the respiratory system. National leadership. Edited by

Acad. N.F. Izmerov RAS, Acad. RAS A.G. Chuchalin, scientific edition by Professor Fishman B.B.]. – M.: GEOTAR-MEDIA, 2015. 792p.

12. Petrov R.V. Standartizatsiya metodov immunofenotipirovaniya [Standardization of methods immunophenotyping]. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical Immunology]. 1999. T.1. №5. pp. 3-15 [in Russian].

13. Fishman B.B. Osobennosti hronicheskikh zabolevanii legkikh u rabochikh na proizvodstve vysokoglinozemistykh mullitovykh ogneupornykh izdelii [Features of chronic lung disease in workers in the production of high-mullite refractory products]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* [Occupational Medicine and Industrial Ecology]. 2003. №7. pp. 25-29 [in Russian].

14. Fishman B.B., Artamonova V. G., Velichkovskii B.T. Mullitoz [Mullitox], Tom 2 (klinika, patogenez, profilaktika), izd. NovGU im. Yaroslava Mudrogo, 1998. 203 p.

15. Fishman B.B., Artamonova V. G., Lashina E.L., Veber V.R. Klinicheskie osobennosti zabolevanii organov dykhaniya pri vozdeystvii mullitovoy pyli [The clinical features of respiratory diseases when exposed to dust mullite]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* [Occupational Medicine and Industrial Ecology]. 2000. №10. pp. 17-21 [in Russian].

16. Fishman B.B., Lashina E.L. Kliniko-patogeneticheskie aspekty vozdeystviya mullitovoi pyili na organy dykhaniya rabotayuschikh na proizvodstvakh ogneupornykh materialov [Clinico-pathogenetic aspects of the impact of mullite dust on the respiratory system working on the manufacture of refractory materials]. *Tezisy dokladov I Vserossiyskogo s'ezda profpatologov*, Tolyatti, 24 - 26 oktyabrya 2000. p. 216.

17. Gell PGH, Coombs RRA, eds. *Clinical Aspects of Immunology*. 1st ed. Classification of hypersensitivity. Oxford, England: Blackwell. 1963.

#### Контактная информация:

**Фишман Борис Борисович** – Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор кафедры дополнительного профессионального образования Новгородского Государственного университета имени Ярослава Мудрого, Россия.

**Почтовый адрес:** 173016, Великий Новгород, ул. Химиков 11, кв. 28.

**E-mail:** fishman@mx.ru

**Телефон:** д.т. 8-816-2-678393, м.т. +79318531339



Получена: 28 марта 2016 / Принята: 15 апреля 2016 / Опубликовано online: 6 мая 2016

УДК [616.2-57] (035.3)

## ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕННЫХ ЛОКУСОВ И МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПРИ ПЫЛЕВОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

**Борис Б. Фишман**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2211-5998>

**Талгат Н. Хайбуллин**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

**Светлана Н. Мякишева**<sup>1,3</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9702-3759>

<sup>1</sup> Новгородский Государственный Университет имени Ярослава Мудрого,  
г. Великий Новгород, Россия

<sup>2</sup> Государственный Медицинский Университет города Семей, г. Семей, Казахстан

<sup>1,3</sup> Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав  
потребителей и благополучия человека по г. Санкт-Петербургу,  
г. Санкт-Петербург, Россия.

### Резюме

**Введение.** Особенности метаболизма большинства веществ в организме определяются сложной системой ферментативных реакций. Результаты исследований в этой области позволяют обосновать критерии индивидуального прогноза риска развития профессиональных заболеваний и так называемой “экологически или производственно обусловленной патологии”, более разносторонне и аргументировано вести профилактику, медицинский контроль за здоровьем работающих, решать вопросы профессиональной ориентации, рационального трудоустройства лиц со специфическими фено- и генотипическими особенностями организма

**Цель исследования:** Проведение анализа наследственного полиморфизма по комплексу биохимических систем при одновременном определении активности или уровня ферментных и других белков и гликопротеидов, играющих непосредственную роль в развитии воспалительных и деструктивных процессов, а также оценка нейро-эндокринной системы, как главного фактора реализации генотипа и регуляции основных жизненных функций у работающих в условиях неблагоприятной производственной среды.

**Методы:** Клинико-иммунологическое, экспериментальное, проспективное исследование 415 рабочих комбината огнеупоров с диагнозами профессиональных заболеваний бронхо-легочной системы. В сравнительном плане были проведены биохимические и генетические исследования у пациентов бронхо-легочными заболеваниями непрофессионального генеза (БЛЗнг). Группа контроля - 250 практически здоровых лиц, не имевших профессионального контакта, а также хронических и острых заболеваний бронхо-легочной системы. В комплекс показателей были включены белковые системы, играющие важную роль в патогенетических механизмах развития заболеваний бронхо-легочной системы.

Информированное согласие рабочих на обследование имеется.

**Результаты:** Представленные в работе данные указывают, что генетические маркеры крови могут использоваться для индивидуального прогнозирования вероятности развития ХЗЛ у работающих в условиях воздействия промышленной пыли наряду с другими факторами риска и резистентности. Их ценность неравнозначна как применительно к отдельным показателям, так и в отношении различных нозологических форм ХЗЛ. Это с учетом значительной лабильности иммунологической реактивности вызывает необходимость в дифференцированном использовании иммунологических маркеров при прогнозировании вероятности формирования ХЗЛ при действии промышленной пыли.

**Выводы:** 1. Результаты комплексных гигиенических, экспериментальных, клинико-физиологических и генетических исследований позволяют с уверенностью рассматривать

хронические пылевые заболевания легких, как мультифакториальные, в формировании которых принимают участие не только промышленная пыль, но и разнообразные эндогенные и генетические факторы. 2. Системный анализ полученных данных является научным обоснованием новой генетической концепции первичной профилактики профессиональных заболеваний и может использоваться при различных клинических состояниях.

**Ключевые слова:** Генетические маркеры, фенотипирование, пылевая болезнь легких

### Summary

## THE FEATURES GENETIC POLYMORPHISM OF GENE LOCI AND MORPHO-PHYSIOLOGICAL TRAITS IN DUST PULMONARY DISEASE

**Boris B. Fishman**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2211-5998>

**Talgat N. Khaibullin**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

**Svetlana N. Myakisheva**<sup>1,3</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9702-3759>

<sup>1</sup> Novgorod State University of a name of Jaroslav Mudrogo, Veliky Novgorod, Russia

<sup>2</sup> Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan

<sup>1,3</sup> Management of Federal service on supervision in sphere of protection of the rights of consumers and well-being of the person on Saint-Petersburg, St-Petersburg, Russia.

**Introduction.** Features of the metabolism of most substances in the body are determined by a complex system of enzymatic reactions. Research results in the art can justify the criteria of individual risk prognosis of occupational diseases and the so-called "ecologically production or due to pathology," more versatile and given reason conduct prevention, medical monitoring of workers, professional orientation to solve the issues of rational employment of persons with specific genotypic and phenotypic characteristics of the organism.

**Objective:** To conduct analysis of the hereditary polymorphism on the complex biological systems at the same time determining the activity or level of enzyme and other proteins and glycoproteins which play a direct role in the development of inflammatory and destructive processes, as well as the evaluation neuro-endocrine system, as the main factor the genotype and the regulation of the main the vital functions among workers in an unfavorable production environment.

**Methods:** Clinical and immunological, experimental, prospective study of 415 workers from the plant refractories diagnosis of occupational diseases of broncho-pulmonary system. Biochemical and genetic studies were carried among patients broncho-pulmonary diseases unprofessional genesis in comparative terms. The control group – 250 generally healthy persons without occupational contact, as well as chronic and acute diseases of the broncho-pulmonary system. In complex of parameters were included protein systems, which play an important role in the pathogenetic mechanisms of diseases of the broncho-pulmonary system. The workers on survey have informed consent.

**Results:** presented in the work data indicates that the blood genetic markers can be used to predict chance of developing an individual CLD in workers conditions in industrial dust impacts, along with other risk factors and resistance. Their value is not equivalent as applied to individual indicators, and in relation different nosologic forms CLD. This is considering the significant lability of immunological reactivity is a need for a differentiated use of immunological markers in predicting the probability of formation of CLD at industrial dust action.

**Conclusions:** 1. Results of complex hygienic, experimental, clinical, physiological and genetic studies allow us to confidently consider chronic dust lung disease as multifactorial, in the formation which take part not only the industrial dust, but also a variety of endogenous and genetic factors. 2. System analysis of the data is a scientific justification new genetic concept of primary prevention occupational diseases and can be used in a variety of clinical conditions.

**Keywords:** Genetic markers, phenotyping, dust lung disease.

Түйіндеме

## ӨКПЕНІҢ ШАҢДЫ АУЫРУЫ КЕЗІНДЕГІ МОРФОФИЗИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛГІЛЕРІ МЕН ГЕНДІ ЛОКУСТАРДЫҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

**Борис Б. Фишман**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2211-5998>

**Талгат Н. Хайбуллин**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

**Светлана Н. Мякишева**<sup>1,3</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9702-3759>

<sup>1</sup> Ярослав Мудрый атындағы Новгород Мемлекеттік Университеті, Великий Новгород қ., Ресей

<sup>2</sup> Семей қаласының Мемлекеттік Медицина Университеті, Семей қ., Қазақстан

<sup>3</sup> Санкт-Петербург бойынша тұтынушылар құқықтарын және адам саулығын қорғау саласындағы қадағалау бойынша Федералды қызмет Басқармасы, Санкт-Петербург қ., Ресей.

**Кіріспе.** Организмдегі көптеген заттар метаболизмінің ерекшеліктері ферментативтік реакциялардың күрделі жүйесімен анықталады. Осы аймақтағы зерттеу нәтижелері кәсіби аурулардың жеке даму қаупін және «экологиялық және өндірістік негізделген патология» критерийлерін негіздеуге, профилактиканы жан-жақты және аргументтеп жүргізуге, жұмысшылардың денсаулығын медициналық бақылауға, профессиональді бағыт сұрақтарын шешуге, организмнің фенотип және генотипті ерекшеліктері бар адамдарды ұтымды жұмыспен қамтамасыз етуге мүмкіндік береді.

**Зерттеу мақсаты:** Тұқым қуалау полиморфизмін биохимиялық жүйелер кешенін бір мезетте қабынулық және деструктивті процесстер дамуында негізгі роль атқаратын ферменттер және басқа белоктар мен гликопротеидтер деңгейі немесе белсенділігі бойынша сараптама жүргізу, сонымен қатар жағымсыз өндірістік орта шарттарында жұмысшылардың негізгі өмірлік функцияларын реттеуінің және генотип реализациясының негізгі факторы ретінде нейроэндокринді жүйені бағалау.

**Әдістер:** Бронх-өкпелік жүйенің кәсіби аурулары диагнозымен отқа төзімділік комбинатының 415 жұмысшысына клиническі-иммунологиялық эксперименталды перспективті зерттеулер. Кәсіби емес генезді бронх-өкпелік аурулары бар науқастарға салыстырмалы жоспарда биохимиялық және генетикалық зерттеулер жүргізілді. Бақылау тобы - 250 денісау адам, кәсіби қатынаста болмаған, бронх-өкпе жүйесінің жедел және созылмалы аурулары жоқ. Көрсеткіштер кешеніне бронх-өкпе жүйесі аурулары дамуының патогенетикалық механизмдерінде маңызды роль атқаратын нәруыздық жүйе енгізілді.

Жұмысшылардың зерттеуге ақпараттанған келісімі бар.

**Нәтижелері:** Жұмыста ұсынылған мәліметтер көрсетуі бойынша қанның генетикалық маркерларын өндірістік шаң және басқа қауіп факторлары және резистенттілік шарттарында жұмыс істейтін адамдарда СӨА (созылмалы өкпе ауруларының) жекеше даму мүмкіндігін болжау үшін қолдануға болады. Олардың бағалылығы жеке көрсеткіштерге де, СӨА әртүрлі нозологиялық формаларында қатысты бір келкі емес. Иммунологиялық реактивтіліктің лабилділігі есебінен өндірістік шаң әсерінен СӨА даму мүмкіндігін болжауда иммунологиялық маркерларды дифференциалды қолдануда қажеттілік туады.

**Қорытынды:** 1. Кешендік, гигиеналық, эксперименталды, клиническі-физиологиялық және генетикалық зерттеулер, өкпенің созылмалы шаңдық ауруларының пайда болуында мультифакторлы себептері ретінде тек өндірістік шаң ғана емес, сонымен қатар әр түрлі эндогенді және генетикалық факторлардың әсері бар екенін қарастырады.

2. Алынған деректердің жүйелі талдауы біріншілік кәсіптік аурулардың жаңа генетикалық концепциямен ғылыми негіздемесі болып табылады. Және олар клиникалық жағдайларда қолданылады.

**Негізгі сөздер:** Генетикалық маркерлер, фенотиптеу, өкпенің шаңды ауыруы.

#### **Библиографическая ссылка:**

Фишман Б.Б., Хайбуллин Т.Н., Мякишева С.Н. Особенности генетического полиморфизма генных локусов и морфофизиологических признаков при пылевой болезни легких // Наука и Здоровоохранение. 2016. №2. С. 93-105.

Fishman B.B., Khaibullin T.N., Myakisheva S.N. The features genetic polymorphism of gene loci and morpho-physiological traits in dust pulmonary disease. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 2, pp. 93-105.

Фишман Б.Б., Хайбуллин Т.Н., Мякишева С.Н. Өкпенің шаңды ауыруы кезіндегі морфофизиологиялық белгілері мен генді локустардың генетикалық полиморфизмінің ерекшеліктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №2. Б. 93-105.

#### **Введение**

Как известно, в основе наследственной предрасположенности к болезням лежит широкий генетический полиморфизм человека по биохимическим, иммунологическим, физиологическим признакам [7,6,16,5,8,9,19, 21, 23-24]. В настоящее время известны десятки тысяч таких полиморфных систем [7, 31, 36]. Особенности метаболизма большинства веществ в организме определяются сложной системой ферментативных реакций [22, 42]. Этот факт сопряжен с существованием дискретного биохимического полиморфизма и сводится к наличию разных вариантов ферментных и других белков [1-3, 10-15]. Такая изменчивость в обычных естественных условиях относится к нормальной генетической вариабельности, определяющей индивидуальные особенности протекания биохимических реакций у разных людей [17-18, 20, 25-28]. Однако, при резко изменившихся условиях окружающей среды или при воздействии вредных производственных факторов, аллели некоторых локусов, представляющие нормальный балансированный полиморфизм в естественных условиях среды, могут стать "патологическими" и играть роль предрасполагающих наследственных факторов [29,32,30, 33-35,37-42].

Необходимость изучения генетико-биохимического статуса в ответных реакциях организма на воздействие вредных факторов производственной и окружающей среды очевидна [7,6,16]. Результаты исследований в

этой области позволяют обосновать критерии индивидуального прогноза риска развития профессиональных заболеваний и так называемой "экологически или производственно обусловленной патологии", более разносторонне и аргументировано вести профилактику, медицинский контроль за здоровьем работающих, решать вопросы профессиональной ориентации, рационального трудоустройства лиц со специфическими фено- и генотипическими особенностями организма [6].

**Цель исследования** – проведение анализа наследственного полиморфизма по комплексу биохимических систем при одновременном определении активности или уровня ферментных и других белков и гликопротеидов, играющих непосредственную роль в развитии воспалительных и деструктивных процессов, а также оценка нейро-эндокринной системы, как главного фактора реализации генотипа и регуляции основных жизненных функций у работающих в условиях неблагоприятной производственной среды.

#### **Материалы и методы исследования**

В настоящем клинко-иммунологическом исследовании нами представлены биохимические и генетические данные, полученные от 415 человек с диагнозами профессиональных заболеваний бронхо-легочной системы. В сравнительном плане были проведены биохимические и генетические исследования у пациентов бронхо-легочными заболеваниями

непрофессионального генеза (БЛЗнг). В эту группу входили больные с острой пневмонией, бронхиальной астмой, хроническим бронхитом, саркоидозом легких, туберкулезом легких, бронхоэктатической болезнью. Информированное согласие рабочих на обследование имеется.

При анализе полученных данных в качестве контроля использовались результаты

генетико-биохимических исследований – 250 практически здоровых лиц, не имевших профессионального контакта, а также хронических и острых заболеваний бронхо-легочной системы. В комплекс показателей были включены белковые системы, играющие важную роль в патогенетических механизмах развития заболеваний бронхо-легочной системы (таблица 1).

Таблица 1.

**Изученные генетико-биохимические полиморфные системы.**

ЛОКУС	ФЕНОТИП
HP - гаптоглобин	1-1; 2-1; 2-2
TF - трансферрин	C <sub>1</sub> C <sub>1</sub> ; C <sub>1</sub> C <sub>2</sub> ; C <sub>1</sub> C <sub>3</sub> ; C <sub>1</sub> D; C <sub>3</sub> D; C <sub>2</sub> C <sub>2</sub> ; C <sub>2</sub> C <sub>3</sub> ; C <sub>3</sub> C <sub>3</sub>
GC - витамин-D-транспортирующий белок	1F1F; 1F1S; 1F2; 1S1S; 1S2; 2-2; 1SR; 2SR; FR
C3- компонент комплемента	FF; FS; SS
PI - ингибитор протеиназ	M <sub>1</sub> M <sub>1</sub> ; M <sub>1</sub> M <sub>2</sub> ; M <sub>1</sub> M <sub>3</sub> ; M <sub>2</sub> M <sub>2</sub> ; M <sub>2</sub> M <sub>3</sub> ; M <sub>3</sub> M <sub>3</sub> ; ZZ
PGM1 - фосфоглюкомутаза	1+1+; 1+1-; 1+2+; 1+2-; 1-1-; 1-2+; 2+2+; 2+2-; 1-2-; 2-2-
GLO1 - глиоксалаза	1-1; 2-1; 2-2

**Результаты исследования и их обсуждение**

Сравнительный анализ гематологического фенотипа здоровых и больных ХЗЛ, подвергающихся воздействию промышленной пыли выявил разнонаправленные изменения его различных усредненных показателей, неравнозначные для отдельных нозологических форм и, как правило, не выходящие за пределы нормы. Это позволяет расценивать данные изменения как проявление адаптационно-приспособительных процессов и затрудняет использование показателей гематологического фенотипа для индивидуального прогнозирования вероятности формирования ХЗЛ при действии органической и силикатной пыли.

Функциональные исследования состояния вегетативной нервной системы путем определения «вегетативного портрета» также указывают на ее участие в формировании ХЗЛ. Одним из эндогенных факторов риска развития этих заболеваний (и прежде всего БА) является парасимпатикотония (p<0,001). Симпатикотония и амфотония, по-видимому, способствуют формированию резистентности к действию промышленной пыли. Полученные результаты позволяют использовать "вегетативный портрет", как один из

функциональных маркеров для прогнозирования БА.

Результаты исследования клинико-функциональных показателей состояния здоровья рабочих, подвергающихся воздействию промышленной пыли, свидетельствуют о важнейшем значении большинства из них для диагностики и прогнозирования ХЗЛ. Особенно ценными в этом отношении являются субъективно-физикальные, вентиляционные и рентгенологические маркеры ХЗЛ, обладающие наибольшей информативностью. Повышенный риск ХЗЛ может определяться замедлением мукоцилиарного клиренса и парасимпатикотонией. Прогностическое значение клинико-физиологических маркеров неравнозначно как для каждого из них в отдельности, так и в отношении различных нозологических форм ХЗЛ. Это обуславливает необходимость дифференцированного подхода к использованию данной группы маркеров для прогнозирования ХЗЛ при действии промышленной пыли.

Изучение лабораторных показателей состояния основных систем иммунитета показало, что при действии промышленной пыли могут развиваться разнообразные нарушения иммунологической реактивности как у здоровых рабочих, так и у больных ХЗЛ.

Анализ нарушений в Т-системе иммунитета позволил установить их неравнозначность, как в отношении различных показателей, так и применительно к отдельным формам ХЗЛ. Наибольшее прогностической ценностью обладают те нарушения в Т-системе иммунитета, которые выражаются в изменении относительного содержания активных и тотальных Т-лимфоцитов, а также в дисбалансе субпопуляций (Тх/Тс) при  $p < 0,001$ .

Нарушения в В-системе иммунитета были выражены в меньшей степени, чем в Т-системе. Наибольшей прогностической ценностью для ХЗЛ обладают абсолютное и относительное количество В-лимфоцитов периферической крови, а для ХБ и уровень ЦИК ( $p < 0,001$ ). При этом информативность показателей В-системы неравнозначна для разных форм ХЗЛ, что требует дифференцированного их использования при прогнозировании.

Анализ нарушений в фагоцитарной системе иммунитета позволил установить, что у здоровых и больных ХЗЛ ее показатели изменяются неоднозначно относительно отдельных признаков. Их прогностическая ценность определяется прежде всего абсолютным количеством нейтрофилов и резервом фагоцитоза ( $p < 0,001$ ).

Результаты экспериментально-генетического исследования позволяют заключить, что чувствительность организма к действию промышленной пыли, а также интенсивность и характер реакции на воздействие последней зависит от индивидуальных генетических особенностей, т.е. в значительной степени определяется генотипом. Это указывало на целесообразность проведения генетического скрининга факторов риска ХЗЛ при действии промышленной пыли и выявлении генетических маркеров гиперчувствительности и резистентности к последней.

В основу генетического скрининга было положено явление генетического полиморфизма многих генных локусов и морфофизиологических признаков. Продукты полиморфных генных локусов условно были разделены на иммуногенетические и генетикобиохимические маркеры.

Результаты иммуногенетических исследований свидетельствуют о том, что иммуногенетические системы, определяющие антигенную специфику тканей индивида, могут принимать участие в формировании ХЗЛ при действии промышленной пыли. Это указывает на определенную роль генетической компоненты в формировании данных заболеваний. Характер и степень самостоятельного вклада отдельных генов и их аллелей различны: одни из них оказывают протективное действие и, следовательно, повышают риск развития ХЗЛ, другие играют превентивную роль, снижая вероятность развития болезни. При этом имеет место определенная «нозологическая специфика» иммуногенетических маркеров, т.е. значение последних для разных форм ХЗЛ может быть различным. Специальная статистическая обработка (сетевой анализ) и систематизация полученных данных позволили выявить информативные иммуногенетические маркеры, пригодные для прогнозирования ХЗЛ при действии промышленной пыли (таблица 1).

Так, для ХЗЛ в целом протективными маркерами являются HLA-B16, HLA-B12, и ABO-A(II) ( $p < 0,05$ ); превентивными - ABO-AB(IV) ( $p < 0,01$ ) и HLA-B18 ( $p < 0,05$ ). Для ХБ протективными маркерами являются HLA-B12 и HLA-B16 ( $p < 0,05$ ); превентивными - ABO-AB(IV) ( $p < 0,05$ ) и HLA-B18 ( $p < 0,01$ ). В целом из 36 идентифицированных иммуногенетических маркеров в патогенез ХЗЛ при действии промышленной пыли включаются от 11,1% до 22,2%, в зависимости от "нозологической специфики". Остальные 88,9% - 77,8% аллелей непосредственного участия в формировании болезни, по-видимому, не принимают. Однако это не исключает их косвенного влияния на степень чувствительности к промышленной пыли.

В качестве генетико-биохимических маркеров использовались продукты 9 полиморфных генетических систем (всего 43 маркера). Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что в формировании ХЗЛ при действии промышленной пыли наряду с иммуногенетическими могут принимать участие и генетико-биохимические системы. Это является еще одним

доказательством важной роли генетической компоненты в развитии данных заболеваний. Характер и степени самостоятельного вклада отдельных маркеров генетико-биохимических систем различны: одни из них обладают протективными свойствами и, следовательно, повышают риск развития ХЗЛ, другие оказывают превентивное влияние, снижая вероятность формирования болезни. При этом также имеет место "нозологическая

спецификация" генетико-биохимических маркеров: роль последних для различных форм ХЗЛ неоднозначна. Так для ХЗЛ в целом протективными маркерами являются PGM-2A-2B,  $\alpha$ -I-ИП-М3-3 и ESD-I-I; превентивными – С3- F, ESD-1-2 и  $\alpha$ -I-ИП-М1-I. Для ХБ проективными маркерами являются PGM -2A-2B,  $\alpha$ -I-ИП-М1-3 и  $\alpha$ -I-ИП-М3-3; превентивными -  $\alpha$ -I-ИП-М1-I и  $\alpha$ -I-ИП-М2-2.

Таблица 1.

**Частота встречаемости достоверно информативных генетических маркеров у здоровых и больных ХЗЛ.**

Генетический маркер	Частота (%)		
	Здоровые	ХЗЛ	ХБ
HLA-B5	16,66	13,08	11,11
HLA-B12	3,43	9,34*	12,50*
HLA-B13	5,88	1,86	1,38
HLA-B14	11,76	8,41	8,33
HLA-B16	1,96	7,47*	6,94*-
HLA-B18	5,88	0,93*	0,00**
HLA-B21	3,92	7,47	5,55
HLA-B22	3,92	3,73	4,16
HLA-B27	6,86	2,80	4,16
ABO-O(I)	50,00	43,69	47,62
ABO-O(II)	26,63	36,14*	29,76
ABO-O(IV)	7,95	1,69**	2,39*
Rh (-)	12,74	8,41	9,53
Tf-2-3	1,41	1,80	1,34
HP-I-I	11,33	9,92	12,01
HP-2-2	41,50	48,64	45,33
Gc-2-2	7,54	5,40	6,66
$\alpha$ -I-ИП-М1-I	63,68	45,94*	40,00*
$\alpha$ -I-ИП-М2-2	7,54	3,60	1,33*
$\alpha$ -I-ИП-М3-3	0,95	4,50*	5,33*
$\alpha$ -I-ИП-М1-2	18,39	27,83	29,33
$\alpha$ -I-ИП-М1-3	8,49	14-13	20,00*
C3-F	8,02	1,80*	2,66
PGMI-IA	36,32	27,92	32,00
PGMI-IA-2B	7,08	5,44	5,33
PGMI-2A-2B	1,88	10,81*	9,33*
АСР-АА	9,47	9,00	8,00
АСР-ВВ	43,13	36,04	38,66
ESD-I-I	76,88	89,18*	85,33
ESD-1-2	20,29	9,92*	13,32
AK-I-2	7,58	6,36	5,33

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

В целом из 43 идентифицированных генетико-биохимических маркеров непосредственное участие в формировании ХЗЛ при действии промышленной пыли принимают от 11,6% до 25,6% в зависимости от "нозологической спецификации". Остальные 88,4% -74,4%, фенотипов, видимо, непосредственного участия в формировании ХЗЛ не принимают. Однако не исключается возможность их косвенного влияния на индивидуальную чувствительность к промышленной пыли.

При оценке отличий маркеров от группы здоровых (рисунок 1) при ХЗЛ установлено, что

большую информативность имеют такие маркеры, как ESD-I-I, O-O(II), a-I-III-MI-2, PGMI-2A-2B, Hp-2-2, a-I-III-MI-3, HLA-B12, HLA-B16 ( $P < 0,001$ ) и HLA-B21, a-I-III-M3-3 при  $P < 0,01$ .

При ХБ отмечается несколько иные отличия (рисунок 2). Так, наибольшие отличия отмечаются по таким маркерам, как a-1-III-MI-3 и a-1-III-MI-2 (при  $P < 0,001$ ), HLA-B12, ESD-I-I и PGMI-2A-2B (при  $P < 0,01$ ) и HLA-B16, a-1-III-M3-3, Hp-2-2, ABO-O(II), HLA-B21 (при  $P < 0,05$ ). По таким маркерам как Hp-1-1 и HLA-B22 отличия от контрольной группы отсутствовали ( $P > 0,05$ ).

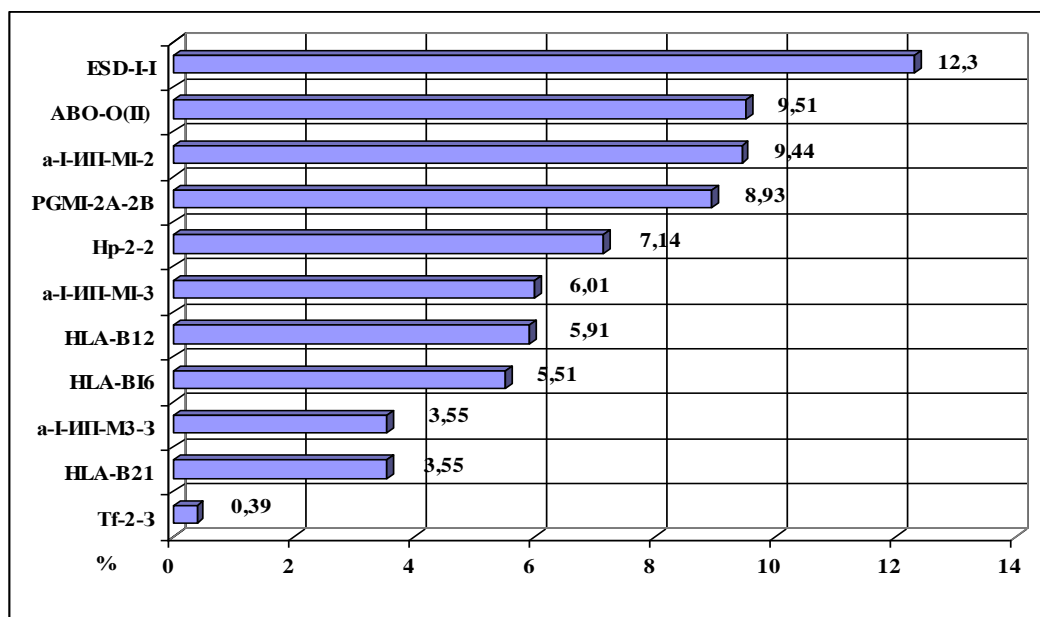


Рисунок 1. Характеристика значимости отличий маркеров при ХЗЛ от группы здоровых

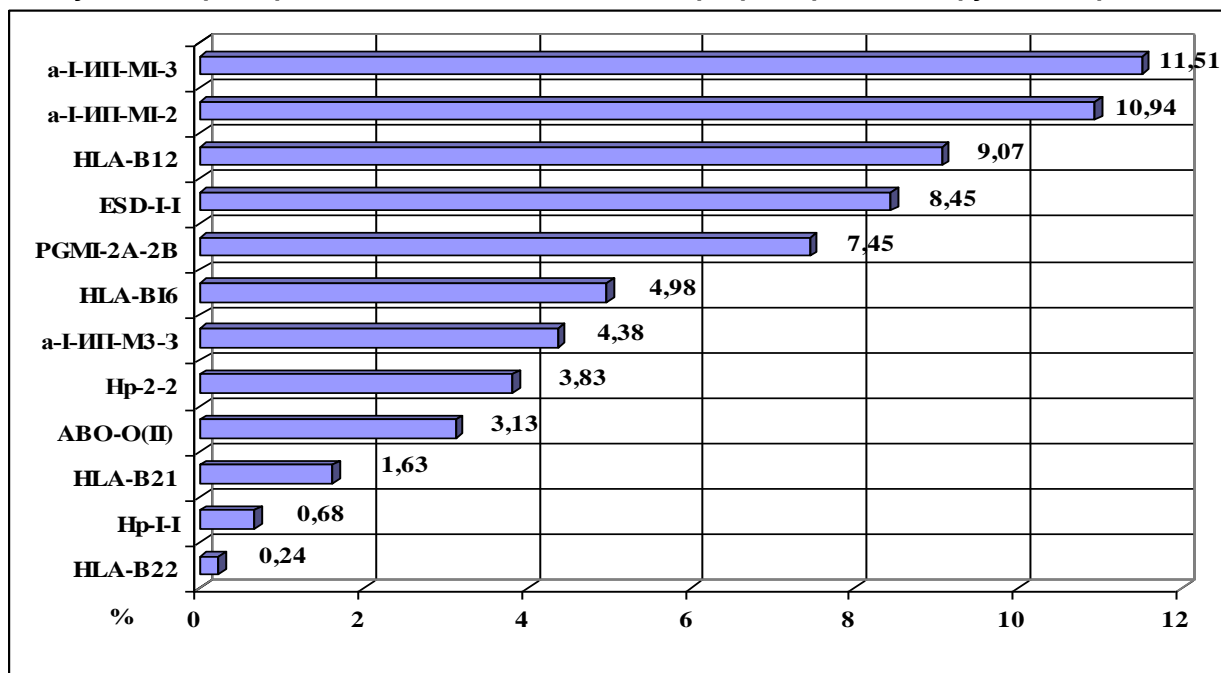


Рисунок 2. Характеристика значимости отличий маркеров при ХБ от группы здоровых.



Для ХБ в отличие от ХЗЛ характерны следующие маркеры - HLA-B22, Hр-I-I, а-I-ИП-МI-3. Данные маркеры являются специфическими только для ХБ и могут служить маркерами при индивидуальном профотборе рабочих для невозможности работы в условиях запыленности.

Выявление генетических факторов, определяющих индивидуальный риск развития ХЗЛ при действии промышленной пыли может осуществляться не только на биохимическом, а и на более высоком фенотипическом уровне путем идентификации морфофизиологических признаков. Сравнительное изучение 14 таких признаков у здоровых и больных ХЗЛ подтвердило это положение. Прогностическая ценность морфофизиологических маркеров неоднозначна для разных форм ХЗЛ. Для прогнозирования ХЗЛ в целом и ХБ наиболее информативными являются диморфизм ушной серы и тип дыхания. При этом маркерами повышенного риска ХЗЛ могут служить сухой тип ушной серы, оральный тип дыхания, "свободная мочка" уха и карий цвет радужки.

Обобщая результаты генетического скрининга важно подчеркнуть, что его дальнейшее осуществление для выявления маркеров индивидуальной чувствительности позволит определить истинные "генетические профили" гиперсенситивности и резистентности к разнообразным патогенным факторам производственной среды. Не исключено, что при тщательной углубленной разработке этих "генетических профилей" будут выявлены главные гены, ответственные за формирование профессиональных и экологически обусловленных заболеваний различных органов и систем организма. На современном этапе можно говорить лишь об аддитивно взаимодействующих полигенных системах в конечном итоге и определяющих наследственную предрасположенность к ХЗЛ или резистентность к действию промышленной пыли.

Таким образом, результаты комплексных гигиенических, экспериментальных, клинко-физиологических и генетических исследований позволяют с уверенностью рассматривать хронические пылевые заболевания легких, как мультифакториальные, в формировании

которых принимают участие не только промышленная пыль, но и разнообразные эндогенные и генетические факторы. Системный анализ полученных данных является научным обоснованием новой генетической концепции первичной профилактики профессиональных заболеваний и может использоваться при различных клинических состояниях.

*Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.*

#### **Литература:**

1. Аверьянов, А.В., Поливанова А.Э. Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания // Пульмонология. 2006. №5. С.74-77.
2. Бабок, А.А. Изучение роли тканевых протеиназ и их ингибиторов в патогенезе патологии лёгких пылевой этиологии: Дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 1990
3. Гайцхоки В.С. Молекулярно-генетическая гетерогенность наследственных болезней // Вопросы медицинской химии. 1997. Т. 43. № 5. С. 290-299.
4. Дубровин С.М., Муромцев А.В., Новикова Л.И.  $\alpha$ 2-макроглобулин: современное состояние вопроса (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2000. №6. С. 3-7.
5. Иващенко Т.Э., Сиделева О.Г., Петрова М.А., Гембицкая Т.Е., Орлов А.В., Баранов В.С. Генетические факторы предрасположенности к бронхиальной астме // Генетика. 2000. Т.36. № 9. С. 1.
6. Измеров Н.Ф., Дуева Л.А., Мишишникова В.В. Иммунологические аспекты современных форм пневмокониозов // Медицина труда и промышленная экология. 2000. № 6. С. 1-5.
7. Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., Фишман Б.Б. Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. Под редакцией акад. РАН Н.Ф. Измерова, акад. РАН А.Г. Чучалина, научной редакции профессора Фишмана Б.Б. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2015. 792 с.
8. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии. – СПб.: Невский Диалект, 2000. – 271 с.
9. Коган Е.А., Корнев Б.М., Попова, Е.Н. и др. Межклеточные взаимодействия в

морфогенезе инициальных повреждений и склероза при интерстициальных болезнях лёгких // Вестник Российской академии медицинских наук. 1995. № 5. С. 23-30.

10. Корнеленко Т.А., Свечникова И. Г. Регуляция цистеиновых протеиназ лизосом печени при стимуляции и депрессии макрофагов // Вестник Российской академии медицинских наук. 1998. № 10. С. 26-29.

11. Кубышкин, А.В. Протеолитические ферменты и их ингибиторы в развитии деструктивных процессов при заболеваниях лёгких // Советская медицина. 1984. № 9. С. 42-46.

12. Локшина Л.А., Соловьёва Н.И., Орехович В.Н. Роль лизосомальных протеиназ в деструкции ткани при физиологических и некоторых патологических состояниях // Структура и функции лизосом. М., 1986. С. 121-122.

13. Монахов, Н.К., Игнатъев, В.А., Шаловский, М.М. и др. Этиологическое значение наследственного дефицита  $\alpha$ 1-ингибитора протеиназ в формировании заболеваний органов дыхания // Терапевтический архив. 1989. № 3. С. 88-90.

14. Оглоблина О.Г. Роль протеиназ гранулоцитов и их ингибиторов в патогенезе неспецифических эндобронхитов // Вопросы медицинской химии. 1984. № 1. С. 3-10.

15. Орехович В.Н., Локшина Л.А., Елисеева Ю.Е., Павлихина Л.В. Роль протеолитических ферментов в регуляции физиологических процессов // Вестник АМН СССР. 1984. № 8. С. 3-11.

16. Петров Р.В. Иммунология. Москва. "Медицина". 1987. 416 с.

17. Спицын В.А., Новорадовский А.Г., Спицына Н.Х., Парик Ю.Я. Полиморфизм  $\alpha$ 1-антитрипсина в популяциях Памира. Репродуктивная компенсация – возможный механизм поддержания генетического разнообразия популяций по генам Pi у человека // Генетика. 1989. №25. С. 2218-2224

18. Фёдоров Н.А., Овчарук Н.Н., Федотов А.В. Функциональное и клиническое значение фибронектина плазмы крови // Вестник АМН СССР. 1987. № 7. С. 53-60.

19. Чиненная О.В. Фено- и генотипические особенности протеиназно-ингибиторной системы у больных профессиональными

заболеваниями органов дыхания. Дис...канд. мед. наук, Москва, 2003.

20. Baggiolini M., Shnyder J., Bretz U. et al. Cellular mechanism of proteinase release from inflammatory cells and the degradation of extra cellular proteins // Protein degradation Health and Diseases. Amsterdam, 1980. P.105-121

21. Bej A.K., Mahbubani M.H. et al. Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology // Am. J. of Med. Gen. 1991. Vol. 26. N.4. P.321-334.

22. Beeh KM, Beier J, Kornmann O, Buhl R. Sputum matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor o metalloprotease-1, and their molar ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis and healthy subjects // Respir Med. 2003. Vol.97. P. 634-639.

23. Cardoso W.V, Sekhon H.S, Hyde D.M, Thurlbeck W.M. Collagen and elastin in human pulmonary emphysema // Am Rev Respir Dis. 1993. Vol. 147. P. 975-981.

24. D'Ardenne A.J., Gee M. Fibronectin in disease // J. Pathol. 1984. Vol. 142. P.235-251.

25. Dunn A.D. Cysteine proteinases from human thyroids and their actions on thyroglobulin // Endocrinology. 1988. Vol. 123. N. 2. P.1089-1097.

26. Finlay G.A., Russell K.J., McMahon K.J. et al. Elevated levels of matrix metalloproteinases in bronchoalveolar lavage fluid of emphysematous patients // Thorax 1997. Vol.52. P.502-506.

27. Gabrijeleic D., Gallwitzer R., Popovic T., Turk V. Proteolytic cleavage of human fibrinogen by cathepsin B //Biol. Chem. Hoppe-Seyler. 1988. Vol. 369. P. 287-292.

28. Gill S.E., Parks W.C. Metalloproteinases and their inhibitors: regulators of wound healing // Int J Biochem Cell Biol 2008. Vol. 40. N6-7. P. 1334-1347.

29. Henry MT, McMahon K, Mackarel AJ et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis // Eur Respir J. 2000. Vol. 20(5). P.1220-1227.

30. Imai K, Dalai SS, Chen ES et al. Human collagenase (matrix metalloproteinase-1) expression in the lungs of patients with emphysema // Am J Respir Crit Care Med. 2001. Vol. 163. P. 786-791.

31. Janoff A., White R., Carp U. et al. Lung injury induced by leukocytic proteases // Amer. J. Path. 1979. Vol. 97. P. 111-136

32. Klein G., Vellenga E., Fraaije M.W., Kamps W.A., de Bont E.S. The possible role of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in cancer, e.g. acute leukemia. // *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004. Vol.50. P.87–100
33. Lanone S., Zheng T., Zhu Z. et al. Overlapping and enzyme-specific contributions of matrix metalloproteinases-9 and -12 in IL-13-induced inflammation and remodeling // *J Clin Invest* 2002. Vol. 110. P. 463-474.
34. Mornex J.F., Crystal R. Protease-antiprotease imbalance in lung diseases // *Marker Proteins Inflammation*. New York, 1989. P. 261-270.
35. Morrison H.M., Afford S.C., Stockley R.A. Inhibitory capacity of  $\alpha$ 1-antitrypsin in lung secretions: Variability and the effect of drugs // *Thorax*. 1984. Vol. 39. N. 7. P. 510-516.;
36. Morrison H.M., Crystal R. Protease-antiprotease theory of emphysema: Time for reappraisal // *Clin. Sci*. 1987. Vol. 72. N.2. P. 151-158.
37. Nagase H., Woessner J.F. Matrix metalloproteinases // *J. Biol. Chem*. 1999. Vol. 274. P. 21491–21494.
38. Ooyama T., Sakamoto H. Elastase in prevention of arterial ageing and the treatment of atherosclerosis // *Ciba Foundation Sympos*. 1995. Vol. 192. P.307-320.
39. Sadallah S., Hees C., Miot S. et al. Elastase and metalloproteinase activities regulate soluble complement receptor 1 release // *Eur. J. Immunol*. 1999. Vol. 29. P. 3754-3761
40. Stockley R. Proteolytic enzymes, their inhibitors and lung diseases // *Clin. Sci*. 1983. Vol. 64. P. 119-126.
41. Stone P., Calore J., Shider G. et al. Role of  $\alpha$ 2-macroglobulin-elastase complexes in the pathogenesis of elastase-induced emphysema in hamsters // *J. Clin. Invest*. 1982. Vol. 69. P. 920-931.
42. Tetley T.D. New perspectives on basic mechanisms in lung disease. 6. Proteinase imbalance: its role in lung disease. // *Thorax* 1993. Vol.48 (5). P. 560-565.
- References:**
1. Aver'yanov A.V., Polivanova A.E.H. Neitrofil'naya ehlastaza i bolezni organov dykhaniya [Neutrophil elastase and respiratory diseases]. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2006. 5. pp. 74-77 [in Russian].
2. Babok A.A. *Izuchenie roli tkanevykh proteinaz i ikh ingibitorov v patogeneze patologii lyogkikh pylevoj ehtologii* [Studying the role of tissue proteases and their inhibitors in the pathogenesis of lung disease etiology dust]: Dis. ... kand. med. nauk. Moskva, 1990, 24p.
3. Gaitskhoki V.S. Molekulyarno-geneticheskaya geterogennost' nasledstvennykh boleznei Molecular-genetic heterogeneity of hereditary illnesses]. *Voprosy meditsinskoj khimii* [Problems of Medical Chemistry]. 1997, T.43, 5. pp. 290-299 [in Russian].
4. Dubrovin S.M., Muromtsev A.V., Novikova L.I.  $\alpha$ 2-makroglobulin: sovremennoe sostoyanie voprosa (obzor literatury) [ $\alpha$ 2-macroglobulin: state of the art (review)]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical Laboratory Diagnostics]. 2000, 6, pp. 3-7 [in Russian].
5. Ivashhenko T.E., Sideleva O.G., Petrova M.A., Gembitskaya T.E., Orlov A.V., Baranov V.S. Geneticheskie faktory predispozhenosti k bronkhial'noj astme [Genetic factors predisposing to asthma]. *Genetika* [Russian Journal of Genetics]. 2000, T.36, 9. pp. 1 [in Russian].
6. Izmerov N.F., Dueva L.A., Milishnikova V.V. Immunologicheskie aspekty sovremennykh form pnevmokoniozov Immunological aspects of contemporary forms of pneumoconiosis]. *Meditsina truda i promyshlennaya ehkologiya* [Occupational Medicine and Industrial Ecology]. 2000, 6. pp. 1-5 [in Russian].
7. Izmerov N.F., Chuchalin A.G., Fishmana B.B. Professional'nye zabolevaniya organov dykhaniya [Occupational diseases of the respiratory system]. *Natsional'noe rukovodstvo. Pod redaktsiej akad. RAN N.F. Izmerova, akad. RAN A.G. Chuchalina, nauchnoj redaktsii professora Fishmana B.B.* [National leadership. Edited by Acad. N.F.Izmerov RAS, Acad. RAS A.G. Chuchalin, scientific edition by Prof. Fishman BB]. M.: GEOTAR-MEDIA, 2015. 792 p.
8. Kadurina, T.I. *Nasledstvennye kollagenopatii* [Hereditary kollagenopatii]. SPb.: Nevskij Dialekt, 2000. 271 p.
9. Kogan, E.A., Kornev, B.M., Popova, E.N. i dr. Mezhekletochnye vzaimodejstviya v morfogeneze initsial'nykh povrezhdenij i skleroza pri interstitsial'nykh boleznyakh lyogkikh [Cellular interactions in morphogenesis of initial damage and sclerosis with interstitial lung disease].

*Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* [Annals of the Russian academy of medical sciences]. 1995, 5, pp. 23-30 [in Russian].

10. Kornelenko T.A., Svechnikova I. G. Regulyatsiya tsisteinovykh proteinaz lizosom pecheni pri stimulyatsii i depressii makrofagov [Regulation of lysosomal cysteine proteases liver when stimulated macrophages and depression]. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* [Annals of the Russian academy of medical sciences]. 1998, 10, pp. 26-29 [in Russian].

11. Kubyshkin A.V. Proteoliticheskie fermenty i ikh ingibitory v razvitii destruktivnykh protsessov pri zabolevaniyakh lyogkikh [The proteolytic enzymes and their inhibitors in the development of destructive processes in diseases of the lungs]. *Sovetskaya meditsina* [Soviet medicine]. 1984, 9, pp. 42-46 [in Russian].

12. Lokshina L.A., Solov'yova N.I., Orekhovich, V.N. Rol' lizosomal'nykh proteinaz v destruktivnoy tkani pri fiziologicheskikh i nekotorykh patologicheskikh sostoyaniyakh [The role of lysosomal proteases in tissue degradation under physiological and pathological conditions of some]. *Struktura i funktsii lizosom* [Structure and function of lysosomes]. M., 1986, pp. 121-122.

13. Monakhov N.K., Ignat'ev V.A., SHalovskij M.M. i dr. Etiologicheskoe znachenie nasledstvennogo defitsita  $\alpha$ 1-ingibitora proteinaz v formirovanii zabolevaniy organov dykhaniya [Etiological significance of hereditary  $\alpha$ 1-proteinase inhibitor deficiency in the formation of respiratory diseases]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive]. 1989, 3, pp. 88-90 [in Russian].

14. Ogloblina O.G. Rol' proteinaz granulotsitov i ikh ingibitorov v patogeneze nespetsificheskikh ehndobronkhitov [The role of proteinases and their inhibitors granulocytes in the pathogenesis of nonspecific endobronchitis]. *Voprosy meditsinskoi khimii* [Problems of Medical Chemistry]. 1984. № 1. pp. 3-10 [in Russian].

15. Orekhovich V.N., Lokshina L.A., Eliseeva YU.E., Pavlikhina, L.V., Rol' proteoliticheskikh fermentov v regulyatsii fiziologicheskikh protsessov [The role of proteolytic enzymes in the regulation of physiological processes]. *Vestnik AMN SSSR* [Journal of the Academy of Medical Sciences of the USSR]. 1984, 8, pp. 3-11 [in Russian].

16. Petrov R.V. *Immunologiya* [Immunology]. Moskva, "Meditsina", 1987. 416p.

17. Spitsyn V.A., Novoradovskii A.G., Spitsyna N. KH., Parik YU.YA. Polimorfizm  $\alpha$ 1-antitripsina v populyatsiyakh Pamira. Reprodukivnaya kompensatsiya – vozmozhnyi mekhanizm podderzhaniya geneticheskogo raznoobraziya populyatsii po genam Pi u cheloveka [Polymorphism of  $\alpha$ 1-antitrypsin in the populations of the Pamirs. Reproductive compensation – a possible mechanism for the maintenance of genetic diversity for Pi genes in human populations]. *Genetika* [Russian Journal of Genetics]. 1989, 25, pp. 2218-2224 [in Russian].

18. Fyodorov N.A., Ovcharuk N.N., Fedotov A.V. Funktsional'noe i klinicheskoe znachenie fibronektina plazmy krovi [Functional and clinical significance of fibronectin plasma]. *Vestnik AMN SSSR* [Journal of the Academy of Medical Sciences of the USSR]. 1987, 7, pp. 53-60 [in Russian].

19. Chinennaya O.V. Fenotipicheskie osobennosti proteinazno-ingibitornoj sistemy u bol'nykh professional'nymi zabolevaniyami organov dykhaniya [Phenotypic and genotypic features of proteinase inhibitors in patients with occupational diseases of the respiratory system]. *Dis...kand. med. nauk*, Moskva, 2003, 24p.

20. Baggiolini M., Shnyder J., Bretz U. et al. Cellular mechanism of proteinase release from inflammatory cells and the degradation of extra cellular proteins. *Protein degradation Health and Diseases*. Amsterdam. 1980. pp. 105-121

21. Bej A.K., Mahbubani M.H. et al. Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology. *Am. J. of Med. Gen.* 1991. Vol. 26. N. 4. pp. 321-334.

22. Beeh K.M., Beier J., Kornmann O., Buhl R. Sputum matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and their molar ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis and healthy subjects. *Respir Med.* 2003, Vol.97, pp.634–639.

23. Cardoso W.V., Sekhon H.S., Hyde D.M., Thurlbeck W.M. Collagen and elastin in human pulmonary emphysema // *Am Rev Respir Dis.* 1993. Vol. 147. pp. 975–981.

24. D'Ardenne A.J., Gee M. Fibronectin in disease. *J. Pathol.* 1984. Vol. 142. pp. 235-251.

25. Dunn A.D. Cysteine proteinases from human thyroids and their actions on thyroglobulin. *Endocrinology*. 1988, Vol. 123. N. 2. pp. 1089-1097.
26. Finlay G.A., Russell K.J., McMahon K.J. et al. Elevated levels of matrix metalloproteinases in bronchoalveolar lavage fluid of emphysematous patients. *Thorax*, 1997. Vol.52. pp. 502–506.
27. Gabrijeleic D., Gallwitzer R., Popovic T., Turk V. Proteolytic cleavage of human fibrinogen by cathepsin B. *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*. 1988. Vol. 369. pp. 287-292.
28. Gill S.E., Parks W.C. Metalloproteinases and their inhibitors: regulators of wound healing. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008. Vol. 40. N6-7. pp. 1334-1347.
29. Henry M.T., McMahon K., Mackarel A.J. et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis // *Eur Respir J*. 2000, Vol. 20(5). pp. 1220-1227.
30. Imai K., Dalai S.S., Chen E.S. et al. Human collagenase (matrix metalloproteinase-1) expression in the lungs of patients with emphysema. *Am. J Respir Crit Care Med*. 2001, Vol. 163, pp. 786-791.
31. Janoff A., White R., Carp U. et al. Lung injury induced by leukocytic proteases. *Amer. J. Path.* 1979, Vol. 97, pp.111-136
32. Klein G., Vellenga E., Fraaije M.W., Kamps W.A., de Bont E.S. The possible role of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in cancer, e.g. acute leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004. Vol.50. pp.87–100
33. Lanone S., Zheng T., Zhu Z. et al. Overlapping and enzyme-specific contributions of matrix metalloproteinases-9 and -12 in IL-13-induced inflammation and remodeling. *J Clin Invest*, 2002, Vol. 110, pp. 463-474.
34. Mornex J.F., Crystal R. *Protease-antiprotease imbalance in lung diseases*. Marker Proteins Inflammation. New York, 1989. pp.261-270.
35. Morrison H.M., Afford S.C., Stockley R.A. Inhibitory capacity of  $\alpha$ 1-antitrypsin in lung secretions: Variability and the effect of drugs. *Thorax*. 1984. Vol. 39. N. 7. pp.510-516.;
36. Morrison H.M., Crystal R. Protease-antiprotease theory of emphysema: Time for reappraisal. *Clin. Sci*. 1987. Vol. 72. N.2. pp. 151-158.
37. Nagase H., Woessner J.F. Matrix metalloproteinases. *J. Biol. Chem*. 1999, Vol. 274, pp. 21491–21494.
38. Ooyama T., Sakamoto H. Elastase in prevention of arterial ageing and the treatment of atherosclerosis. *Ciba Foundation Sympos*. 1995, Vol. 192. pp. 307-320.
39. Sadallah S., Hees C., Miot S. et al. Elastase and metalloproteinase activities regulate soluble complement receptor 1 release. *Eur. J. Immunol*. 1999, Vol. 29. pp. 3754-3761
40. Stockley R. Proteolytic enzymes, their inhibitors and lung diseases. *Clin. Sci*. 1983. Vol. 64. pp. 119-126.
41. Stone P., Calore J., Shider G. et al. Role of  $\alpha$ 2-macroglobulin-elastase complexes in the pathogenesis of elastase-induced emphysema in hamsters. *J. Clin. Invest*. 1982, Vol. 69, pp. 920-931.
42. Tetley T.D. New perspectives on basic mechanisms in lung disease. 6. Proteinase imbalance: its role in lung disease. *Thorax*, 1993. Vol.48 (5). pp. 560-565.

**Контактная информация:**

**Фишман Борис Борисович** – Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор кафедры дополнительного профессионального образования Новгородского Государственного университета имени Ярослава Мудрого, Россия.

**Почтовый адрес:** 173016, Великий Новгород, ул. Химиков 11, кв. 28.

**E-mail:** fishman@mxc.ru

**Телефон:** д.т. 8-816-2-678393, м.т. +79318531339

Получена: 19 февраля 2016 / Принята: 27 марта 2016 / Опубликовано online: 6 мая 2016

УДК 618.11:616 -092.9:615.285.428

## **МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРАНУЛЕЗНЫХ КЛЕТОК ЯИЧНИКОВ МЫШЕЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЛИНДАНА**

**Ару Д. Балмагамбетова** <sup>1</sup>, <http://org/0000-0003-1151-5651>

**Гульмира А. Журабекова** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2166-3095>

**Гuido Маккиарелли** <sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-1040-5338>

**Мария Грация Пальмерини** <sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3171-5888>

**Стефания Анарита Ноттола** <sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-1829-5989>

<sup>1</sup>Западно-Казахстанский Государственный медицинский университет имени Марата Оспанова, Кафедра нормальной и топографической анатомии, Центр микроскопии, Кафедра жизни, здоровья и наук об окружающей среде, г. Актобе, Казахстан;

<sup>2</sup> Университет Л'Аквила, Кафедра анатомии, гистологии, судебной медицины и ортопедии, лаборатория электронной микроскопии имени Пьетро М. Мотта, г. Л'Аквила, Италия;

<sup>3</sup> Университет Ла-Сапиенза, г. Рим, Италия

**Введение.** Анализ материалов, характеризующих среду обитания человека в Приаралье, показал резкое возрастание химического (пестициды, минеральные удобрения, солевые компоненты, тяжелые металлы) загрязнения питьевой воды, атмосферного воздуха, почв, пестицидного загрязнения продуктов питания растительного и животного происхождения, рыбопродуктов.

**Цель исследования.** Оценка ультраструктурных изменений гранулезных клеток мышей под действием пестицида линдана в условиях *in vitro* эксперимента.

**Методы.** Экспериментальная работа проведена в лаборатории Центра микроскопии Департамента жизни, здоровья и наук об окружающей среде университета Л'Аквила, Италия; на 80 мышах-самках контроль (10), контроль с раствором диметилсульфоксид (10), линдан 1  $\mu\text{M}$  (20), линдан 10  $\mu\text{M}$  (20), линдан 100  $\mu\text{M}$  (20). Материалом исследования были гранулезные клетки яичников. После подготовки образцов для трансмиссионной электронной микроскопии, ультратонкие срезы (60-80 нм) получены на ультрамикротоме и контрастированы солями тяжелых металлов: уранилацетатом и цитратом свинца (Sic Рим, Италия).

**Результаты.** Сравнительный анализ в группах показал зависимость ультраструктурных изменения от применяемой концентрации линдана. Было обнаружено наличие клеток неправильной формы, начальные признаки фрагментации цитоплазмы, которая была заполнена множеством митохондрии и жировыми каплями. В группе с наиболее высокой концентрацией токсиканта появлялись клетки с маргинализацией хроматина, апоптозными телами и остатками единичных органелл.

**Выводы:** Воздействие линдана *in vitro* показало дозозависимое токсическое действие на гранулезные клетки; возникшие ультраструктурные изменения гранулезных клеток строго коррелировали от применяемой дозы.

**Ключевые слова:** Аральское море, окружающая среда, линдан, гранулезные клетки.

## Summary

**MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF GRANULOSA CELLS OF MICE OVARIAN UNDER LINDANE EXPOSURE****Aru D. Balmagambetova**<sup>1</sup>, <http://org/0000-0003-1151-5651>**Gulmira A. Zhurabekova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2166-3095>**Guido Macchiarelli**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-1040-5338>**Maria Grazia Palmerini**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3171-5888>**Stefania Anarita Nottola**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-1829-5989>

<sup>1</sup> West Kazakhstan State Medical University n.a. M. Ospanov, Department of Normal and Topographical anatomy, Department of Life, Health and Environmental Sciences and Center of Electron Microscopies, Aktobe, Kazakhstan;

<sup>2</sup> University of L'Aquila, Department of Anatomy, Histology, Forensic Medicine and Orthopaedics, Laboratory of Electron Microscopy n.a. Pietro M. Motta, L'Aquila, Italy;

<sup>3</sup> University La Sapienza, Rome, Italy

**Introduction.** Analysis of materials that characterize the human environment in the Aral Sea, has shown a sharp increase of the chemical (pesticides, fertilizers, salt components, heavy metals) pollution of drinking water, air, soil, pesticide contamination of food products of plant and animal origin, fishery products.

**Aim.** Evaluate the ultrastructural changes in granulosa cells of mice under the exposure of lindane pesticide in vitro.

**Methods.** The experimental work carried out in the Laboratory Centre of Microscopy Department of Life, Health and Environmental Sciences University L'Aquila, Italy; 80 female mice control (10), control with solution of dimethyl sulfoxide (10), lindane 1  $\mu$ M (20), lindane 10  $\mu$ M (20), lindane 100  $\mu$ M (20). The material of the study were ovarian granulosa cells. After preparing the samples for transmission electron microscopy, ultra-thin sections (60-80 nm) were obtained on an ultramicrotome and contrasted with salts of heavy metals with uranyl acetate and lead citrate (Sic Rome, Italy).

**Results.** Comparative analysis of the group showed the dependence of ultrastructural changes in the applied lindane concentration. The presence of irregularly shaped cells were observed early signs of fragmentation of the cytoplasm, which was filled with a plurality of mitochondria and fatty droplets. In the group with the highest concentration of toxicant cells appeared marginalization of chromatin remnants of apoptotic bodies and single organelles.

**Conclusion.** The exposure of lindane in vitro have shown a dose-dependent toxicity effect on the granulosa cells; ultrastructural changes caused granulosa cells strictly correlated on the applied dose.

**Keywords:** Aral sea, environment, lindane, granulosa cells.

## Түйін

**ЛИНДАНЫҢ ӘСЕРІМЕН ТЫШҚАНДАРДЫҢ АНАЛЫҚ БЕЗДЕРІНІҢ ТҮЙІРШІКТІ ЖАСУШАЛАРЫНЫҢ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ СИПАТТАМАСЫ****Ару Д. Балмагамбетова**<sup>1</sup>, <http://org/0000-0003-1151-5651>**Гульмира А. Журабекова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2166-3095>**Гuido Маккиарелли**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-1040-5338>**Мария Грация Пальмерини**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3171-5888>**Стефания Анарита Ноттола**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-1829-5989>

<sup>1</sup> Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан Мемлекеттік медицина университеті, Қалыпты және топографиялық анатомия кафедрасы, Микроскопия орталығы Өмір, денсаулық сақтау және қоршаған ортаны қорғау ғылымдар кафедрасы, Актөбе қ., Қазақстан;

<sup>2</sup>Л'Акуила университеті, Анатомия, гистология, сот медицинасы және ортопедия кафедрасы, «Пьетро М. Мотта» атындағы электрондық микроскопия зертханасы, Л'Акуила қ., Италия;

<sup>3</sup> Ла-Сапиенза университеті Рим қ., Италия

**Кіріспе.** Арал маңындағы адамдардың тұратын ортасын сипаттайтын материалдардың талдамасы ауыз суының, атмосфера ауасының, топырақтың химиялық ластануының (пестицидтер, минералдық тыңайтқыштар, тұз компоненттері, ауыр металлдар), өсімдік және жануар текті азық-түліктің, балық өнімдерінің пестицидтік ластануының күрт өскенін көрсетті.

**Зерттеу мақсаты.** In vitro эксперимент жағдайларында линдан пестицидінің әсерімен тышқандардың түйіршікті жасушаларының ультрақұрылымдық өзгеруін бағалау болып табылды.

**Әдістері.** Эксперименттік жұмыс Л'Акуила, Италия университетінің Микроскопия орталығы Өмір, денсаулық сақтау және қоршаған ортаны қорғау ғылымдар кафедрасының зертханасында жүзеге асырылады; 80 аналық тышқандарға бақылау (10), бақылау диметилсульфоксид ерітіндісімен (10), линдан 1  $\mu\text{M}$  (20), линдан 10  $\mu\text{M}$  (20), линдан 100  $\mu\text{M}$  (20) жүргізілді. Зерттеу материалы аналық бездің түйіршікті жасушалары. Трансмиссиялық электрондық микроскопия сынамаларды дайындау кейін, ультра жұқа кесінділер (60-80 нм) ультрамикротоммен алынды және уранилцитрат және қорғасын цитрат (Sic Рим, Италия) ауыр металдарының тұздарымен өңделген.

**Нәтижесі.** Топтарды салыстырмалы талдау барысында ультрақұрылымдық өзгерістер линданның қолданбалы концентрациясынан тәуелділігін көрсетті. Бұрыс пішінді жасушалардың, цитоплазма фрагментациясының бастапқы белгілері және цитоплазманың май тамшыларымен көптеген митохондрийлердің толуы байқалды. Уландырғыш заттың жоғары концентрациясы қолданылған топтарда жасушалардың хроматин маргинализациясы, апоптозды денелердің және жеке органеллалар қалдықтарының пайда болуымен сипатталды.

**Қорытынды.** In vitro линданының әсері түйіршікті жасушаларға тәуелді уландырғыш әсерді көрсетті; түйіршікті жасушалардың ультрақұрылымдық өзгерістері қолданылған мөлшерге сәйкес туғызылғаны мәлім болды.

**Негізгі сөздер:** Арал теңізі, қоршаған орта, линдан, түйіршікті жасушалар

#### Библиографическая ссылка:

Балмагамбетова А. Д., Журабекова Г.А., Маккиарелли Г., Пальмерини М.Г., Ноттола С.А. Морфологическая характеристика гранулезных клеток яичников мышей при воздействии линдана // Наука и Здравоохранение. 2016. №2. С. 106-117.

Balmagambetova A.D., Zhurabekova G.A., Macchiarelli G., Palmerini M.G., Nottola S.A. Morphological characteristics of granulosa cells of mice ovarian under lindane exposure. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 2, pp. 106-117.

Балмагамбетова А.Д., Журабекова Г.А., Маккиарелли Г., Пальмерини М.Г., Ноттола С.А. Линданның әсерімен тышқандардың аналық бездерінің түйіршікті жасушаларының морфологиялық сипаттамасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №2. Б. 106-117.

#### Введение

Загрязняющие вещества, имея широкий диапазон влияния на здоровье человека, могут иметь различные неблагоприятные последствия, запуская целый ряд патологических реакции организма [28,5]. В

настоящее время развитие промышленности приводит к загрязнению окружающей среды различными отходами, химикатами, тяжелыми металлами. Для Казахстана экологической проблемой стала трагедия Аральского моря, которая привела к



экстремально-экологической, социально-экономической и санитарно-эпидемиологической ситуаций, с резким ухудшением состояния здоровья населения [1,2]. Данные литературы по изучению проблемы Арала показали, что в пылевых частицах со дна моря преобладают хлорорганические пестициды:

1. Дихлорфенилдихлорэтилен;
2. Гептахлор;
3. Гексахлорциклогексан;
4. Гексахлоран;
5. Альдрин;

Одним из агрессивных представителей из этого ряда хлорорганических пестицидов является гамма-гексахлорциклогексан или линдан [4,18,17].

Линдан (гамма-гексахлорциклогексан), и его изомеры являются хлорорганическими соединениями пестицидов, которые представляют собой коричневатый-белый кристаллический порошок с резким запахом. Линдан известен в качестве инсектицида в обработке древесины и деревянных конструкций, семян зерновых, плодовых и овощных культур, в приманках для борьбы с грызунами, а также для лечения чесотки (клещи) и вшей [3,26,25]. Линдан крайне опасен для человека и вреден для окружающей среды. Отравление линданом, как и другими поллютантами содержащимися в окружающей среде, происходит в основном пероральным путем, кожу, и путем вдыхания паров. Он быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, и начинает всесторонне распространяться по организму. Особенности их негативного воздействия на организм является то, что эти вещества могут накапливаться в организме длительное время и оказывать постепенный эффект или отражаться на здоровье потомства. На сегодняшний день известно большое количество экспериментальных и клинических исследований воздействия этого вещества на организм человека и экспериментальных животных [7,14,22,32,23]. По данным ряда авторов наиболее уязвимой к воздействию хлорсодержащих пестицидов является женская репродуктивная система.

**Целью** данного исследования явилась оценка ультраструктурных изменений

гранулезных клеток мышей под действием линдана в условиях *in vitro* эксперимента. Задачи для достижения цели определить прогностические критерии функциональной активности яичников в эксперименте на основе ультрамикроскопического исследования гранулезных клеток фолликулов, оценка ультрамикроскопического исследования методом трансмиссионной электронной микроскопии.

#### **Материал и методы исследования**

Данная экспериментальная работа проведена в лаборатории Центра микроскопии Департамента жизни, здоровья и наук об окружающей среде университета Л'Акуила, Италия; в период с мая по июль 2014 года на 80 мышках-самках, возраст 21-23 дня, весом 25-30гр. Животных содержали в соответствии с руководством по уходу и использованию лабораторных животных, все протоколы исследования были одобрены местным Комитетом по уходу за животными от 08.10.2013г. №4 (университета Л'Акуила, Италия).

Животные перед экспериментом содержались в условиях карантина, затем во время эксперимента содержались со свободным доступом к воде и пище, в условиях постоянной температуры (21-22 °С), с соблюдением светового режима 12/12 [10].

Выбор данного вида лабораторных животных основан на проведении экспериментальных исследований репродуктивной системы и обусловлен схожестью физиологии и генетики с человеческим организмом, в ускоренности процесса размножения, доступностью в приобретении [11].

Вначале эксперимента для стимуляции фолликулогенеза самкам вводили 5 ЕД сыворотки PMSG (Pregnant Mare Serum Gonadotropin) – сыворотка гонадотропина фолликулостимулирующего действия. Через 48 часов под легким эфирным наркозом проводили забой животных методом цервикальной дислокации [24].

Изъятия яичников проводилось путем вскрытия передней брюшной стенки, отыскивались маточные трубы на концах

которых в слое жировой клетчатки обнаруживались яичники, которые осторожно срезались. Изъятый орган под микроскопом тщательно очищали от жировой клетчатки. Органы промывались в растворе PBS - Phosphate buffered saline (фосфатный буфер – физиологический раствор с pH: 7-7.4) при 37 ° C, затем переносились в чашки для культивирования (1008, Becton Dickinson и Компания, Franklin Lakes, Нью-Джерси, США), содержащей сбор MEM hepes - Minimum Essential Medium Eagle Modification (Life Technologies Italia, Fil. Life Technologies Europe BV, Monza MB, Италия), высокой мощности буферизации. Путем прокалывания яичников извлекалось содержимое фолликулов преовуляторных или гранулезных клеток, и получали кучевые ооцит-клеточные комплексы [12]. Смесь перемещалась в капсулы 3001 (Becton Dickinson Company, и Franklin Lakes, NJ, США).

Концентрация линдана для *in vitro* исследований взаимствована Ханнелоре др., 1998, [9] в диапазоне от 7,5 до 100  $\mu\text{M}$  и использована в диапазоне от 1 до 100  $\mu\text{M}$ . Таким образом, определены 5 групп:

- 1) контроль (10)
- 2) Контроль с раствором (диметилсульфоксид, ДМСО) (10)
- 3) Линдан 1  $\mu\text{M}$  (20)
- 4) Линдан 10  $\mu\text{M}$  (20)
- 5) Линдан 100  $\mu\text{M}$  (20)

Этапы:

Для созревания клеток была использована среда DMEM - Dulbecco's Modified Eagle Medium (GE Healthcare, Little Chalfont, Buckinghamshire, Великобритания) 5% FBS, дополненная 2 mM L-глутамина и антибиотиками (пенициллин 100 mM и 100  $\mu\text{g}$  / ml стрептомицин) (Sigma Life Science, Spruce Street, St. Louis, MO, США). В контроле с раствором ДМСО использован в концентрации 0,01%. Линдан ( $\gamma$  - 1,2,3,4,5,6 - гексахлорциклогексан) (Sigma Life Science, Spruce Street, St. Louis, MO, USA 45548-250MG) разводили в диметилсульфоксиде (Sigma Life Science, Spruce Street, St. Louis, MO, США), чтобы получить концентрации описанные выше. Серии разведения готовились от исходного раствора ДМСО, для

получения конечной концентрации 1, 10 и 100  $\mu\text{M}$ , но таким образом, чтобы не превышать максимальную концентрацию ДМСО 0,1%.

Образцы помещались в термостат при 37 ° C и 5% CO<sub>2</sub> в течение 24 часов. После промывания в PBS, центрифугирования и фиксирования в 2.5% глутаральдегиде (SIC, Roma, Италия) в PBS.

Подготовка образцов для трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ).

ТЭМ: промывка в PBS, постфиксация с 1% тетраоксида осмия (Agar Scientific, Stansted, Великобритания) в PBS и с повторной промывкой в PBS. Гранулы помещены в 1% агар, который подвергся дегидратации в возрастающей серии спиртов (Carlo Erba реагенты, Milan, Италия).

Далее образцы фиксированы в пропиленоксиде в течение двадцати минут (BDH Italia, Milan, Италия), с последующим добавлением эпоксидной смолы (Electron Microscopy Sciences, 1560 Industry Road, Hatfield, PA, UK Великобритания). Ультратонкие срезы получены на ультрамикротоме Reichert-Jung Ultracut.

Ультратонкие срезы (60-80 нм) получены на ультрамикротоме и контрастированы солями тяжелых металлов: уранилацетатом и цитратом свинца (Sic Рим, Италия). Получены микрофотографии с Zeiss EM 10 и трансмиссионной электронной микроскопией Philips CM 100 (80 kV).

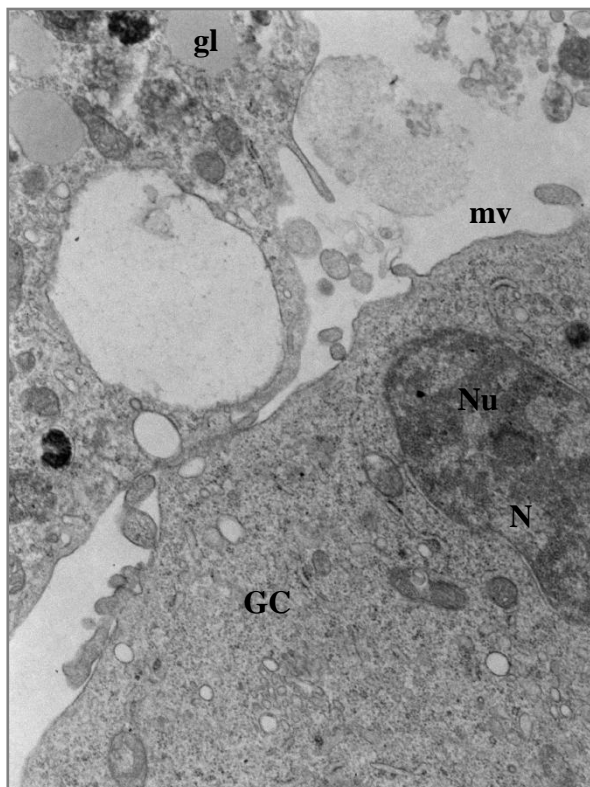
### Результаты исследования

**Группа 1 (контроль).** Трансмиссионная электронная микроскопия дает хорошую возможность оценить внутриклеточную организацию. Так хорошо визуализируется цитоплазма, включающая ядро, митохондрии, трубчатые элементы эндоплазматического ретикулума, комплекс Гольджи и липиды.

В ядре прослеживаются бороздчатые глубокие перегибы, ограниченные ядерной мембраной, заметен хроматин, равномерно распределенный в сгустках или утолщен. Митохондрии многочисленны, круглой или эллиптической формы, заметны их митохондриальные кристы и разделяющие их электронно-плотные двойные мембраны. Выявлены многочисленные трубчатые

электронегативные элементы гладкой эндоплазматической сети. Обнаружены нерегулярные контуры пузырьков Гольджи и капли жиров.

Мембрана плазмы и цитоплазмы представлена многочисленными микроворсинками, что указывает на интенсивную активность межклеточной коммуникации. В цитоплазме также содержатся электронегативные небольшие пузырьки и остатки клеток. Гранулезные клетки были идентифицированы в культуре в разной степени дегенерации, о чем свидетельствовали апоптозные тела и клеточные фрагменты. Даже среди очевидно здоровой популяции клеток, часто отмечались ультраструктурные морфологические признаки, указывающие на апоптоз - такие, как маргинализация ядра (на ранних стадиях апоптоза), везикулизацией плазматической мембраны ("блеббинг"), неорганизованных органелл, неповрежденной клеточной мембраной (рис 1).



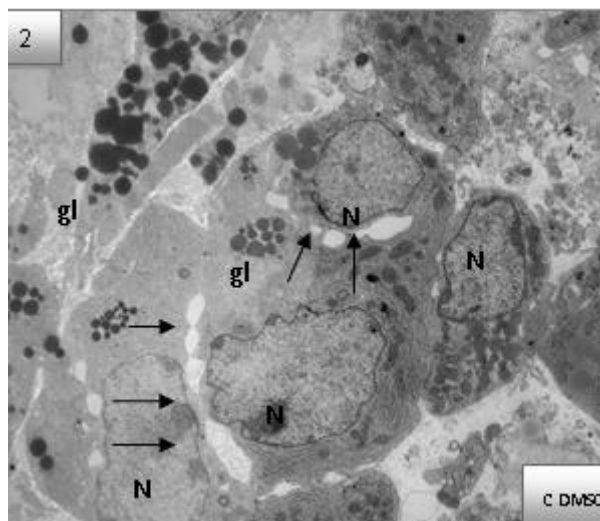
**Рисунок 1.** На снимке ТЭМ ультраструктура гранулезных клеток контрольной группы, GC: гранулезные клетки; N: ядро; Nu: ядрышко; GL: липидные капли, MV: микроворсинки.

**Группа 2.** Под действием диметилсульфоксида (ДМСО), раствора,

использованного для разведения линдана, популяция гранулезных клеток была представлена, здоровыми клетками - более или менее с четким округлым ядром и одним или несколько сильно окрашенными ядрышками – вперемешку с апоптозными клетками и многочисленными клеточными фрагментами. В отличие от контроля, некоторые клетки показали более интенсивный цвет, чем другие зоны.

На ТЭМ клетки, имеют неправильную форму, зачастую с инвагинацией ядерной мембраны. Некоторые клетки содержали большое количество жировых капель в частности митохондриях. В нескольких отмечалось частичное втягивание клеточных соединений, которые не постоянно проявлялись.

Было обнаружено явление клеточной дегенерации как раз характерной для этой группы, с инвагинацией ядерной и клеточной фрагментации, с наличием апоптозных тел и везикулизацией ядерной мембраны (рис 2).

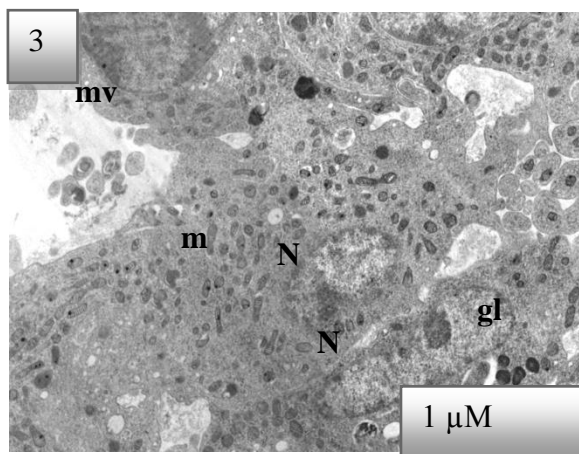


**Рисунок 2.** ТЭМ ультраструктура гранулезных клеток контроль ДМСО. Клетки с признаками втягивания межклеточных контактов (стрелки). N: ядро; GL: жировые капли.

**Группа 3.** Оценка ТЭМ выявила наличие клеток неправильной формы, оснащенных большими яйцевидной формы ядрышками, содержащих хроматин, сгруппированных в центре или склонных к приближению ядерной мемbrane.

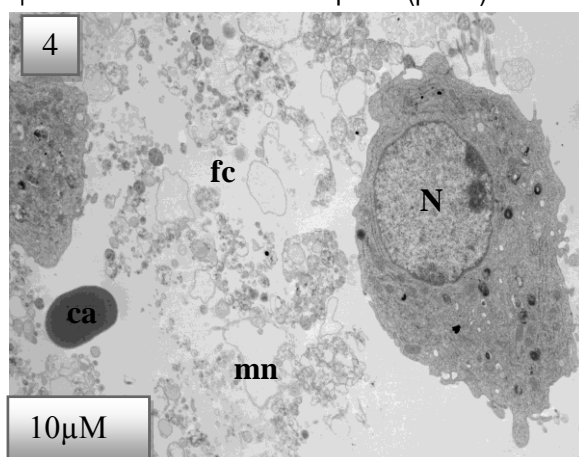
На некоторых участках были обнаружены начальные признаки фрагментации

цитоплазмы. Цитоплазма была заполнена множеством митохондрий и жировыми каплями (рис 3).



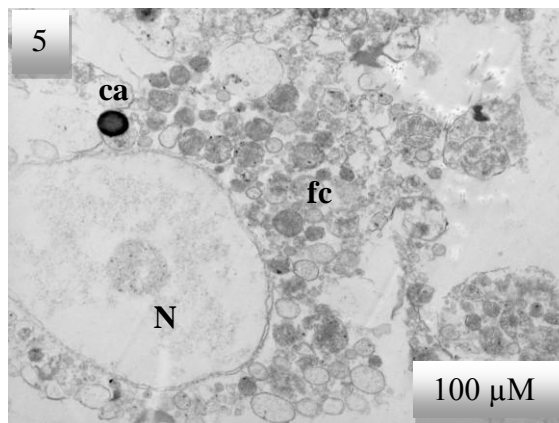
**Рисунок 3.** ТЭМ ультраструктура гранулезных клеток линдан 1  $\mu\text{M}$ . Неправильной формы клетки, с признаками фрагментации клетки (звездочки). MV: микроворсинки; N: ядро; m: митохондрии; GL: жировые капли.

**Группа 4.** В данной группе культивированные клетки при дозе 10  $\mu\text{M}$  характеризовались изменением в ядре, слегка неправильной формы и наличием бледных апоптозных тел разной величины. Ультраструктурный анализ показал структуру явной дегенерации клеток, как показано клетки с маргинализацией хроматина, апоптозными телами и остатками единичных органелл или фрагментами цитоплазматической мембраны (рис 4).



**Рисунок 4.** ТЭМ ультраструктура гранулезных клеток при дозе 10  $\mu\text{M}$  линдан. Дегенерация клеток с утолщением хроматина под ядерной мембраной, с фрагментами цитоплазмы по близости и апоптозное тело (ca), N: ядро; fc: фрагменты клетки, mn: ядерная мембрана

**Группа 5.** С помощью ТЭМ были подтверждены результаты научных наблюдений: почти все клетки подверглись апоптозу, о чем свидетельствовало обнаружение многочисленных фрагментов цитоплазмы или мембраносвязанных органелл, апоптозных тел, фрагментов ядер и ядерных мембран (рис 5).



**Рисунок 5.** ТЭМ ультраструктура гранулезных клеток 100  $\mu\text{M}$  линдан, клеточная дегенерация разной степени. ca: апоптозные тела; N: фрагмент ядра fc: фрагменты клетки.

**Обсуждение результатов исследования**  
Анализ литературы показал, что длительное воздействие хлорсодержащих соединений выявило их кумулятивную способность в отношении репродуктивных органов экспериментальных животных [20], т.е. агрессивность токсикантов зависит не только от дозы, но и строго коррелирует с кратностью и длительностью воздействия. Выбор концентраций линдана был определен по данным литературы, диапазона от 1 до 100  $\mu\text{M}$  линдана, поскольку при дозе близкой к 100  $\mu\text{M}$  наблюдалась высокая частота гибели клеток путем апоптоза, о чем свидетельствуют различные *in vitro* исследования [9]. Было также отмечено, что нормальная *in vitro* архитектура фолликула была изменена при дозе линдана 15 ммоль. Этот эффект был обусловлен отсутствием развития нормальных межклеточных соединений (щелевых контактов) из-за отсутствия экспрессии гена коннексина 43 [6]. Изучение воздействия непосредственно на клетку в условиях *in vitro* дает более детальную морфологическую картину понимания прямого, однократного

воздействия соединения. Так по результатам нашего исследования отмечена прямая зависимость степени структурных клеточных изменений от дозы линдана, чем выше концентрация, тем отчетливее проявляется деструкция органелл, апоптотические изменения. Исследования, проведенные С. Campagna, M. Sirard [13] по исследованию воздействия органохлоридной микстуры содержащей в своем составе более 10 сложных органических компонентов на созревание, оплодотворение и развитие эмбриона показало, что также имеется строгая дозозависимость проявления клеточных повреждений. Так ими обнаружено, что в изучаемых группах качество расширения (распространения на стекле) кучевого облака клеток коррелировало от дозы, примененной в группе [15]. Полученные результаты схожи с полученными нами результатами, выявлено линейное возрастание уровня апоптоза клеток, т.е. чем выше концентрация, тем выраженные структурные изменения. Однако преимуществом нашего исследования в сравнении с полученными результатами С. Campagna, M. Sirard [13] является возможность избирательного изучения хлорсодержащего пестицида, что дает наиболее точную картину токсичности Линдана в различных концентрациях.

M. Scascitelli, F. Pacchierotti [27] исследовали репродуктивную токсичность линдана на самках в условиях *in vivo*, а в точности токсичность на развивающиеся ооциты до оплодотворения и кратковременную эмбриотоксичность на ранних стадиях деления клеток. Данное исследование подтверждает наши результаты, при воздействии линдана возникли необратимые повреждения в виде лизиса, фрагментации клеточных структур. Данное исследование наиболее расширило представление о токсичности пестицида и представило также дальнейший возможный механизм линдан-индуцированного эмбриотоксического эффекта.

По данным ряда исследований, токсичность связана с возможными изменениями на уровне рецепторов гормонов, в частности, на рецептор эстрогена

[21]. Некоторые исследования показывают, что токсический эффект, может быть вызван торможением клеточных стыков [16], и индукционными механизмами запрограммированной клеточной гибели или апоптоза [31]. Линдан и другие хлорорганические соединения могут действовать как антагонисты на рецепторы эстрогена, таким образом, действуя как эндокринные модуляторы или "эндокринные разрушители" во время созревания органов женской репродуктивной системы [19]. Кроме того, воздействие высоких доз токсического агента (40-100  $\mu\text{M}$ ) вызывают проапоптотические факторы, активирующие запрограммированную гибель гранулезных клеток [29]. Это подтверждается с данными нашего исследования, полученными при высокой концентраций линдана (100  $\mu\text{M}$ ). Ультраструктурный анализ показал наличие явления апоптоза, а также зависимость между концентрацией токсичного агента и гибелью клеток [30].

#### **Заключение**

Воздействие линдана *in vitro* показало дозозависимое токсическое действие на гранулезные клетки. Возникшие ультраструктурные изменения гранулезных клеток строго коррелировали от применяемой дозы, что привело при низкой дозе линдана 1  $\mu\text{M}$  к появлению клеток неправильной формы, обнаружению начальных признаков фрагментации, а при высокой дозе линдана 100  $\mu\text{M}$  к выраженным проявлениям апоптоза в клетках. Только исходя из полученных результатов, на основании воздействия в моно и малых концентрациях, можно прогнозировать последствия, которые могут возникнуть при хроническом и «микс» воздействии химических соединений региона на репродуктивную систему женщины, неизбежны наиболее выраженные морфологические изменения органов, приводящие к снижению функциональной способности.

*Исследование проводилось в рамках программно-целевого НТП «Разработка новых технологий охраны здоровья детей и репродуктивного здоровья, фрагмент 1.3*

«Медико-биологический мониторинг, профрисков репродуктивного здоровья мужчин и женщин, работающих с вредными факторами, с последующим расчетом рисков для репродуктивного здоровья работников вредных и опасных производств и здоровья их потомства».

#### **Вклад авторов:**

Балмагамбетова А.Д. – подготовка материалов к публикации, практическое проведение всех этапов данного эксперимента;

Журабекова Г.А., Пальмерини Мария Грация – практическое проведение всех этапов данного эксперимента, статистическая обработка;

Маккиарелли Гуидо, Ноттола Стефания Анарита – научное руководство по написанию статьи.

#### **Литература:**

1. Аладин Н. В., Плотников И. С. Современная фауна остаточных водоемов, образовавшихся на месте бывшего Аральского моря // Труды Зоологического института РАН. 2008. №1/2. С. 145-154.

2. Бурнакова Е. Приаралье: экологический кризис – социально-экономический кризис - миграция - угрозы политической стабильности? // Вестник Евразии. 2002. №3. С.150-173.

3. Калмакова Ж. А. Влияние внешней среды в зоне экологической катастрофы на формирование здоровья населения // Медицина. 2013. №4. С. 65-67.

4. Семенов О. Е. и соавт. Ветровой вынос и песчано-солевые выпадения с осушенной части дна Аральского моря // Аридные экосистемы. 2006. Том 12. №29. С.47-58.

5. Подзноева З. Л. Влияние техногенных и природных факторов на организм человека // Экология промышленного производства. 2010. №5. С.31-35.

6. Ackert C. L., Gittens J. E., O'Brien M. J., Eppig J. J., Kidder G. M. Intercellular communication via connexin 43 gap junctions is required for ovarian folliculogenesis in the mouse // Dev Biol. 2001. 233. P. 258-270.

7. Akhilesh K. C. et al. Engineering bacteria for bioremediation of persistent organochlorine pesticide lindane (gamma-hexachlorocyclohexane) // Bioresource Technology. 2013. 149. P. 439–445.

8. Alm H., Tiemann U., Torner H. Influence of organochlorine pesticides on development of mouse embryos in vitro // Reproductive Toxicology. 1996. 10. P. 321-326.

9. Alm H., Torner H., Tiemann U., Kanitz W. Influence of organochlorine pesticides on maturation and postfertilization development of bovine oocytes in vitro // Reproductive Toxicology. 1998. 12. P. 559-563.

10. Cecconi S., Rossi G., Cotichio G., Macchiarelli G., Borini A., Canipari R. Influence of thyroid hormone on mouse preantral follicle development in vitro // Fertil Steril. 2004. 81. P. 919–24.

11. Cecconi S., Rossi G. Mouse antral oocytes regulate preantral granulosa cell ability to stimulate oocyte growth in vitro // Developmental Biology. 2001. 233. P. 186–191.

12. Cecconi S. et al. Akt expression in mouse oocytes matured in vivo and in vitro // Reproductive BioMedicine Online. 2010. 20. P. 35–41.

13. Campagna C., Sirard M. A., Ayotte P., Bailey J. L. Impaired maturation, fertilization, and embryonic development of porcine oocytes following exposure to an environmentally relevant organo- chlorine mixture // Biol Reprod. 2001. 65. P. 554–560.

14. Devendra K. B., Mehajbeen B. Modulation of tricarboxylic acid cycle dehydrogenases during hepatocarcinogenesis induced by hexachlorocyclohexane in mice // Experimental and Toxicologic Pathology. 2009. 61. P. 325–332.

15. Foster W., Chan S., Platt L., Hughes C. Detection of endocrine disrupting chemicals in samples of second trimester human amniotic fluid // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000. 85. P. 2954-2955.

16. Ke F-C., Fang S-H., Lee M-T., Sheu S-Y., Lai S-Y., Chen Y. J., Huang F-L., Wang P. S., Stocco D. M., Hwang J-J. Lindane, a gap junction blocker, suppresses FSH and transforming growth factor  $\beta$ 1-induced connexin43 gap junction formation and steroidogenesis in rat granulosa cells // J.

Endocrinol. 2005. 184. P. 555–566.

17. Kuni O., Hashizume M., Chiba M., Sasaki S., Shimoda T., Caypil W., Dauletbaev D. Respiratory Symptoms and Pulmonary Function among School-Age Children in the Aral Sea Region // Archives of Environmental Health. November 2003. 11. Vol. 58.

18. Jensen S., Mazhitova Z., Zetterstrom R. Environmental pollution and child health in the Aral Sea region in Kazakhstan // Sci Total Environ. 1997. 206. P. 187-93.

19. Li R., Mather J. P. Lindane, an inhibitor of gap junction formation, abolishes oocyte directed follicle organizing activity in vitro // Endocrinology. 1997. 138. P. 4477-4480.

20. Lindenau A., Fisher B., Seiler P., Beier H. M. Effects of persistent chlorinated hydrocarbons on reproductive tissues in female rabbits // Hum.Reprod. 1994. 9. P. 772-80.

21. Maranghi F., Rescia M., Macri C., Di Consiglio E., De Angelis G., Testai E. et al. Lindane may modulate the female reproductive development through the interaction with ER-beta: an in vivo-in vitro approach // Chem Biol Interact. 2007. 169. P. 1–14.

22. Milagrosa O. et al. Lindane toxicity on early life stages of gilthead seabream (*Sparus aurata*) with a note on its histopathological manifestations // Environmental Toxicology and Pharmacology. 2008. 25. P. 94–102.

23. Rasier G. et al. Female sexual maturation and reproduction after prepubertal exposure to estrogens and endocrine disrupting chemicals: A review of rodent and human data // Molecular and Cellular Endocrinology. 2006. 254–255. P. 187–201.

24. Rossi G., Buccione R., Baldassarre M., Macchiarelli G., Palmerini M. G., Cecconi S. Mancozeb exposure in vivo impairs mouse oocyte fertiliz- ability // Reprod Toxicol. 2005.

25. Padma V. V. et al. Protective effect of gallic acid against lindane induced toxicity in experimental rats // Food and Chemical Toxicology. 2011. 49. P. 991–998.

26. Report on Carcinogens, Thirteenth Edition National Toxicology Program, Department of Health and Human Services For Table of Contents, see home page: <http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc13>.

27. Scascitelli M., Pacchierotti F. Effects of lindane on oocyte maturation and

preimplantation embryonic development in the mouse // Reproductive Toxicology. 2003. 17. P. 299–303.

28. Stephen A. S. Noise Effects on Health in the Context of Air Pollution Exposure // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2015. 12. P. 12735-12760.

29. Tiemann U., Pohland R. Inhibitory effects of organochlorine pesticides on intercellular transfer of Lucifer Yellow in cultured bovine oviductal cells // Reprod Toxicol. 1999. 13. P. 123–130.

30. Tiemann U., Pohland R., Kuchenmeister U., Viergutz T. Influence of organochlorine pesticides on transmembrane potential, oxidative activity, and ATP-induced calcium release in cultured bovine oviductal cells // Reprod Toxicol. 1998.12. P. 551–557.

31. Usman M. et al. Chemical oxidation of hexachlorocyclohexanes (HCHs) in contaminated soils // Science of the Total Environment. 2014. 476–477. 434–439.

32. Zucchini N., de Sousa G., Bailly-Maitre B., Gugenheim J., Bars R., Lemaire G., Rahmani R., Regulation of Bcl-2 and Bcl-xL anti-apoptotic protein expression by nuclear receptor PXR in primary cultures of human and rat hepatocytes // Biochim. Biophys. 2005. 1745. P.48 -58.

#### References:

1. Aladin N. V., Plotnikov I. S. Sovremennaya fauna ostatochnykh vodoemov, obrazovavshikhsya na meste byvshego Aral'skogo moray [The modern fauna of residual waters, formed on the site of the former Aral Sea]. *Trudy Zoologicheskogo instituta RAN* [Proceedings of the Zoological Institute of Russian Academy of Sciences]. 2008, №1/2, pp. 145-154. [in Russian]

2. Burnakova E., Priaral'e: ekologicheskiy krizis - sotsial'no"ekonomicheskiy krizis - migratsiya - ugrozy politicheskoy stabil'nosti? [Aral region: the environmental crisis - social "economic crisis - migration - a threat to political stability?]. *Vestnik Evrazii* [Herald of Eurasia]. 2002, №3, pp. 150-173. [in Russian]

3. Kalmakova Zh. A. Vliyanie vneshney sredy v zone ekologicheskoy katastrofy na formirovanie zdorov'ya naseleniya [The impact of the environment in the zone of ecological

disaster on the formation of health]. *Meditsina* [Medicine]. 2013, № 4, pp. 65-67.

4. Semenov O. E. i soavt. Vetrovoy vynos i peschano-solevye vypadeniya s osushennoy chasti dna Aral'skogo moray [Wind deflation and sand and salt deposition from the drained part of the Aral sea bottom]. *Aridnye ekosistemy* [Arid Ecosystems]. 2006, Tom12, №29, pp. 47-58. [in Russian]

5. Podznoeva Z. L. Vliyanie tekhnogennykh i prirodnykh faktorov na organizm cheloveka [Influence of anthropogenic and natural factors on the human body]. *Ekologiya promyshlennogo proizvodstva* [Ecology of industrial production]. 2010, №5, pp. 31-35.

6. Ackert C. L., Gittens J. E., O'Brien M. J., Eppig J. J. and Kidder G. M. (2001) Intercellular communication via connexin43 gap junctions is required for ovarian folliculogenesis in the mouse. *Dev Biol.* 2001, 233, pp. 258-270.

7. Akhilesh K. C. et al. Engineering bacteria for bioremediation of persistent organochlorine pesticide lindane (gamma-hexachlorocyclohexane). *Bioresource Technology.* 2013, 149, pp. 439-445.

8. Alm H., Tiemann U., Torner H. Influence of organochlorine pesticides on development of mouse embryos in vitro. *Reproductive Toxicology.* 1996, 10, pp. 321-326.

9. Alm H., Torner H., Tiemann U., Kanitz W. Influence of organochlorine pesticides on maturation and postfertilization development of bovine oocytes in vitro. *Reproductive Toxicology.* 1998, 12, pp. 559-563.

10. Cecconi S., Rossi G., Coticchio G., Macchiarelli G., Borini A., Canipari R. Influence of thyroid hormone on mouse preantral follicle development in vitro. *Fertil Steril.* 2004, 81, pp. 919-24.

11. Cecconi S., Rossi G. Mouse antral oocytes regulate preantral granulosa cell ability to stimulate oocyte growth in vitro. *Developmental Biology.* 2001, 233, pp. 186 - 191.

12. Cecconi S. et al. Akt expression in mouse oocytes matured in vivo and in vitro. *Reproductive BioMedicine Online.* 2010, 20, pp. 35-41.

13. Campagna C., Sirard M. A., Ayotte P., Bailey J. L. Impaired maturation, fertilization,

and embryonic development of porcine oocytes following exposure to an environmentally relevant organo-chlorine mixture. *Biol Reprod.* 2001, 65, pp. 554-560.

14. Devendra K. B., Mehajbeen B. Modulation of tricarboxylic acid cycle dehydrogenases during hepatocarcinogenesis induced by hexachlorocyclohexane in mice. *Experimental and Toxicologic Pathology.* 2009, 61, pp. 325-332.

15. Foster W., Chan S., Platt L., Hughes C. Detection of endocrine disrupting chemicals in samples of second trimester human amniotic fluid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2000, 85, pp. 2954-2955.

16. Ke F-C., Fang S-H., Lee M-T., Sheu S-Y., Lai S-Y., Chen Y. J., Huang F-L., Wang P. S., Stocco D. M., Hwang J-J. Lindane, a gap junction blocker, suppresses FSH and transforming growth factor  $\beta$ 1-induced connexin43 gap junction formation and steroidogenesis in rat granulosa cells. *J. Endocrinol.* 2005, 184, pp. 555-566.

17. Kuni O., Hashizume M., Chiba M., Sasaki S., Shimoda T., Caypil W., Dauletbaev D. Respiratory Symptoms and Pulmonary Function among School-Age Children in the Aral Sea Region. *Archives of Environmental Health.* November, 2003, 11, Vol. 58.

18. Jensen S., Mazhitova Z., Zetterstrom R. Environmental pollution and child health in the Aral Sea region in Kazakhstan. *Sci Total Environ.* 1997, 206, pp. 187-93.

19. Li R., Mather J. P. Lindane, an inhibitor of gap junction formation, abolishes oocyte directed follicle organizing activity in vitro. *Endocrinology.* 1997, 138, pp. 4477-4480.

20. Lindenau A., Fisher B., Seiler P., Beier H. M. Effects of persistent chlorinated hydrocarbons on reproductive tissues in female rabbits. *Hum.Reprod.* 1994, 9, pp. 772-80.

21. Maranghi F., Rescia M., Macri C., Di Consiglio E., De Angelis G., Testai E., et al. Lindane may modulate the female reproductive development through the interaction with ER-beta: an in vivo-in vitro approach. *Chem. Biol. Interact.* 2007, 169, pp. 1-14.

22. Milagrosa O. et al. Lindane toxicity on early life stages of gilthead seabream (*Sparus aurata*) with a note on its histopathological



manifestations. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2008, 25, pp. 94–102.

23. Rasier G. et al. Female sexual maturation and reproduction after prepubertal exposure to estrogens and endocrine disrupting chemicals: A review of rodent and human data. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2006, 254–255, pp. 187–201.

24. Rossi G., Buccione R., Baldassarre M., Macchiarelli G., Palmerini M. G., Cecconi S. Mancozeb exposure in vivo impairs mouse oocyte fertiliz- ability. *Reprod Toxicol*. 2005.

25. Padma V. V. et al. Protective effect of gallic acid against lindane induced toxicity in experimental rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2011, 49, pp. 991–998.

26. Report on Carcinogens, Thirteenth Edition National Toxicology Program, Department of Health and Human Services For Table of Contents, see home page: <http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc13>.

27. Scascitelli M., Pacchierotti F. Effects of lindane on oocyte maturation and preimplantation embryonic development in the mouse. *Reproductive Toxicology*. 2003, 17, pp. 299–303.

28. Stephen A. S. Noise Effects on Health in the Context of Air Pollution Exposure. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2015, 12, pp. 12735–12760.

29. Tiemann U., Pohland R. Inhibitory effects of organochlorine pesticides on intercellular transfer of Lucifer Yellow in cultured bovine oviductal cells. *Reprod Toxicol*. 1999, 13, pp. 123–130.

30. Tiemann U., Pohland R., Kuchenmeister U., Viergutz T. Influence of organochlorine pesticides on transmembrane potential, oxidative activity, and ATP-induced calcium release in cultured bovine oviductal cells. *Reprod Toxicol*. 1998, 12, pp. 551–557.

31. Usman M. et al. Chemical oxidation of hexachlorocyclohexanes (HCHs) in contaminated soils. *Science of the Total Environment*. 2014, 476–477, pp. 434–439.

32. Zucchini N., de Sousa G., Bailly-Maitre B., Gugenheim J., Bars R., Lemaire G., Rahmani R. Regulation of Bcl-2 and Bcl-xL anti-apoptotic protein expression by nuclear receptor PXR in primary cultures of human and rat hepatocytes. *Biochim. Biophys*. 2005, 1745, pp. 48–58.

#### Контактная информация:

**Балмагамбетова Ару Дюсеновна** – Кафедра нормальной и топографической анатомии, Центр микроскопии, Кафедра жизни, здоровья и наук об окружающей среде Западно-Казахстанского Государственного медицинского университета имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** 030019, Республика Казахстан, г. Актобе, ул. Маресьева 68,

**E-mail:** aru.b.84@mail

**Телефон:** 87012337481, 87132547683

Получена: 3 марта 2016 / Принята: 11 апреля 2016 / Опубликовано online: 6 мая 2016

УДК 616.351-006-611.018.74-612.117-08

## **ОПЫТ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ**

**Лаура А. Пак,** <http://orcid.org/0000-0002-5249-3359>

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

### **Резюме**

Совершенствование консервативного лечения рака прямой кишки как одной из наиболее распространенных и опасных форм злокачественных новообразований, является важным направлением в современной онкологии.

**Цель исследования** – определение возможностей коррекции эндотелиальной дисфункции у больных раком прямой кишки и оценка ее влияния на состояние системы гемостаза и риск тромботических осложнений.

**Материалы и методы.** Обследованы 86 больных раком прямой кишки, в том числе 45 мужчин (52,3%), 41 женщина (47,7%) в возрасте от 45 до 70 лет (средний возраст  $62,3 \pm 1,8$  года). Определяли показатели сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза: агрегация тромбоцитов; содержание в крови фактора фон Виллебранда (ФВ); для эндотелиальной функции: содержание циркулирующих эндотелиоцитов, метаболитов NO в крови; эндотелийзависимая вазодилатация.

**Результаты исследования.** Исследование показателей сосудистого эндотелия выявило наличие статистически значимого превышения содержания циркулирующих эндотелиоцитов, метаболитов NO в крови. Наблюдалось также значимое снижение показателей эндотелийзависимой вазодилатации. Степень нарушений зависела от клинической стадии. Эндотелиальная дисфункция сопровождалась нарушениями со стороны сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза. Последние выражались повышенной агрегацией тромбоцитов, снижением дезагрегации и превышением содержания фактора фон Виллебранда в крови. Гемостазиологические и эндотелиальные нарушения оказывали влияние на риск тромботических осложнений. Применение в составе лечения препарата из группы статинов способствовало коррекции нарушений эндотелия и гемостаза. В целом у всех обследованных больных частота тромбозов составила 36,0%. Имелись статистически значимые различия между подгруппами, выделенными в зависимости от применения статинов. Они составили 45,2%,  $p=0,035$ . При проведении коррекции развитие тромботических осложнений оказывалось более поздним.

**Выводы.** У больных раком прямой кишки наблюдается выраженная дисфункция сосудистого эндотелия. Применение препарата из группы статинов обеспечивает динамику к ее коррекции, что способствует уменьшению частоты и увеличению сроков развития тромботических осложнений.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки; лучевая терапия; эндотелиальная дисфункция; статины.

## Summary

**THE EXPERIENCE OF CORRECTION OF VASCULAR  
ENDOTHELIAL FUNCTION AND HEMOSTASIS IN PATIENTS  
WITH RECTAL CANCER**

**Laura A. Pak**, <http://orcid.org/0000-0002-5249-3359>

**Semey State Medical University,  
Department of Oncology and Visual Diagnostics, Semey, Kazakhstan**

A valuable trend in modern oncology it is improving the conservative treatment of rectal cancer, as one of the most common and dangerous form of malignancies

**The purpose of the research** – identifying of opportunities for correction of endothelial dysfunction in patients with rectal cancer and assessment of its impact on the state of the hemostatic system and the risk of thrombotic complications.

**Materials and methods.** The study included 86 patients with rectal cancer, including 45 men (52.3%), 41 women (47.7%) aged 45 to 70 years (mean age  $62,3 \pm 1,8$  years). The indices of vascular-platelet hemostasis systems: platelet aggregation; content of von Willebrand factor; for endothelial function: the content of circulating endothelial cells, NO metabolites in the blood; endothelium-dependent vasodilation.

**Results of the research.** Investigated indicators of vascular endothelium revealed a statistically significant excess of circulating endothelial cells, NO metabolites in the blood. There was also a significant decline in endothelium-dependent vasodilation. The degree of disorders depended on the clinical stage. Endothelial dysfunction was accompanied by disorders of the vascular-platelet hemostasis. Recent expressed in increased platelet aggregation, disaggregation and decrease excess content of von Willebrand factor in the blood. Hemostatic and endothelial disorders influenced on the risk of thrombotic complications. Using, as part of the treatment, the drug from the statin group contributed to the correction of endothelial disorders and hemostasis. In general, in all patients the frequency of thrombosis was 36.0%. There were statistically significant differences between the groups allocated depending on the use of statins. They amounted for 45.2%,  $p = 0.035$ . Development of thrombotic complications, during the correction, proved later.

**Conclusions.** There is a pronounced dysfunction of the vascular endothelium in patients with rectal cancer. The using of the drug from the statin group provides dynamics to its correction, which helps to reduce the frequency and increase in terms of the development of thrombotic complications.

**Keywords:** rectal cancer; radiation therapy; endothelial dysfunction; statins.

## Түйіндеме

**ТІК ІШЕКТІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ БАР НАУҚАСТАРДА ТАМЫР  
ЭНДОТЕЛИ ҚЫЗМЕТІ МЕН ГЕМОСТАЗ ЖҮЙЕСІНІҢ  
БҰЗЫЛЫСТАРЫН КОРРЕКЦИЯЛАУ ТӘЖІРИБЕСІ**

**Лаура А. Пак**, <http://orcid.org/0000-0002-5249-3359>

**Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті, Онкология және  
визуальді диагностика кафедрасы, Семей қаласы, Қазақстан Республикасы**

Қатерлі ісіктердің қауіпті және кең таралған түрлерінің бірі болып табылатын тік ішектің қатерлі ісігін консервативті емдеуді жетілдіру, заманауи онкологияның маңызды бағыты болып табылады.

**Зерттеу мақсаты** - тік ішектің қатерлі ісігі бар науқастарда эндотелиальді дисфункцияны түзету мүмкіндіктерін анықтау және оның гемостаз жүйесі мен тромбтық асқынулар дамудағы әсерін бағалау.

**Материалдар және әдістер.** Тік ішектің қатерлі ісігімен 86 науқас тексерілді, оның ішінде 45 тен 70 жас аралығындағы (орташа жас  $62,3 \pm 1,8$ ) 45 ер адам (52,3%), 41 әйел (47,7%). Гемостаз жүйесінің тамырлық-тромбоцитарлық түйінінің көрсеткіштерін анықтады: тромбоциттердің агрегациясы; қандағы фон Виллебранд факторын (ВФ); эндотелиальді қызмет үшін: айналымдағы эндотелиоциттерді, қандағы NO метаболиттерін; эндотелий тәуелді вазодилатацияны.

**Зерттеу нәтижелері.** Тамырлық эндотелий көрсеткіштерін зерттеу айналымдағы эндотелиоциттер, қандағы NO метаболиттер деңгейінің статикалық айқын жоғарлағанын көрсетті. Сонымен қатар эндотелий тәуелді вазодилатацияның айқын төмендеуі байқалды. Бұзылыстар дәрежесі клиникалық кезеңіне байланысты болды. Эндотелиальді дисфункция гемостаз жүйесінің тамырлық-тромбоцитарлық түйіні жағынан бұзылыстармен бірге жүрді. Соңғылары қанда тромбоциттердің жоғарлаған агрегациясымен, дезагрегацияның төмендеуімен және фон Виллебранд факторының жоғарлауымен көрінді. Гемостазиологиялық және эндотелиальді бұзылыстар тромбтық асқынулар дамуына әсер етеді. Статиндер тобындағы препараттарды емдеу құрамында қолдану эндотелиальді және гемостаз бұзылыстарының бұзылыстарын түзетуге әсер етті. Жалпы барлық зерттелген науқастарда тромбоз жиілігі 36,0% құрады. Статиндерді қолдануға байланысты белгіленген топтар арасында айқын статикалық айырмашылықтар болды. Олар 45,2%,  $p=0,035$  құрады. Коррекция жүргізген кезде тромбтық асқынулар дамуы кеш көрініс берді.

**Қорытынды:** Тік ішектің қатерлі ісігі бар науқастарда тамырлық эндотелидің айқын дисфункциясы байқалады. Статиндер тобындағы препараттарды қолдану коррекцияға деген қарқынды қамтамасыз етіп, тромбтық асқынулар даму уақытын ұзартады және жиілігінің азаюына әсер етеді.

**Негізгі сөздер:** тік ішек қатерлі ісігі; сәулелі терапия; эндотелиальді дисфункция; статиндер.

#### Библиографическая ссылка:

Пак Л.А. Опыт коррекции нарушений функции сосудистого эндотелия и системы гемостаза у больных раком прямой кишки // Наука и Здоровоохранение. 2016. №2. С. 118-128.

Pak L.A. The experience of correction of vascular endothelial function and hemostasis in patients with rectal cancer. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 2, pp. 118-128.

Пак Л.А. Тік ішектің қатерлі ісігі бар науқастарда тамыр эндотелиі қызметі мен гемостаз жүйесінің бұзылыстарын коррекциялау тәжірибесі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №2. Б. 118-128.

**Введение.** Рак прямой кишки – одна из наиболее существенных проблем в современной онкологии. Несмотря на то, что по распространенности он находится на 6-7 месте среди всех локализаций злокачественных новообразований, по числу летальных исходов в развитых странах занимает одно из первых мест [5,8]. Достаточно часто это новообразование выявляется лишь на поздних стадиях, когда радикальное лечение невозможно или сопряжено с чрезмерно высоким риском. Выживаемость таких больных очень невысока [17].

Совершенствование консервативного лечения, таким образом, оказывается одним из ведущих направлений решения данной проблемы.

Определение подходов, способствующих улучшению результатов лучевой терапии и снижению частоты осложнений, может быть полезным для улучшения продолжительности и качества жизни [10].

**Цель исследования** – определение возможностей коррекции эндотелиальной дисфункции у больных раком прямой кишки и оценка ее влияния на состояние системы гемостаза и риск тромботических осложнений.

### Материалы и методы исследования

Обследованы 86 больных раком прямой кишки, в том числе 45 мужчин (52,3%), 41 женщина (47,7%) в возрасте от 45 до 70 лет (средний возраст  $62,3 \pm 1,8$  года).

При включении больных в исследование использованы следующие критерии: наличие верифицированного диагноза рака прямой кишки (III или IV клинической стадии); возраст от 45 до 70 лет; проведение лучевой терапии; наличие информированного согласия на участие в исследовании и анонимное использование полученных данных в публикуемых и представляемых иным способом материалах.

Критерии исключения: тяжелые формы сердечно-сосудистых заболеваний (декомпенсированные пороки сердца, острые формы ИБС и стенокардия напряжения IV ФК, неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия, персистирующая форма мерцательной аритмии, сердечная недостаточность III-IV ФК); системные васкулиты (СКВ, РА, ССД); прочие тяжелые соматические заболевания, сопровождающиеся высоким риском тромбозов; проведение оперативного лечения или химиолучевой терапии; отказ больного от участия в исследовании на любом этапе, предшествующем завершению обработки материалов.

Лучевая терапия проводилась по стандартной методике, в виде самостоятельного метода лечения (паллиативный режим). После R- стимуляции на аппарате «Terasix», осуществлялся дистанционный курс гамматерапии на аппарате «Teragam». Первичную опухоль и регионарное метастазирование облучали в конвенциональном (стандартном) режиме облучения. РИО – 100, ритм 5, РОД 2,0 Гр, 5 фракций в неделю до СОД 60-70 Гр, непрерывным или расщепленным курсом.

В зависимости от проведенного дополнительного метода лечения больные были распределены на две группы:

1. Использования в периоде после лучевой терапии с целью коррекции эндотелиальной дисфункции препарата симвастатин (антигиперхолестеринемическое средство – ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы), обладающий

плейотропным нормализующим действием на состояние сосудистого эндотелия [4]. В группу включены 40 пациентов, в том числе 21 с III клин. стадией рака прямой кишки и 19 – с IV клин. стадией.

2. Группа сравнения – 46 пациентов, в т.ч. 26 – с III клин. стадией и 20 – с IV клин. стадией.

Методы исследования эндотелиальной функции: содержание слущенных (циркулирующих) эндотелиоцитов в периферической крови [11]; содержание метаболитов NO (мет. NO) в крови [15]; определение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) [6].

Использованы следующие методы исследования показателей сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза: определение агрегации тромбоцитов по З.С. Баркаган (определяемые параметры: индекс спонтанной агрегации (ИАТ); суммарный индекс агрегации (СИАТ) и индекс спонтанной дезагрегации (ИДТ) тромбоцитов); определение содержания в крови фактора фон Виллебранда (ФВ). Исследованы также функции плазменно-коагуляционного гемостаза – определяли протромбиновый индекс (ПИ), содержание ранних продуктов деградации фибрина (РПДФ). Для оценки контроля свертывающей системы крови проводили определение активности антитромбина-III [2].

Статистический анализ проведен путем определения статистической значимости различий по Стьюденту (ограничения: равенство дисперсий – метод Колмогорова-Смирнова; проверка нормальности распределения – метод Фишера), при невозможности использования параметрического метода – анализ статистической значимости по Манну-Уитни, анализ дискретных рядов – по одностороннему точному критерию Фишера [1]. Граничным показателем статистической значимости для опровержения нулевой гипотезы принято  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и обсуждение

В таблице 1 представлены данные, характеризующие динамику показателей сосудистого эндотелия в группах пациентов с раком прямой кишки без коррекции и при применении симвастатина.

Таблица 1.

**Сравнительные характеристики состояния сосудистого эндотелия у больных раком прямой кишки III клин.ст. в зависимости от коррекции ЭД.**

Показатель	Контрольная группа, n=40	Больные раком прямой кишки III клин.ст.		P1	P2	P3
		без коррекции ЭД, n=26	применение симвастатина, n=21			
ЦЭ, на 1000 тромбоцитов	2,0±0,1	7,7±0,2	7,1±0,2	<0,001	<0,001	0,055
ФВ, мкг/мл	49,6±3,6	98,6±11,5	79,5±6,7	0,032	0,037	0,079
Мет.НО, мкг/мл	38,5±2,5	80,3±9,5	64,2±7,2	0,030	0,041	0,094
ЭЗВД, %	22,3±1,4	14,1±1,2	18,0±1,3	0,029	0,051	0,053
<i>Примечание</i> – P1, P2 – статистическая значимость различий между контрольной группой и больными в подгруппах соответственно, P3 – статистическая значимость различий между подгруппами						

Следует указать, что в обеих группах пациентов наблюдались статистически значимые различия с контролем. Имелось существенное превышение числа ЦЭ с очень высокой степенью статистической значимости. Зато различия по содержанию фактора Виллебранда в группе коррекции с контролем были менее выражены. Также отмечалось несколько меньшее содержание в крови метаболитов NO при применении симвастатина. Возможно, это связано с компенсацией системной реакции эндотелия

на оксидативный стресс. Уровень ЭЗВД в группе коррекции был также выше, хотя и не достигал показателя контрольной группы. Тем не менее, статистическая значимость различий с контролем отсутствовала. С другой стороны, не было выявлено статистически значимой разницы между группами больных ни по одному исследованному показателю.

В таблице 2 показаны результаты аналогичного анализа у больных раком прямой кишки IV клин. ст.

Таблица 2.

**Сравнительные характеристики состояния сосудистого эндотелия у больных раком прямой кишки IV клин.ст. в зависимости от коррекции ЭД.**

Показатель	Контрольная группа, n=40	Больные раком прямой кишки IV клин.ст.		P1	P2	P3
		без коррекции ЭД, n=20	применение симвастатина, n=19			
ЦЭ, на 1000 тромбоцитов	2,0±0,1	10,6±0,2	8,7±0,1	<0,001	<0,001	0,002
ФВ, мкг/мл	49,6±3,6	120,5±14,2	91,4±8,8	0,029	0,034	0,080
Мет.НО, мкг/мл	38,5±2,5	77,5±8,7	66,3±6,2	0,033	0,035	0,137
ЭЗВД, %	22,3±1,4	6,0±0,9	13,5±1,0	<0,001	0,015	0,013
<i>Примечание</i> – P1, P2 – статистическая значимость различий между контрольной группой и больными в подгруппах соответственно, P3 – статистическая значимость различий между подгруппами						

У больных данной категории также наблюдалась динамика к коррекции исследованных показателей эндотелиальной функции под влиянием симвастатина. Так,

несмотря на резкое превышение содержания ЦЭ над показателем контрольной группы, при проведении коррекции средняя величина его была существенно (на 17,9%) ниже, чем в

группе сравнения ( $p=0,002$ ). Ниже также было содержание ФВ (на 24,1%,  $p>0,05$ ) и метаболитов NO – на 14,5% ( $p>0,05$ ). Наиболее выраженные и значимые различия между группами больных определялись по показателю ЭЗВД. Превышение его в группе коррекции над группой сравнения составило 2,24 раза ( $p=0,013$ ).

Таким образом, при использовании симвастатина были выявлены весьма значительные различия по показателям состояния сосудистого эндотелия с обычным ведением больных раком прямой кишки. Наиболее существенным, мы полагаем, достигнуто снижение повреждения эндотелиоцитов, проявлением которого

является уменьшение числа ЦЭ, а также рост ЭЗВД. Если первое предполагает потенциальное снижение риска (укоренения) диссеминированных опухолевых клеток, то второе также может служить элементом предотвращения метастазирования за счет профилактики микротромбообразования, стаза и прикрепления опухолевых клеток к базальной мембране сосуда.

Динамика к нормализации функционального состояния эндотелия могла также привести к улучшению со стороны системы гемостаза. Мы провели соответствующий анализ, результаты которого представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3.

**Сравнительные характеристики состояния системы гемостаза у больных раком прямой кишки III клин.ст. в зависимости от коррекции ЭД.**

Показатель	Контрольная группа, n=40	Больные раком прямой кишки III клин.ст.		P1	P2	P3
		без коррекции ЭД, n=26	применение симвастатина, n=21			
АДФ-ИА, %	40,9±3,6	61,5±4,7	55,2±3,8	0,040	0,039	0,115
АДФ-ИСА, %	49,4±3,8	68,7±5,3	61,6±4,3	0,043	0,050	0,141
ИДТ, %	19,6±1,4	11,4±1,3	14,5±1,5	0,033	0,046	0,083
ПИ, %	72,2±3,7	95,3±6,6	84,4±5,3	0,050	0,098	0,105
РПДФ, мкг/мл	0,5±0,1	2,6±0,2	1,9±0,1	<0,001	0,002	0,042
АТ-III, усл.ед.	95,3±5,9	47,3±3,9	61,7±4,6	0,016	0,041	0,047
<i>Примечание – P1, P2 – статистическая значимость различий между контрольной группой и больными в подгруппах соответственно, P3 – статистическая значимость различий между подгруппами</i>						

Таблица 4.

**Сравнительные характеристики состояния системы гемостаза у больных раком прямой кишки IV клин.ст. в зависимости от коррекции ЭД.**

Показатель	Контрольная группа, n=40	Больные раком прямой кишки IV клин.ст.		P1	P2	P3
		без коррекции ЭД, n=20	применение симвастатина, n=19			
АДФ-ИА, %	40,9±3,6	80,4±5,5	67,9±3,8	0,015	0,027	0,050
АДФ-ИСА, %	49,4±3,8	85,8±5,9	72,7±4,5	0,022	0,035	0,063
ИДТ, %	19,6±1,4	6,8±0,6	12,1±0,8	0,006	0,030	0,026
ПИ, %	72,2±3,7	102,7±6,6	97,5±5,7	0,041	0,045	0,177
РПДФ, мкг/мл	0,5±0,1	5,5±0,4	4,3±0,2	<0,001	<0,001	0,040
АТ-III, усл.ед.	95,3±5,9	41,6±4,3	58,2±5,1	0,021	0,041	0,038
<i>Примечание – P1, P2 – статистическая значимость различий между контрольной группой и больными в подгруппах соответственно, P3 – статистическая значимость различий между подгруппами</i>						

У больных раком прямой кишки III клин. ст. была выявлена умеренная тенденция к нормализации исследованных гемостазиологических показателей в группе коррекции эндотелиальной дисфункции. Не было статистически значимых различий между группами по показателям агрегации и дезагрегации тромбоцитов. Напротив, у больных группы применения симвастатина значимо ниже в отдаленном периоде было содержание в крови РПДФ (на 26,9%,  $p=0,042$ ) и, напротив, выше активность АТ-III (на 30,4%,  $p=0,047$ ). На первый взгляд результат является парадоксальным, потому что «мишенью» для воздействия симвастатина мы считали нарушение функции эндотелия и, соответственно, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Однако следует учитывать, что исходно нарушения его показателей в численном выражении были меньшими, чем плазменно-коагуляционного. Кроме того, плазменно-коагуляционное звено вторично активируется после патологической активации сосудисто-тромбоцитарного посредством каскадных механизмов. Степень отклонений при этом обычно нарастает.

У пациентов с IV клин. ст. рака прямой кишки были определены более выраженные отклонения от контрольной группы в исходе, что определило наличие больших различий между группами коррекции и сравнения. Так, по уровню АДФ-индуцированной агрегации различия составили 15,5% ( $p=0,050$ ), аналогичный уровень различий был по суммарному индексу агрегации. Средняя величина ИДТ была в группе применения симвастатина на 77,9% выше, чем в группе сравнения ( $p=0,026$ ). Как и при III клин. ст., не

было существенных различий между подгруппами по величине протромбинового индекса. Аналогично, отмечалось относительное снижение РПДФ (на 21,8%,  $p=0,040$ ) и более значительное превышение активности АТ-III, составившее 40,0% ( $p=0,038$ ).

В целом полученные данные свидетельствовали о снижении риска в первую очередь тромботических осложнений у больных, принимавших симвастатин. Однако это вовсе не определяет необходимость его применения, поскольку, как известно, существует ряд методов коррекции нарушений системы гемостаза, куда более эффективных, чем плеотропное действие гиполипидемических препаратов. Мы полагаем, что более существенным основанием для использования препаратов данной группы является именно эндотелийстабилизирующий эффект. Его позитивное действие не ограничивается профилактикой тромботических осложнений, а может быть связано с общей реакцией организма на наличие новообразования. Это послужило одной из причин для выбора в качестве группы обследования пациентов с неоперабельным раком прямой кишки. Сохранение новообразования в организме позволило проанализировать влияние коррекции эндотелиальной дисфункции на его течение и риск развития тромбозов.

В таблице 5 показаны данные, полученные при анализе частоты тромботических осложнений у обследованных больных. В состав таковых включены случаи развившегося инсульта, инфаркта миокарда, регионарных артериальных тромбозов и тромбоэмболий в других областях.

Таблица 5.

**Частота развития тромботических осложнений у больных раком прямой кишки в период после лучевой терапии в зависимости от коррекции эндотелиальной дисфункции.**

Группа, в зависимости от лечения	Клиническая стадия				Всего	
	III стадия, n=47		IV стадия, n=39			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Применения симвастатина, n=40	4	19,0	6	31,6	10	25,0
Сравнения, n=46	10	38,5	11	55,0	21	45,6
Всего	14	29,8	17	43,6	31	36,0

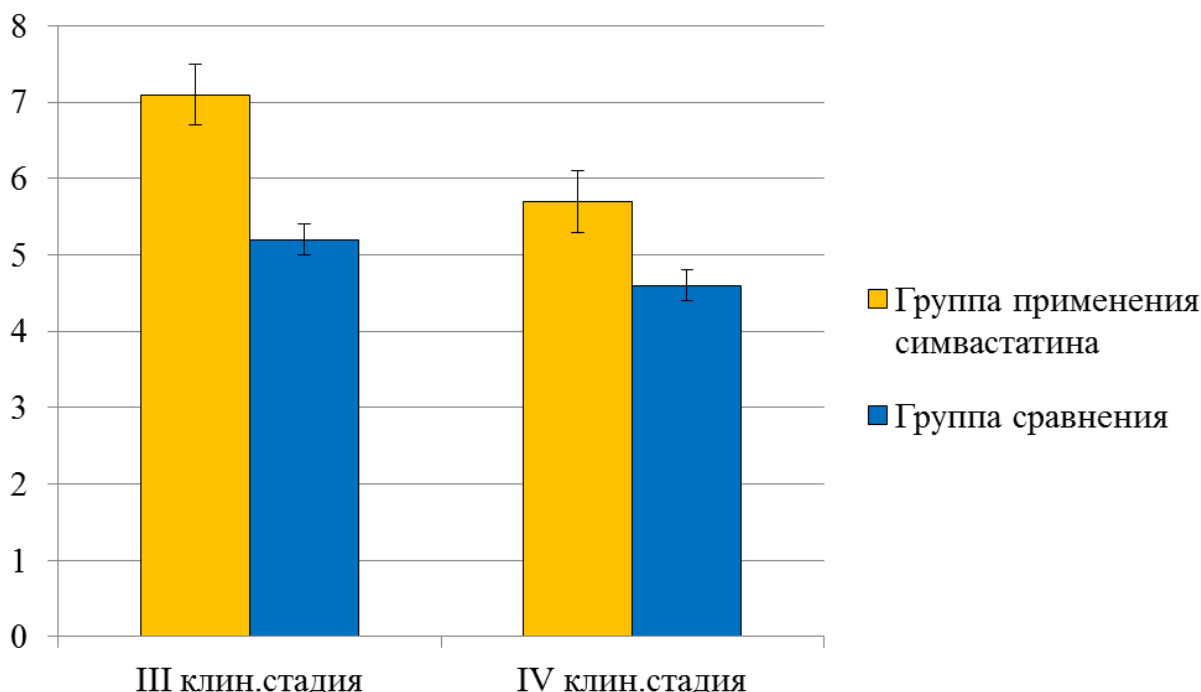


При III клин. стадии данные осложнения за период наблюдения с медианой  $1,4 \pm 0,2$  года развились в 29,8% случаев. При этом в подгруппе применения симвастатина их частота была в 2 раза ниже, чем без использования методов коррекции. При IV клин. стадии общая частота осложнений данной группы была выше (на 43,6%), зачастую они сопровождались летальным исходом. Различия между подгруппами были более умеренными и составили 42,5%. Различия между подгруппами при отдельных

стадиях заболевания не имели статистической значимости.

В целом у всех обследованных больных частота тромбозов составила 36,0%. Имелись статистически значимые различия между подгруппами, выделенными по признаку лечения. Они составили 45,2%,  $p=0,035$ .

Тромботические осложнения развивались в разные сроки, при этом в группе применения симвастатина – позже, чем в группе сравнения (рисунок 1).



**Рисунок 1 - Сроки развития тромботических осложнений у больных в зависимости от стадии и проводимого лечения (медиана наблюдения –  $1,4 \pm 0,2$  года)**

При III клин. стадии различия составили 1,9 месяца (36,5%,  $p=0,046$ ), а при IV клин. стадии – 1,1 месяца (23,9%,  $p=0,061$ ).

**Обсуждение**

Эндотелиальная дисфункция – патогенетический фактор, роль которого при заболеваниях различных классов оценивается по-разному. Наибольшую роль ей придают в кардиологической практике [3,12]. Однако общность механизмов развития осложнений в кардиологии, хирургии, онкологии позволяет сходные выводы и применять сходные подходы.

Одним из важнейших механизмов развития острых осложнений во всех этих случаях является избыточное тромбообразование. Как

и при острых сосудистых катастрофах в кардиологической практике, во всех остальных случаях трудно переоценить роль сосудистого эндотелия в их развитии. Однако, в отличие от плазменно-коагуляционного звена, хорошо контролируемого применением прямых и непрямых антикоагулянтов, коррекция сосудисто-тромбоцитарного гемостаза обычно менее эффективна [9,24].

Ещё меньше развиты подходы к коррекции эндотелиальной дисфункции. К числу последних относится стимуляция NO-продуцирующей функции, защита от свободнорадикальных процессов, поддержка метаболизма [14]. Свойствами нормализовать функцию эндотелия обладают доноры NO-

групп (L-аргинин, некоторые бета-адреноблокаторы), препараты полиненасыщенных жирных кислот, некоторые антиоксиданты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины. У каждой из групп препаратов существуют собственные особенности влияния на эндотелий [19,21].

В своем исследовании мы выбрали препарат из группы статинов как возможный фактор коррекции эндотелиальной дисфункции, не имеющий ограничений и прямых противопоказаний в применении у больных злокачественными новообразованиями [20]. Более того, имеются пока неполные данные в пользу возможности прямого действия статинов на метаболизм опухолевых клеток и регуляцию опухолевого роста, дающего позитивный клинический эффект [7,18].

В ранее проведенных исследованиях было показано плеiotропное действие статинов на многие факторы развития сосудистых катастроф. Ведущим из них признано влияние на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза [16,22].

В нашем исследовании также было определено опосредованное эндотелий-стабилизирующим эффектом статинов улучшение показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, но также и плазменно-коагуляционного, реактивация ферментативных компонентов противосвертывающих механизмов. Последнее, вероятно, связано с блокировкой каскада свертывания, в конечном счете истощающего возможности восстановления плазменного АТ-III [13,23].

Лабораторные изменения, выявленные в ходе применения статинов, соответствовали наличию некоторых клинических результатов. Наиболее обнадеживающим служит снижение общей частоты тромбозов, хотя оно и не привело к существенному увеличению продолжительности жизни пациентов. Последнее более вероятно при применении метода у больных, имеющих большую выживаемость, особенно в результате проведения радикальных оперативных вмешательств.

#### **Литература:**

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М., 2011. – 216 с.
2. Момот А.П. Патология гемостаза принципы и алгоритмы клиничко-лабораторной диагностики. СПб., 2006. – 185 с.
3. Bertoluci M.C., Cé G.V., da Silva A.M., Wainstein MV, Boff W, Puñales M. Endothelial dysfunction as a predictor of cardiovascular disease in type 1 diabetes. *World J Diabetes*. 2015 Jun 10;6(5):679-92.
4. Blum A. HMG-CoA reductase inhibitors (statins), inflammation, and endothelial progenitor cells-New mechanistic insights of atherosclerosis. *Biofactors*. 2014 May-Jun;40(3):295-302.
5. Brenner H., Kloor M., Pox C.P. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014 Apr 26;383(9927):1490-502.
6. Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32 Suppl 3:S29-32.
7. Corcos L., Le Jossic-Corcos C. Statins: perspectives in cancer therapeutics. *Dig Liver Dis*. 2013 Oct;45(10):795-802.
8. Favoriti P., Carbone G., Greco M., Pirozzi F., Pirozzi R.E., Corcione F. Worldwide burden of colorectal cancer: a review. *Updates Surg*. 2016 Apr 11.
9. Franchini M., Bonfanti C., Lippi G. Cancer-associated thrombosis: investigating the role of new oral anticoagulants. *Thromb Res*. 2015 May;135(5):777-81.
10. Glynn-Jones R., Lim F. Anal cancer: an examination of radiotherapy strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Apr 1;79(5):1290-301.
11. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol Bohemoslov*. 1978;27(2):140-4.
12. King T.F., McDermott J.H. Endothelial progenitor cells and cardiovascular disease. *J Stem Cells*. 2014;9(2):93-106.
13. Levi M. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol*. 2014 Jun;36(3):228-36.
14. Miyamoto M., Kotani K., Taniguchi N. Effect of non-antihypertensive drugs on endothelial function in hypertensive subjects evaluated by flow-mediated vasodilation. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;13(1):121-7.

15. Molina J.A., Jiménez-Jiménez F.J., Navarro J.A., Ruiz E., Arenas J., Pérez-Sempere A., Egido J.A., Soriano-Soriano C., Ayuso-Peralta L., Fernández-Calle P. Serum levels of nitrates in focal cerebral ischemia. *Eur J Neurol.* 1995 Jul;2(3):225-7.

16. Owens A.P. 3rd, Mackman N. The antithrombotic effects of statins. *Annu Rev Med.* 2014;65:433-45.

17. Palefsky J.M. Screening to prevent anal cancer: Current thinking and future directions. *Cancer Cytopathol.* 2015 Sep;123(9):509-10.

18. Pisanti S., Picardi P., Ciaglia E., D'Alessandro A., Bifulco M. Novel prospects of statins as therapeutic agents in cancer. *Pharmacol Res.* 2014 Oct;88:84-98.

19. Profumo E., Buttari B., Saso L., Rigano R. Pleiotropic effects of statins in atherosclerotic disease: focus on the antioxidant activity of atorvastatin. *Curr Top Med Chem.* 2014;14(22):2542-2551.

20. Strykowska-Góra A., Karczmarek-Borowska B., Góra T., Krawczak K. Statins and cancers. *Contemp Oncol (Pozn).* 2015;19(3):167-75.

21. Su J.B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol.* 2015 Nov 26;7(11):719-741.

22. Undas A., Brummel-Ziedins K.E., Mann K.G. Anticoagulant effects of statins and their clinical implications. *Thromb Haemost.* 2014 Mar 3;111(3):392-400.

23. Violi F., Calvieri C., Ferro D., Pignatelli P. Statins as antithrombotic drugs. *Circulation.* 2013 Jan 15;127(2):251-7.

24. Wada H., Matsumoto T., Yamashita Y.. Diagnosis of thrombosis by hemostatic markers. *Nihon Rinsho.* 2014 Jul;72(7):1232-6.

### References:

1. Glanc S. *Mediko-biologicheskaya statistika [Biomedical Statistics]*. – M., 2011, 216 p.

2. Momot A.P. *Patologiya gemostaza printsipy i algoritmy kliniko-laboratornoi diagnostiki [Principles and algorithms for clinical and laboratory diagnosis of hemostasis pathology]*. SPb., 2006, 185 p

3. Bertoluci M.C., Cé G.V., da Silva A.M, Wainstein MV, Boff W, Puñales M. Endothelial dysfunction as a predictor of cardiovascular

disease in type 1 diabetes. *World J Diabetes.* 2015, Jun 10;6(5):679-92.

4. Blum A. HMG-CoA reductase inhibitors (statins), inflammation, and endothelial progenitor cells-New mechanistic insights of atherosclerosis. *Biofactors.* 2014, May-Jun;40(3):295-302.

5. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet.* 2014 Apr 26;383(9927):1490-502.

6. Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998, 32, Suppl 3, P.29-32.

7. Corcos L., Le Jossic-Corcos C. Statins: perspectives in cancer therapeutics. *Dig Liver Dis.* 2013, Oct;45(10):795-802.

8. Favoriti P, Carbone G, Greco M, Pirozzi F, Pirozzi RE, Corcione F. Worldwide burden of colorectal cancer: a review. *Updates Surg.* 2016, Apr 11.

9. Franchini M., Bonfanti C., Lippi G. Cancer-associated thrombosis: investigating the role of new oral anticoagulants. *Thromb Res.* 2015, May;135(5):777-81.

10. Glynne-Jones R., Lim F. Anal cancer: an examination of radiotherapy strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011, Apr 1;79(5):1290-301.

11. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol Bohemoslov.* 1978, 27(2):140-4.

12. King T.F., McDermott J.H.. Endothelial progenitor cells and cardiovascular disease. *J Stem Cells.* 2014, 9(2):93-106.

13. Levi M. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol.* 2014, Jun;36(3):228-36.

14. Miyamoto M., Kotani K., Taniguchi N. Effect of non-antihypertensive drugs on endothelial function in hypertensive subjects evaluated by flow-mediated vasodilation. *Curr Vasc Pharmacol.* 2015;13(1):121-7.

15. Molina J.A., Jiménez-Jiménez F.J., Navarro JA, Ruiz E, Arenas J, Pérez-Sempere A, Egido JA, Soriano-Soriano C, Ayuso-Peralta L, Fernández-Calle P. Serum levels of nitrates in focal cerebral ischemia. *Eur J Neurol.* 1995, Jul;2(3):225-7.

16. Owens A.P. 3rd, Mackman N. The antithrombotic effects of statins. *Annu Rev Med.* 2014, 65, P. 433-45.

17. Palefsky J.M. Screening to prevent anal cancer: Current thinking and future directions. *Cancer Cytopathol.* 2015, Sep;123(9):509-10.

18. Pisanti S., Picardi P., Ciaglia E., D'Alessandro A., Bifulco M. Novel prospects of statins as therapeutic agents in cancer. *Pharmacol Res.* 2014, Oct;88:84-98.

19. Profumo E., Buttari B., Saso L., Rigano R. Pleiotropic effects of statins in atherosclerotic disease: focus on the antioxidant activity of atorvastatin. *Curr Top Med Chem.* 2014, 14(22):2542-2551.

20. Strykowska-Góra A., Karczmarek-Borowska B., Góra T., Krawczak K. Statins and cancers. *Contemp Oncol (Pozn).* 2015, 19(3):167-75.

21. Su J.B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol.* 2015, Nov 26;7(11):719-741.

22. Undas A., Brummel-Ziedins K.E., Mann K.G. Anticoagulant effects of statins and their clinical implications. *Thromb Haemost.* 2014, Mar 3;111(3):392-400.

23. Violi F., Calvieri C., Ferro D., Pignatelli P. Statins as antithrombotic drugs. *Circulation.* 2013, Jan 15;127(2):251-7.

24. Wada H., Matsumoto T., Yamashita Y.. Diagnosis of thrombosis by hemostatic markers. *Nihon Rinsho.* 2014, Jul;72(7):1232-6.

**Контактная информация:**

**Пак Лаура Алексеевна** – PhD докторант, по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей, Казахстан.

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

**E-mail:** laura\_pak86@yahoo.com

**Телефон:** +7(707)1011393

Получена: 11 марта 2016 / Принята: 22 апреля 2016 / Опубликовано online: 6 мая 2016

УДК 617.726-009.12-08-057.87

## **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНОМАЛИЙ РЕФРАКЦИИ У СТУДЕНТОВ ПЕРВОГО КУРСА ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ГОРОДА СЕМЕЙ**

**Назерке Б. Кайыржанова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-5585-5135>

**Аян О. Мысаев**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>

**Касымхан А. Тлеубаев**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-7906-2719>

**Альмира К. Ахметова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8938-3401>

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

<sup>2</sup> Павлодарский филиал Государственного Медицинского Университета города Семей, Кафедра общей хирургии, г. Павлодар, Казахстан

**Актуальность.** Миопия является одним из самых распространенных в мире глазных заболеваний и частой причиной снижения зрения. Увеличение распространенности миопии среди молодого населения, в том числе у студентов медицинских ВУЗов вызывает интерес к данной проблеме.

**Материалы и методы.** Дизайн – поперечное исследование. Выборка сплошная (n=598 студентов, 1195 глаз). Обследованы все студенты 1 курса ГМУ г. Семей, кроме иностранных студентов, с целью выявления распространенности аномалий рефракции. Статистически значимые различия качественных переменных оценивались при помощи критерия Хи-квадрат Пирсона. Статистический анализ проведен в программе SPSS20.0.

**Результаты.** Среди всех студентов у 272 (45,5%) выявлено нарушение рефракции: миопия – у 226 (37,7%) и гиперметропия – у 46 (7,6%) (p<0,001). Основную часть студентов составили девушки (p<0,001). Используют средства для коррекции нарушений рефракций только 187 (68,8%) студентов. При этом из-за перенапряжения зрительного аппарата 173 (63,6%) студентов жалуются на утомляемость, а 132 (48,5%) студентов – на покраснение глаз.

**Вывод.** Распространенность аномалий рефракции у студентов медицинского ВУЗа является высокой, в особенности миопии. Распространенность миопии ниже, чем в Индии, Китае, Тайване, Сингапуре, Норвегии, Дании, но выше, чем в Турции и Польше.

**Ключевые слова:** студенты медицинского вуза, миопия, гиперметропия, аномалии рефракции, нарушение зрения.

Abstract

## **THE PREVALENCE OF REFRACTIVE ERRORS AMONG THE FIRST-YEAR STUDENTS OF SEMEY STATE MEDICAL UNIVERSITY**

**Nazerke B. Kaiyrzhanova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-5585-5135>

**Ayan O. Myssayev**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>

**Kasymkhan A. Tleubaev**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-7906-2719>

**Almira K. Akhmetova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8938-3401>

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

<sup>2</sup> Pavlodar branch of Semey State Medical University, Pavlodar, Kazakhstan

**Background.** Myopia is a high prevalent eye disease in the world and is a common cause of vision loss. Increasing myopia prevalence among young population, including the students of medical universities, has raised scientific interest for this problem.

**The aim of the study** is to examine the prevalence of refractive errors among the first year medical students and to compare it with the World indicators.

**Methods:** A cross-sectional study including 598 students (1195 eyes). All the first year students, excluding the foreign students, have been examined. The statistically significant differences in qualitative variables have been evaluated by the means of Pearson's Chi-squared test. Statistical analysis was performed by SPSS 20.0.

**Results:** 272 (45.5%) students from all the subjects had refractive errors: myopia in 226 (37.7%) and hypermetropia in 46 (7.6%) ( $p < 0.001$ ). The main part of the examined students were female ( $p < 0.001$ ). Only 187 (68.8%) of examined students with a refractive error used optic corrections. Due to visual apparatus tension, some students have complaints such as fatigability 173 (63.6%) and eye redness 132 (48.5%).

**Conclusion:** The prevalence of refractive errors, especially of myopia, among the medical students is high. The prevalence of myopia is less than in India, China, Thai, Singapore, Norway, Denmark, but is more than in Turkey and Poland.

**Key words:** students of medical universities, myopia, hypermetropia, refractive errors.

Түйіндеме

## СЕМЕЙ ҚАЛАСЫНЫҢ МЕМЛЕКЕТТІК МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІНІҢ БІРІНШІ КУРС СТУДЕНТТЕР АРАСЫНДА РЕФРАКЦИЯ АНОМАЛИЯСЫНЫҢ ТАРАЛУЫ

**Назерке Б. Кайыржанова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-5585-5135>

**Аян О. Мысаев**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>

**Касымхан А. Тлеубаев**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-7906-2719>

**Альмира К. Ахметова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8938-3401>

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

<sup>2</sup> Семей қаласының Мемлекеттік Медицина Университеті Павлодар филиалы, Павлодар қ., Қазақстан

**Өзектілігі:** Миопия көз ауруларының ішінде дүние жүзі бойынша алдыңғы қатардағы аурулардың бірі және көруді төмендететін себепкер болып табылады. Жастар арасында соның ішінде медициналық жоғарғы оқу орнында оқитын студенттер арасында миопияның кең таралуы өзекті мәселелердің бірі.

**Материалдар мен әдістер:** Дизайн–көлденең зерттеу. Іріктеу жалпылама ( $n=598$  студенттер, 1195 көз). Рефракция аномалиясын анықтау мақсатында Семей қ. ММУ барлық 1 курс студенттер арасында (шет ел студенттерінен алынған жоқ) тексеру жүргізілді. Сапалы тексерістің статистикалық белгілері Хи-квадрат критерий көмегімен бағаланды. Статистикалық анализ SPSS 20.0 бағдарламасы көмегімен жүргізілді.

**Нәтижелер:** Барлық студенттер арасында 272 (45,5%) рефракция өзгерісі анықталды: миопия –226 (37,7%) және гиперметропия - 46 (7,6%) ( $p < 0,001$ ). Студенттер арасында негізгі көрсеткіштерді қыздар құрады. Рефракция бұзылысын түзету мақсатында тек 187 (68,8%) студенттер көзілдірік немесе жанаспалы көз линзасын қолданады. Осыдан көру аппаратының асқынуына байланысты 173 (63,6%) студенттер шаршандылыққа, 132 (48,5%) студенттер–көздің қызаруына шағымданды.

**Қорытынды:** Медициналық жоғарғы оқу орнында студенттер арасында рефракция аномалиясының таралуы жоғары, әсіресе миопияның. Миопия таралуы Үндістан, Қытай,

Тайван, Сингапур, Норвегия, Дания елдеріне қарағанда төмен, бірақ Түркия мен Польша елдерінен жоғары.

**Негізгі сөздер:** медициналық жоғарғы оқу орны студенті, миопия, гиперметропия, рефракция аномалиясы.

#### Библиографическая ссылка:

Кайыржанова Н.Б., Мысаев А.О., Тлеубаев К.А., Ахметова А.К. Распространенность аномалий рефракции у студентов первого курса Государственного медицинского университета города Семей // Наука и Здоровье. 2016. №2. С. 129-138.

Kaiyrzhanova N.B., Mysayev A.O., Tleubaev K.A., Akhmetova A.K. The prevalence of refractive errors among the first-year students of Semey State Medical University. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 2, pp. 129-138.

Кайыржанова Н.Б., Мысаев А.О., Тлеубаев К.А., Ахметова А.К. Семей қаласының мемлекеттік медицина университетінің бірінші курс студенттер арасында рефракция аномалиясының таралуы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №2. Б. 129-138.

#### Введение

Основными показателями, отражающими уровень социально-экономического развития страны, являются заболеваемость и инвалидность. По программе Всемирной Организации Здравоохранения «Ликвидация устранимой слепоты в мире. Зрение 2020», среди выделенных заболеваний глаз, по которым созданы целевые программы, четвертое место занимает офтальмология детей. В глобальных масштабах, по данным ВОЗ, основными причинами нарушения зрения являются: нескорректированные аномалии рефракции (миопия, дальнозоркость или астигматизм) - 43%; непрооперированная катаракта - 33%; глаукома - 2% [2].

Известно, что 75-90% восприятия внешнего мира осуществляется с помощью зрения. Одна из причин ухудшения зрения – миопия. Это обусловлено ее широким распространением и склонностью к прогрессированию, необратимыми изменениями на глазном дне. Миопия прочно занимает I-II место по причинам первичной инвалидности по зрению среди лиц молодого возраста [3].

По данным КазНИИГБ за 2014 год, аномалии рефракции являются лидирующей причиной слабовидения у детей и подростков. В настоящее время, актуальной проблемой охраны зрения детей является рост уровня школьной близорукости, во многом, обусловленный увеличением зрительной нагрузки. При отсутствии лечения быстрое

прогрессирование близорукости приводит к необратимым изменениям на глазном дне и снижению остроты зрения. Близорукость занимает первое место среди причин инвалидности по зрению у детей (35,9%) и составляет 20–25% в структуре всех глазных болезней. По статистическим данным, в Казахстане миопией страдает каждый 5-й подросток, 10-й ребенок, а по данным активных медицинских осмотров распространенность миопии в 3,5 раза больше официально зарегистрированного количества детей с близорукостью. По прогнозам, число детей с миопией увеличится в 2 раза в ближайшие 3-5 лет. Таким образом, при отсутствии профилактических мероприятий к 2020 году количество близоруких детей среди старшеклассников будет составлять 45 - 50% [6].

Население Восточно-Казахстанской области составляет 1394018 человек. По данным отчета главного офтальмолога ВКО, за 2015 год, амбулаторно-поликлиническая структура офтальмопатологии у детей (возраст до 18 лет), первое место занимает близорукость. Всего 12321 детей страдают близорукостью, из них впервые выявлена у 2828 детей, состоят на «Д» учете-3181 детей. Всего инвалидов по зрению - 147 детей.

Среди взрослого населения так же лидирующие позиции по распространенности занимает миопия. Так, например, распространенность миопии примерно одинаково с детским населением - 12476

человек. Впервые выявлено у 1440 и состоят на «Д» учете 1212 человек. В структуре первичной инвалидности по зрению за 2015 год, число близоруких-89 человек. А в структуре общей инвалидности по зрению, всего страдают 540 человек

Статистика показывает, что в Восточно-Казахстанской области из 1000 человек 24 страдают социально значимой близорукостью [5].

В настоящее время происходит рост аномалий рефракции среди молодежи, вызванный уменьшением толерантности органа зрения к зрительным нагрузкам во всех учебных заведениях, малоподвижным образом жизни и быстрым развитием бытовой технологий и студенты-медики не исключение [11,1]. Значительная часть студентов страдает миопией. По мере перехода на старшие курсы отмечается тенденция к ее прогрессированию [19].

В последнее время ряд исследований были посвящены изучению распространенности миопии среди студентов медицинских вузов: высокие показатели миопии выявлены в Турции [16], Индии [18], Сингапуре [20,9], Тайване [12], Норвегии [14], Дании [10], Китае [21], Пакистане [8], Польше [15], России [16].

В Казахстане подобное исследование впервые было сделано в АО «Медицинский университет Астана», где распространенность миопии среди студентов медиков первого курса составила 28,0% [7].

**Целью** же данной работы стало изучение распространенности миопии и факторов, способствующих ее возникновению, среди студентов 1 курса ГМУ г. Семей и ее сравнение с мировыми показателями.

#### **Материалы и методы исследования:**

**Дизайн:** поперечное исследование. Выборка сплошная. В исследовании были включены все студенты первого курса всех факультетов ГМУ г. Семей (n=598,1195 глаз), за исключением студентов из стран дальнего зарубежья. Средний возраст респондентов составил 19,2 лет.

**Программа исследования.** Исследование проведено в два этапа. На первом этапе было проведено анкетирование студентов. Им была предложена анкета включающая вопросы, о

наличии в анамнезе близоруких близких родственников, о предпочитаемом методе коррекции зрения, о причине отсутствия коррекции аметропии, возраст возникновения миопии, перенесенных операциях, травмах, перенесенных заболеваниях органа зрения, наличие утомления и покраснение глаз. Вторым этапом проведено офтальмологическое обследование, которое включало визометрию, рефрактометрию до и после циклоплегии на авторефрактометре «MedizsRK 11» (производитель Южная Корея), биомикроскопию преденного отрезка глаза на щелевой лампе «Huvitz» (производитель Южная Корея), обратная и прямая офтальмоскопия. Для достижения циклоплегии применили глазные капли «Тропикамид 1%» (тропикамид 10 мг в 1 мл, производитель «Ромфарм»), через пять минут глазные капли «Цикломед 1» (циклопентолата гидрохлорид 100 мг в 1 мл., производитель «Промед»), затем через 30 минут проводилась рефрактометрия.

На проведение исследования было получено разрешение Локальной этической комиссии ГМУ г. Семей (протокол № 5 от 15.12.2015г).

**Статистический анализ.** Полученные данные в основном представлены в виде абсолютных значений и процентов. Анализ качественных данных проводился при помощи критерия Хи-квадрат Пирсона. Наличие связи степени миопии и пола было проверено при помощи критерия Тау С Кендала. За физиологический коридор эмметропии принято значение  $\pm 0,50D$ , отклонение от нулевого значения. За степень рефракции принято значение сферозквивалента после циклоплегии. Критический уровень значимости  $p$  при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. Статистический анализ проводился при помощи программы SPSS версия 20.0.

**Результаты:** В исследовании участвовали 188 (31,4%) юношей и 410 (68,6%) девушек. Характеристика студентов, участвовавших в исследовании (факультет, национальность, место окончания средней школы, наличие хотя бы у одного из родителей нарушения зрения), представлены в таблице 1.



Таблица 1.

**Характеристика студентов, участвовавших в исследовании.**

Параметр	N	%
<b>Факультет</b>		
Общая медицина	484	80,9
Общественное здравоохранение	15	2,5
Стоматология	79	13,2
Сестринское дело	5	0,8
Медико-профилактическое дело	9	1,5
Фармация	6	1
<b>Национальность</b>		
Казах	560	93,6
Русский	24	4,0
Другая	14	2,4
<b>Окончание средней школы</b>		
Город	405	67,7
Село	193	32,3
<b>Наличие у родителей нарушения зрения (хотя бы у одного)</b>		
Нет	453	75,8
Да	145	24,2

Таблица 2.

**Распределение вида аномалий рефракции среди студентов по хуже видевшему глазу в зависимости от пола и степени.**

	Миопия		Гиперметропия		Всего	
	N	%	N	%	N	%
<b>Пол</b>						
Девушки	176	77,9	25	54,3	201	73,9
Юноши	50	22,1	21	45,7	71	26,1
<b>p</b>	<0,001		0,555		<0,001	
<b>Степень</b>						
Слабая	140	61,9	41	89,1	181	66,5
Средняя	69	30,5	5	10,9	74	27,2
Высокая	17*	7,6	0	0	17	6,3
<b>p</b>	<0,001		<0,001		<0,001	
<b>Время возникновения</b>						
Дошкольный период	1	0,4	0	0	1	0,4
1 по 4 классы	19	8,4	2	4,3	21	7,7
5 по 9 классы	91	40,3	2	4,3	93	34,2
10-11 классах	68	30,1	2	4,3	70	25,7
Не указали	47	20,8	40	87,1	87	32,0
<b>p</b>	<0,001		1,0		<0,001	
<b>Операция на глазах</b>						
Нет	215	95,1	46	100,0	261	96
Склеропластика	1	0,4	0	0,0	1	0,4
Биостимуляция	1	0,4	0	0,0	1	0,4
Исправление косоглазие	1	0,4	0	0,0	1	0,4
Периферическая лазерная коагуляция сетчатки	8	3,5	0	0,0	8	2,9
<b>Заболевания глаз в анамнезе</b>						
Нет	216	95,6	45	97,8	261	96
Конъюнктивит	9	4,0	1	2,2	10	3,7
Кератит	1	0,4	0	0,0	1	0,4
<b>Всего</b>	226	100	46	100	272	100

Среди обследованных студентов эмметропия выявлена у 326 (54,5%) человек. У одного студента выявлен анофтальм правого глаза, но так как в левом глазу эмметропия, то он был отнесен в группу эмметропов.

Нарушение зрения выявлено у 272 (45,5%) студентов: миопия – у 226 (37,7%) и гиперметропия – у 46 (7,6%). Частота распространения миопии среди обследованных студентов в 4,9 раза выше, чем гиперметропии ( $p < 0,001$ ) (таблица 2).

Среди 272 студентов с нарушениями рефракции почти три четверти составили девушки ( $n=201$ ; 73,9%;  $p < 0,001$ ), причем как в группе миопов ( $n=176$ ; 77,9%;  $p < 0,001$ ), так и в группе гиперметропов ( $n=25$ ; 54,3%;  $p=0,555$ ). В тоже время мы не нашли статистически значимую связь степени миопии и пола ( $p=0,303$ ).

По степени нарушения рефракции статистически значимо преобладает легкая степень, как при миопии ( $p < 0,001$ ), так и при гиперметропии ( $p < 0,001$ ). Миопия в основном возникла в период средней и старшей школы, что видимо связано с увеличением нагрузки на глаза детей в этот период

( $p < 0,001$ ). Травматических повреждений глаз у студентов с нарушениями зрения не было.

Из 272 студентов с нарушением зрения только у 88 (32,4%) хотя бы один из родителей имеет нарушение рефракции: 78 (88,6%) – миопию и 10 (11,4%) – гиперметропию. Используют средства коррекции зрения только 187 (68,8%) студентов: очки – 185 (98,9%) и контактные линзы – 2 (1,1%). Восемьдесят пять (31,2%) первокурсников не пользуются средствами коррекции зрения, хотя нуждаются в этом. На вопрос о причине отсутствия методов коррекции зрения, 32 (37,7%) студента ответили, что не обследовались. Обследовались несколько лет назад, но не выписывались средства коррекции аметропии – 5 (5,9%) студентам. Выписывались очки, но нет желания носить у двух студентов (2,3%), воздержались от ответа 46 человек (54,1%).

На наличие дискомфорта со стороны глаз в виде утомляемости жалуются 173 (63,6%), на покраснение глаз – 132 (48,5%) студентов (таблица 4), что говорит о недостаточной коррекции нарушения рефракции глаз, которая приводит к перенапряжению зрительного аппарата и проявляется в виде чувства утомления и покраснения глаз.

Таблица 4.

#### Распространенность наличия у студентов утомляемости и покраснение глаз в зависимости от вида нарушения зрения.

	Миопия		Гиперметропия		Всего	
	N	%	N	%	N	%
Утомление глаз						
нет	74	32,7	25	54,3	99	36,4
иногда	125	55,3	19	41,3	144	52,9
часто	22	9,7	2	4,3	24	8,8
всегда	5	2,2	0	0,0	5	1,8
<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>	
Покраснение глаз						
нет	113	50,0	27	58,7	140	51,5
иногда	107	47,3	19	41,3	126	46,3
часто	5	2,2	0	0,0	5	1,8
всегда	1	0,4	0	0,0	1	0,4
<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b>		<b>0,238</b>		<b>&lt;0,001</b>	

**Обсуждение.** В ходе исследования были выявлена распространенность аномалий рефракции, показатели развития миопии по возрастным категориям, а так же предпочитаемые методы коррекции зрения.

В данной работе выявлено, что распространенность миопии у студентов

первого курса ГМУ г. Семей является высокой, почти у каждого третьего студента. Однако, по данным литературы наши показатели ниже ряда Европейских стран [10,14] и намного ниже Азиатских стран [8,9,19,12,13,18,20,21], но выше чем в Польше и Турции [15,16]. Так, например, среди Европейских стран в Польше

распространенность миопии 32% [15], в Турции - 33% [16]; в Норвегии и Дании – 50% [10,14,]. В Индии исследователи отмечают распространенность миопии у 45-51,94% обследованных студентов-медиков [12,18,19]; в Пакистане – у 58% [8]; в Китае – у 71-84,1% [12, 21]; в Сингапуре – у 82%-90% [9, 20]; на Тайване – у 93% [12]. Исследования, проведенные в России, показали, что за период обучения у студентов медицинского университета (с1-го по 5-й курсы) увеличивается распространенность миопии с 59% до 65% [6].

В Казахстане проводилась работа по определению распространенности миопии только среди студентов - медиков первого курса АО «Медицинского университета Астана» [7]. По их данным, распространенность миопии среди студентов первого курса составляет 28,0%, что ниже, чем среди студентов первого курса ГМУ г.Семей. Возможно, это связано с различием в количестве осмотренных студентов: 140 в [7] против 598 у нас.

В проведенной нами работе выявлено, что по степени нарушения рефракции статистически значимо преобладает легкая степень, как при миопии, так и при гиперметропии. В работах зарубежных исследователей также отмечают превалирование распространенности легкой и средней степеней аномалий рефракции [6,7,14,16,17,20].

В литературе многие авторы отмечают, что нет статистически значимой разницы распространения миопии по полу[8,12,14,16]. В нашей работе мы нашли статистически значимую разницу распространения аномалий рефракции между юношами и девушками. По данным исследователей [7], удельный вес юношей с близорукостью 20,7%, девушек – 79,3%. Мы связываем это с тем, что в медицинских ВУЗах Казахстана преимущественно обучаются девушки. Однако мы не нашли статистически значимую связь между степенью миопии и полом.

Возраст возникновения миопии в нашем исследовании приходится на период средней и старшей школы. Наши данные совпадают с результатами других исследований [9,14,20]. Однако часть исследователей отмечают возникновение миопии после 18 лет [8,16].

По результатам анкетирования, предпочитаемый метод коррекции аметропии. Они являются наиболее распространенным видом коррекции зрения среди студентов-медиков по нашим и литературным данным [7,14]. Так же обращает внимания тот факт, что среди студентов-медиков нуждающихся в коррекции аметропии, часть студентов не используют средства коррекции зрения. Причем, больший процент опрошенных студентов, не имеющих средства коррекции, были необследованными. Это означает, что они и не подозревали о наличии у них аномалий рефракции. Учитывая недостаточность коррекции аметропии среди студентов и нагрузку на близком расстоянии, выявлены частые симптомы астенопии, такие как утомляемость, покраснение глаз.

#### **Выводы**

Нами выявлена высокая распространенность аномалий рефракции среди студентов ГМУ г. Семей, особенно такой социально значимой медицинской проблемы, какой является миопия. В нашем исследовании она зарегистрирована на более низком уровне, чем в Индии, Китае, Тайване, Сингапуре, Норвегии, Дании, но выше, чем, например, в Турции и Польше. В нашей работе мы нашли статистически значимую разницу распространения аномалий рефракции между юношами и девушками. В тоже время мы не нашли статистически значимую связь степени миопии и пола.

#### **Заключение**

Нами выявлено, что распространенность миопии и факторов, способствующих её развитию среди студентов ГМУ г. Семей, во многом совпадают с мировыми показателями. Это требует особого внимания со стороны руководства ВУЗа и самих студентов по профилактике возникновения и прогрессирования миопии. В студенческих поликлиниках необходимо ежегодное обследование студентов, с целью выявления лиц страдающих миопией и назначить, в первую очередь, адекватную коррекцию аметропии. Необходимо проводить просветительскую работу по охране зрения и о методах коррекции аметропии среди студенческой молодежи. В будущем необходима разработка программ по активной

профилактике нарушения рефракции у студентов, адаптированной под особенности системы образования медицинского ВУЗа.

**Конфликт интересов.** Коллектив авторов заявляет об отсутствии конфликта интересов в определении структуры исследования, при сборе, анализе и интерпретации данных.

**Вклад авторов.**

1. Кайыржанова Н.Б. - сбор материала исследования, осмотр студентов, обеспечение информированного согласия, обработка данных.

2. Мысаев А.О. - структурирование дизайна исследования, обеспечение материалов исследования, обработка данных и обеспечение информированного согласия.

3. Тлеубаев К.А. - сбор материала исследования, обеспечение информированного согласия

4. Ахметова А.К. - структурирование дизайна исследования, обеспечение материалов исследования, обработка данных и обеспечение информированного согласия.

**Литература:**

1. Аветисов Э.С. Близорукость. 2-е издание, перераб. и допол. - М.: Медицина, 1999. 258 с.

2. ВОЗ. Информационный бюллетень №282. Август 2014. [Электронный ресурс] Режим доступа: [www.who.int](http://www.who.int)

3. Марчук С.А. Профилактика и коррекция зрительных функций у студенческой молодежи: учебно-методическое пособие // РППТУ. - Екатеринбург: 2004.-77с.

4. Нугуманова А.М., Самойлов А.Н., Хамитова Г.Х. Изучение контактной коррекции у студентов-медиков // Казанский медицинский журнал. 2012.Т. 93, №6. С. 975-978.

5. Отчет главного внештатного офтальмолога ВКО за 2015 год.

6. Официальный интернет-ресурс Сайт акима Восточно-Казахстанской области. Режим доступа: [www.akimvko.gov.kz](http://www.akimvko.gov.kz)

7. Сарыбаева М.С., Карп Л.Л., Распространенность миопии среди студентов первого курса АО «Медицинского университета Астана» // Научно-практический журнал "Вестник КазНМУ". 2013. №2. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://kaznmu.kz/press/>

8. Chaudhry R., Ali H. and Sheikh N.H., Frequency and underlying factors of myopia among medical students // Biomedica 2011 Vol. 27(2). P.154-160.

9. Chow YC, Dhillon B, Chew PT, Chew SJ. Refractive errors in Singapore medical students// Singapore Med J 1990. Vol. 31. P.472-473.

10. Fledelius H.C. Myopia profile in Copenhagen medical students 1996-98. Refractive stability over a century is suggested// Acta Ophthalmologica Scandinavica 2000. Vol. 78(5). P.501-505.

11. Kathrotia R.G., Dave A.G, Dabhoiwala S.T, Patel N.D, Rao P.V, Oommen E.R. Prevalence and progression of refractive errors among Medical students // Indian J Physiol Pharmacol 2012.Vol. 56(3).P.284-287.

12. Lin L.L., Shih Y.F., Lee Y.C., P.T. Hung and Hou P.K.

Changes in ocular refraction and its components among medical students- a 5-year longitudinal study // Optometry and Vision Science. 1996. Vol.73(7). P.495-498.

13. LvL., ZhangZ. Pattern of myopia progression in Chinese medical students: a two-year follow-up study // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013. Vol.251(1). P.163-168.

14. Medelfart A., Aamo B., Sjøhaug K.A. and Dysthe B.E. Myopia among medical students in Norway // Acta Ophthalmologica.1992. Vol. 70(3). P.317-322.

15. Mozolewska - Piotrowska K., Stepniewskaand J., Nawrocka J., Frequency and incidence of myopia among medical students // Klinika Oczna. 2005. Vol.107(7-9). P.468-470.

16. Onal S., Toker E., Akingol Z., Arslan G., Ertan S., Turan C. and Kaplan O. Refractive errors of medical students in Turkey: one year follow-up of refraction and biometry // Optometry and Vision Science. 2007. Vol. 84(3). P.175-180.

17. Pajdeep P, Patel R. Astudy of refractive errors on students of BarodaMedical College // IJRRMS 2013Vol. 3(1). P.18-19.

18. Sood R.S., Sood A. Prevalence of myopia among the medical students in western India vis-à-vis the east Asian epidemic // IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. 2014. Vol. 13(1). P.65-67.

19. Suneetha Chalasani, Vasantha Kumar Jampala, Prasuntpriya Nayak. Myopia among medical students – A Cross Sectional Study in a

South Indian Medical College // AL Ameen J Med Sci. 2012. Vol. 5(3). P. 233-242.

20. Woo W.W., Lim K.A., Yang H., Lim X.Y., Liew F., Lee Y.S. and Saw S.M. Refractive errors in medical students in Singapore // Singapore Medical Journal. 2004. Vol. 45(10). P.470-474.

21. Wu Y., Yi H., Liu W., Jia H., Eshita Y., Wang S., Qin P. and Sun J. Risk factors for myopia in Inner Mongolia medical students in China // Open Journal of Epidemiology. 2012. Vol. 2(4). P.83-89.

22. Yoshikawa M., Yamashiro K., Miyake M., Oishi M., Akagi-Kurashige Y., Kumagai K., Nakata I., Nakanishi H., Oishi A., Gotoh N., Yamada R., Matsuda F., Yoshimura N. Comprehensive replication of the relationship between myopia-related genes and refractive errors in a large Japanese cohort // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014. Vol. 55(11).P.343-54.

#### References:

1. Avetisov E.S. Blizorukost'. 2-e izdanie, pererab.idopol.[ Myopia 2-nd edition] - M.:Meditsina, 1999. 258 p.

2. VOZ. Informatsionnyi byulleten' [WHO newsletter] N°282. Avgust 2014. [Elektronnyi resurs] Rezhim dostupa [electronic resource]: www.who.int.

3. Marchuk S.A. Profilaktika i korrektsiya zritel'nykh funktsii u studencheskoi molodezhi: [Correction and prophylactics of visual functions among students] uchebno-metodicheskoe posobie [educational methodical grant]. RPPTU. - Ekaterinburg: 2004. – 77p.

4. Nugumanova A.M., Samoilov A.N., Khamitova G.Kh. Izuchenie kontaktnoi korrektsii u studentov-medikov [Studying of contact correction methods among medical students]. Kazanskii meditsinskii zhurnal [Medical Journal of Kazan]. 2012. T. 93, №6. pp. 975-978.

5. Otchet glavnogo vneshtatnogo oftal'mologa VKO Kamasavoi Z.A. za 2015 god

6. Ofitsial'nyi internet-resurs Ministerstva Zdravookhraneniya i Sotsial'nogo razvitiya Respubliki Kazakhstan mzs.gov.kz

7. Sarybaeva M.S., Karp L.L., Rasprostranennost' miopii sredi studentov pervogo kursa AO «Meditsinskogo universiteta Astana» [Prevalence of myopia among first course students of J.C. «Medical university of Astana»]. Nauchno-prakticheskii zhurnal "Vestnik

KazNMU" [Scientific- practical Journal "VestnikKazNMU" 2013. №2. [Elektronnyi resurs] Rezhim dostupa [electronic resource]: <http://kaznm.kz/press/>

8. Chaudhry R., Ali H. and Sheikh N.H., Frequency and underlying factors of myopia among medical students. Biomedica. 2011, Vol. 27(2), P.154-160.

9. Chow YC, Dhillon B, Chew PT, Chew SJ. Refractive errors in Singapore medical students. Singapore Med J. 1990, Vol. 31. P.472–473.

10. Fledelius H.C. Myopia profile in Copenhagen medical students 1996-98. Refractive stability over a century is suggested. Acta Ophthalmologica Scandinavica. 2000. Vol. 78(5). P.501-505.

11. Kathrotia R.G., Dave A.G, Dabhoiwala S.T, Patel N.D, Rao P.V, Oommen E.R. Prevalence and progression of refractive errors among Medical students. Indian J Physiol Pharmacol 2012.Vol. 56(3).P.284-287.

12. Lin L.L., Shih Y.F., Lee Y.C., P.T. Hung and Hou P.K. Changes in ocular refraction and its components among medical students- a 5-year longitudinal study. Optometry and Vision Science. 1996. Vol.73(7). P.495-498.

13. LvL., ZhangZ. Pattern of myopia progression in Chinese medical students: a two-year follow-up study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013. Vol.251(1). P.163-168.

14. Medelfart A., Aamo B., Sjøhaug K.A. and Dysthe B.E. Myopia among medical students in Norway. Acta Ophthalmologica. 1992. Vol. 70(3). P.317-322.

15. Mozolewska - Piotrowska K., Stepniewskaand J., Nawrocka J., Frequency and incidence of myopia among medical students. Klinika Oczna. 2005. Vol. 107(7-9). P.468-470.

16. Onal S., Toker E., Akingol Z., Arslan G., Ertan S., Turan C. and Kaplan O. Refractive errors of medical students in Turkey: one year follow-up of refraction and biometry. Optometry and Vision Science. 2007. Vol. 84(3). P.175-180.

17. Pajdeep P, Patel R. A study of refractive errors on students of Baroda Medical College. IJRRMS 2013 Vol. 3(1). P.18-19.

18. Sood R.S., Sood A. Prevalence of myopia among the medical students in western India vis-à-vis the east Asian epidemic. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. 2014. Vol. 13(1). P.65-67.

19. SuneethaChalasan, VasanthaKumar Jampala, PrasuntpriyaNayak. Myopia among medical students – A Cross Sectional Study in a South Indian Medical College. AL Ameen J Med Sci. 2012. Vol. 5(3). P. 233-242.

20. Woo W.W., Lim K.A., Yang H., Lim X.Y., Liew F., Lee Y.S. and Saw S.M. Refractive errors in medical students in Singapore. Singapore Medical Journal. 2004. Vol. 45(10). P.470-474.

21. Wu Y., Yi H., Liu W., Jia H., Eshita Y., Wang S., Qin P. and Sun J. Risk factors for

myopia in Inner Mongolia medical students in China. Open Journal of Epidemiology. 2012. Vol. 2(4). P.83-89.

22. Yoshikawa M., Yamashiro K., Miyake M., Oishi M., Akagi-Kurashige Y., Kumagai K., Nakata I., Nakanishi H., Oishi A., Gotoh N., Yamada R., Matsuda F., Yoshimura N. Comprehensive replication of the relationship between myopia-related genes and refractive errors in a large Japanese cohort. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014. Vol. 55(11). P.343-54.

**Контактная информация:**

**Кайыржанова Назерке Багдановна** – магистрант второго года обучения Государственного медицинского университета города Семей.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, г.Усть-Каменогорск, 070010, ул. Ульяновская, 67, кв. 43.

**E-mail:** naz\_ssma@mail.ru

**Телефон:** 87057551406

Получена: 28 марта 2016 / Принята: 15 апреля 2016 / Опубликовано online: 6 мая 2016

УДК 614.2-613.96-17.023.32

## **ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЗДОРОВОМУ ОБРАЗУ ЖИЗНИ УЧАЩИХСЯ СРЕДНИХ ШКОЛ И КОЛЛЕДЖЕЙ**

**Акбота К. Танжарык**, <http://orcid.org/0000-0002-2448-6012>

**Аян О. Мысаев**, <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>

**Асель К. Жанатбекова**, <http://orcid.org/0000-0003-0314-9583>

**Кымбат М. Абдыгалиева**, <http://orcid.org/0000-0002-7916-0407>

**Наргиз Амангельды**, <http://orcid.org/0000-0002-1135-1629>

**Даулет К. Алдынгуров**, <http://orcid.org/0000-0003-0915-7664>

**Государственный медицинский университет города Семей,  
Кафедра общественного здравоохранения, г. Семей, Казахстан**

### **Резюме**

Здоровье человека является одной из глобальных проблем современного общества, выходящих за рамки медицинской науки и практики. В последние годы отмечается рост заболеваемости среди молодых людей. Одной из причин подобной тенденции является отсутствие у молодых людей достаточного воспитания и практического опыта ведения здорового образа жизни. Молодежь удовлетворена своим здоровьем и готова вести здоровый образ жизни, но при этом общей культуры введения здорового образа жизни в сознании молодых людей еще не сформирована.

**Цель исследования** – изучения социальных и личностных аспектов молодых людей раннего юношеского периода, анализ факторов и условий, влияющие на формирование здорового образа жизни учащихся средних школ и колледжей.

**Материалы и методы.** Проведено анкетирование учащихся школ и колледжей города Семей. Изучена приверженность здоровому образу жизни молодых людей раннего юношеского периода, на основе изучения уровня тревожности, субъективных данных состояния здоровья, путем анкетирования и интервью. Общее количество респондентов - 563. Для сравнения групп применен Т–критерий, а вероятность распределения определялась при помощи  $\chi^2$ – Пирсона.

**Результаты исследования.** В исследовании изучены 20 потенциальных факторов, влияющих на формирование здорового образа жизни. В итоге, среди двух сравниваемых групп учащихся средних школ - 266, колледжей - 297, определены отличия среди учащихся средних школ и колледжей по признакам: пол, условия проживания, качество питания, отношение здоровому образу жизни, вредные привычки, ежедневная утренняя гимнастика, изменения в своей жизни по сравнению с прошлыми годами.

При оценке влияния социальных и психологических факторов на отношение к здоровому образу жизни совокупное включение всех учащихся раннего юношеского периода по городу Семей (563 респондента), определено влияние следующих факторов: место обучения, отношение к ЗОЖ, курение, наркотики, занятие спортом, ежегодный контроль здоровья, физическая активность, режим труда и питания, нужда психологической социальной помощи.

**Выводы.** Проведённое социологическое исследование выявило хорошую степень информированности учащихся средних школ и студентов колледжей о факторах здорового образа жизни, но низкую вовлеченность в здоровый образ жизни. Это свидетельствует о недостаточно сознательном отношении студентов к своему здоровью и мотивации к здоровому образу жизни, низкий уровень ответственности за собственное здоровье.

Значительная часть студенческой аудитории нуждается в продолжении работы по санитарному просвещению в целях создания и укрепления мотивации к здоровому образу жизни.

**Ключевые слова:** приверженность; здоровый образ жизни; учащиеся средних школ и колледжей.

## Summary

**COMMITMENT TO HEALTHY LIFESTYLES  
OF HIGH SCHOOL AND COLLEGE STUDENTS**

**Akbota K. Tanzharyk**, <http://orcid.org/0000-0002-2448-6012>

**Ayan O. Myssaev**, <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>

**Assel K. Zhanatbekova**, <http://orcid.org/0000-0003-0314-9583>

**Kymbat M. Abdygalieva**, <http://orcid.org/0000-0002-7916-0407>

**Nargiz Amangeldy**, <http://orcid.org/0000-0002-1135-1629>

**Daulet K. Aldyngurov**, <http://orcid.org/0000-0003-0915-7664>

**Semey State Medical University,  
Department of Public Health,  
Semey, Kazakhstan**

Human health is one of the global problems of modern society, beyond medical science and practice. In recent years there has been an increased incidence among young people. One of the causes this trend is the lack of young people adequate training and experience of leading a healthy lifestyle. Young people satisfied with their health and is ready to lead a healthy lifestyle, but the general culture of a healthy lifestyle in the minds of young people have not yet formed

**The purpose of research** - the study of the social and personal aspects of young people's early adolescence, analysis of the factors and conditions affecting the formation of a healthy lifestyle of students in secondary schools and colleges.

**Materials and methods.** We conducted a questionnaire survey of students in schools and colleges in Semey city. Studied commitment to a healthy lifestyle of young people early adolescence, through the study of the level of anxiety, subjective health status data, by means of questionnaires and interviews. The total number of respondents - 563. In comparison group used T-test and probability of distribution was determined using Pearson's chi-square.

**Results of the study.** The study investigated 20 potential factors affecting the formation of a healthy lifestyle. As a result, among the two comparable groups of high school students - 266 colleges - 297, identified the differences among students in secondary schools and colleges on the basis of gender, living conditions, quality of food, the attitude of a healthy lifestyle, bad habits, daily morning exercise, changes in his life as compared to previous years.

In assessing the impact of social and psychological factors on the attitude towards a healthy lifestyle combined inclusion of all students of early adolescence of the Semey city (563 respondents), specifically the impact of the following factors: the place of training, the attitude towards healthy lifestyles, smoking, drugs, exercise, annual health check, physical activity, work mode and power, need psychological social assistance.

**Conclusions.** The performed a case study showed a good awareness of high school students and college students about the factors of a healthy lifestyle, but lower involvement in a healthy lifestyle. This indicates insufficient conscious attitude of students towards their health and motivation for a healthy lifestyle, a low level of responsibility for their own health.

A significant part of the student audience needs to continue to work on health education in order to create and strengthen the motivation for a healthy lifestyle.

**Keywords:** commitment; healthy lifestyle; students of secondary schools and colleges.



Түйіндеме

## ОРТА МЕКТЕП ОҚУШЫЛАРЫ МЕН КОЛЛЕДЖ СТУДЕНТТЕРІНІҢ САЛАУАТТЫ ӨМІР САЛТЫН ҰСТАНУШЫЛЫҚ

**Ақбота К. Таңжарық**, <http://orcid.org/0000-0002-2448-6012>

**Аян О. Мысаев**, <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>

**Асель К. Жанатбекова**, <http://orcid.org/0000-0003-0314-9583>

**Қымбат М. Абдығалиева**, <http://orcid.org/0000-0002-7916-0407>

**Наргиз Амангельды**, <http://orcid.org/0000-0002-1135-1629>

**Даулет К. Алдынгуров**, <http://orcid.org/0000-0003-0915-7664>

Семей мемлекеттік медицина университеті,  
Қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасы,  
Семей қ., Қазақстан;

Адам денсаулығы медициналық ғылым мен тәжірибенің шеңберінен шығатын заманауи қоғамның жаһандық мәселесі болып табылады. Соңғы жылдары жастардың арасында сырқаттанушылықтың өсімі байқалады. Аталмыш тенденциясын бір себебі ретінде жастарда салауатты өмір салтын ұстану бойынша жеткілікті тәрбиенің және тәжірибенің жоқтығы қарастырылады. Жастар өз денсаулығына қанағаттанады және салауатты өмір салтын ұстануға дайын, бірақ салауатты өмір салтын ұстанудың жастарда жалпы мәдениеті қалыптаспаған.

**Зерттеу мақсаты** – ерте жастық шақ кезеңдегі жастардың әлеуметтік және жеке аспектілерін зерттеу, орта мектептер мен колледждердің оқушыларының салауатты өмір салтын қалыптастыруға әсер ететін факторлар мен шарттарды сараптау.

**Материалдары мен әдістері.** Семей қаласының мектептері мен колледждері оқушыларына сауалнама жүргізілді. Сауалнама және интервью арқылы беймазалық деңгейі, денсаулық жағдайының субъективті мәліметтері негізінде ерте жастық шақ кезеңіндегі жастардың салауатты өмір салтына берілгендігі зерттелді. Респонденттердің жалпы саны – 563. Топтарды салыстыруға Т-критерий қолданылды, тағайындау мүмкіншілігі  $\chi^2$  Пирсонның көмегімен анықталды.

**Зерттеу нәтижелері.** Зерттеуде салауатты өмір салтын қалыптастыруға әсер ететін 20 потенциалды фактор зерттелді. Соңында екі салыстырмалы топ мектеп оқушылары – 266, колледж- 297, келесі белгілер бойынша айырмашылықтар анықталды: жынысы, өмір сүру жағдайлары, тамақтану сапасы, салауатты өмір салтына көзқарасы, зиянды әдеттері, күнделікті таңертеңгілік гимнастика, бұрынғы жылдармен салыстырғандағы өміріндегі өзгерістер.

Салауатты өмір салтына көзқарасқа әсеріне әлеуметтік және психологиялық факторларын бағалауда Семей қаласы бойынша (563 респондент) ерте жастық шақ кезеңдегі барлық оқушылар жиынтығы қатысты. Келесі факторлар әсері анықталды: оқу орны, СӨС көзқарасы, темекі шегу, нашақорлық, спортпен айналысу, денсаулықты жыл сайын бақылау, физикалық белсенділік, еңбек пен тамақтану режимі, психологиялық әлеуметтік көмекке мұқтаждығы.

**Қорытынды.** Жүргізілген әлеуметтік зерттеу мектеп оқушылары мен колледж студенттерінің салауатты өмір салты факторлары туралы ақпараттанудың жақсы дәрежесін анықтады, бірақ салауатты өмір салтын ұстанудың төмен дәрежесін көрсетті. Бұл студенттердің өз денсаулығына және салауатты өмір салтына мотивацияның саналы көзқарасының жеткіліксіздігін, өз денсаулығына жауапкершіліктің төменгі дәрежесін көрсетеді.

Студенттік аудиторияның басым көпшілігі салауатты өмір салтын нығайту мен мотивациялау бойынша санитарлық ағарту жұмыстарының жалғасуына мұқтаж.

**Кілтті сөздер:** бейімділік; салауатты өмір салты; орта мектеп және колледж оқушылары.

**Библиографическая ссылка:**

Танжарык А.К., Мысаев А.О., Жанатбекова А.К., Абдыгалиева К.М., Амангельды Н., Алдынгуров Д.К. Приверженность здоровому образу жизни учащихся средних школ и колледжей // Наука и Здравоохранение. 2016. №2. С. 139-149.

Tanzharyk A.K., Myssaev A.O., Zhanatbekova A.K., Abdygalieva K.M., Amangeldy N., Aldyngurov D.K. Commitment to healthy lifestyles of high school and college students. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 2, pp. 139-149.

Танжарык А.К., Мысаев А.О., Жанатбекова А.К., Абдыгалиева К.М., Амангельды Н., Алдынгуров Д.К. Приверженность здоровому образу жизни учащихся средних школ и колледже // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №2. Б. 139-149.

**Введение.** Здоровье человека является одной из глобальных проблем современного общества, выходящих за рамки медицинской науки и практики [2]. В последние годы отмечается рост заболеваемости среди молодых людей. Одной из причин подобной тенденции является отсутствие у молодых людей достаточного воспитания и практического опыта ведения здорового образа жизни [10; 1].

Современное обучение в медицинском колледже характеризуется динамичностью, высокой интенсивностью труда, возрастанием объема информации, что предъявляет высокие требования к студентам, в том числе и к состоянию их здоровья [10; 5].

Ведя здоровый образ жизни, защищают свой организм от неблагоприятной окружающей среды. Достаточная двигательная активность, закаливание; рациональное питание, соблюдение режима дня, личная гигиена, отказ от вредных привычек - элементарные включающиеся здорового образа жизни индивида [4].

Формирование здорового образа жизни в молодежной среде – это сложный системный процесс, он охватывает различные компоненты образа жизни современного человека и включает основные сферы и направления жизнедеятельности [3].

Здоровье молодых людей изучены во многих исследованиях, но механизмы формирования здорового образа жизни и факторы, влияющие на них, изучались гораздо реже. Исследователи приводят данные об отношении к физической красоте, конституции тела, старение, тревожность, эйджизм и пол. Результаты этих исследований показывают связь между компонентами объективированного сознания тела (наблюдения, стыда и

контроля), стеснение конституции тела, возрастную тревожность (страх старение, психологических проблем, физического облика, и страх потерь), эйджизма и пола [6,11,13]. Остаются актуальными образовательные усилия, направленные на снижение тревоги, культурное, психическое и физическое воспитание по отношению к тревоге старения и эйджизма [7; 12].

Улучшение качества образования и укрепление здоровья молодых людей требует комплексных мероприятий со стороны системы образования средних школ и колледжей в особом подходе к санитарно-просветительской работе, пропаганде и формированию здорового образа жизни как индивидуально, так и в сообществе учащихся, возможности участия самого учащегося в поддержании собственного здоровья и профилактике ряда заболеваний, переутомления и преждевременного старения организма [8,9].

Молодежь удовлетворена своим здоровьем и готова вести здоровый образ жизни. Молодежь смотрит на жизнь с оптимизмом. Ценность здоровья выделяется как одна из наиболее значимых. Но при этом общей культуры введения здорового образа жизни в сознании молодых людей еще не сформирована [3].

**Цель исследования** – изучения социальных и личностных аспектов молодых людей раннего юношеского периода, анализ факторов и условий, влияющие на формирование здорового образа жизни учащихся средних школ и колледжей.

**Материалы и методы исследования**

**Участники исследования** отбирались из числа учащихся школ и колледжей города Семей случайным методом. Проведено

исследование приверженности здоровому образу жизни молодых людей раннего юношеского периода, на основе изучения уровня тревожности, субъективных данных состояния здоровья, путем анкетирования и интервью. Общее количество респондентов - 563.

Каждому участнику были подробно изложены цель и детали исследования, а также роль участников исследования. До начала анкетирования от всех участников получено информационное согласие. Исследование проводилось с января месяца по март месяц 2016 г.

В исследование случайным методом отобраны учащиеся 5 школ и 4-х колледжей города Семей. Всего в анкетировании приняли участие 576 респондентов, 4 человека отказались от анкетирования, 9 анкет заполнены не верно. В окончательный анализ включено – 563 анкеты.

Каждому участнику были представлены опросники: «Отношение к здоровью», «Субъективная оценка образа жизни и соматического здоровья» и 16 дополнительных вопросов с вариантами ответов на казахском и русском языках.

#### **Анкетирование**

Каждый участник исследования ответил на вопросы анкеты. В данной анкете рассматриваются следующие факторы: характеристика участников исследования по полу, возрасту, условиям проживания, источники и уровень питания, перенесенные заболевания, отношение к здоровому образу жизни, отношение к спорту, вредные привычки, ежегодный контроль здоровья, ежедневная утренняя гимнастика, полезные двигательные оздоравливающие активности, режим труда и отдыха, санаторно-курортный и оздоровительный отдых, психологический дискомфорт в школе или колледже, необходимость психологической и социальной помощи, изменения в своей жизни по сравнению с прошлыми годами, стрессовые сотресения за последний год.

#### **Статистический анализ данных**

Количественные переменные представлены в виде средней и стандартного отклонения (SD). Качественные переменные представлены в виде абсолютного числа и долевого процента. Для определения медицинских и социальных

факторов, влияющих на отношение к здоровому образу жизни, применены  $t$ -тест и критерий Манну-Уитни, вероятность распределения определялось при помощи  $\chi^2$  – Пирсона. Статистическая значимость в нашем исследовании принята за  $p < 0,05$ . Статистический анализ проводился с использованием SPSS версии 20 для Windows (Licensed version - SPSS Semey State Medical University, Kazakhstan).

#### **Результаты исследования**

##### **Характеристика выборки**

Из 563 респондентов 266 (47,2 %) учащиеся средних школ и 266 (47,2 %) колледжей. По полу 320 (56,8 %) мужчины и 243 (43,2 %) женщины. Средний возраст участников составил 16,42 (SD=0,981) лет с интервалом от 15 до 19 лет.

Большая часть участников проживает с родителями, в школах 265 (99,6 %) и 190 (64 %) в колледжах, самостоятельно отдельно от родителей проживают учащиеся колледжей 107 (36 %).

Домашнее питание используют в школах 219 (82,3 %) против 260 (87,5 %) в колледжах, при этом удовлетворенность качеством пищи отмечают только 133 (50 %) школьников и 189 (63,6 %) учащихся колледжей. Чуть менее половины учащихся отмечают перенесенные серьезные заболевания 113 (42,5 %) в средних школах и 102 (34,3 %) в колледжах (таблица 1).

Учащиеся средних школ 80 (30,1 %) соблюдают здоровый образ жизни, а в колледжах 132 (44,4 %), регулярно занимаются спортом 212 (79,7 %) против 238 (80,1 %) (рис.1), вредные привычки больше распространены в колледжах: курение - 2,4 %, спиртные напитки - 5,4 %, наркотики - 1,7 %. (рис.2).

При определении вероятности распределения признаков по  $\chi^2$  – Пирсона среди учащихся средних школ и колледжей, статистически значимые различия определены по полу, условиям проживания, качеству питания, отношению к здоровому образу жизни и наличию вредных привычек. Как оказалось, значимых отличий нет по следующим признакам: домашнее питание или иные источники ( $p=0,083$ ), банальные или серьезные перенесенные заболевания ( $p=0,56$ ), занятие спортом регулярно или не занимаются ( $p=0,083$ ) (таблица 1).

Таблица 1.

## Распределение признаков и переменных среди учащихся средних школ и колледжей.

Признаки	переменные	школы n - 266 (47,2 %)	колледжи n - 297 (52,7 %)	$\chi^2$
Пол	муж жен	125 (47 %) 141 (53 %)	194 (65,3 %) 103 (34,7 %)	$p < 0,001$
Возраст		16,2 (SD=0,698)	16,6 (SD=1,146)	
Проживание	с родителями отдельно	265 (99,6 %) 1 (0,4 %)	190 (64 %) 107 (36 %)	$p < 0,001$
Источники питания	домашнее другие источники	219 (82,3 %) 47 (17,7 %)	260 (87,5 %) 37 (12,5 %)	$p = 0,083$
Качество питания	удовлетворен не удовлетворен	133 (50 %) 133 (50 %)	189 (63,6 %) 108 (36,4 %)	$p < 0,001$
Перенесенные заболевания	банальные серьезные	153 (57,5 %) 113 (42,5 %)	195 (65,7 %) 102 (34,3 %)	$p = 0,56$
Отношение к ЗОЖ	соблюдают не соблюдают	80 (30,1 %) 186 (69,9 %)	132 (44,4 %) 165 (55,6 %)	$p < 0,001$
Отношение к спорту	регулярно не занимаются	212 (79,7 %) 54 (20,3 %)	238 (80,1 %) 59 (19,9 %)	$p = 0,083$
Вредные привычки	курение спиртные напитки наркотики	4 (1,5 %) 1 (0,4 %) 0 (0 %)	7 (2,4 %) 16 (5,4 %) 5 (1,7 %)	$p = 0,031$

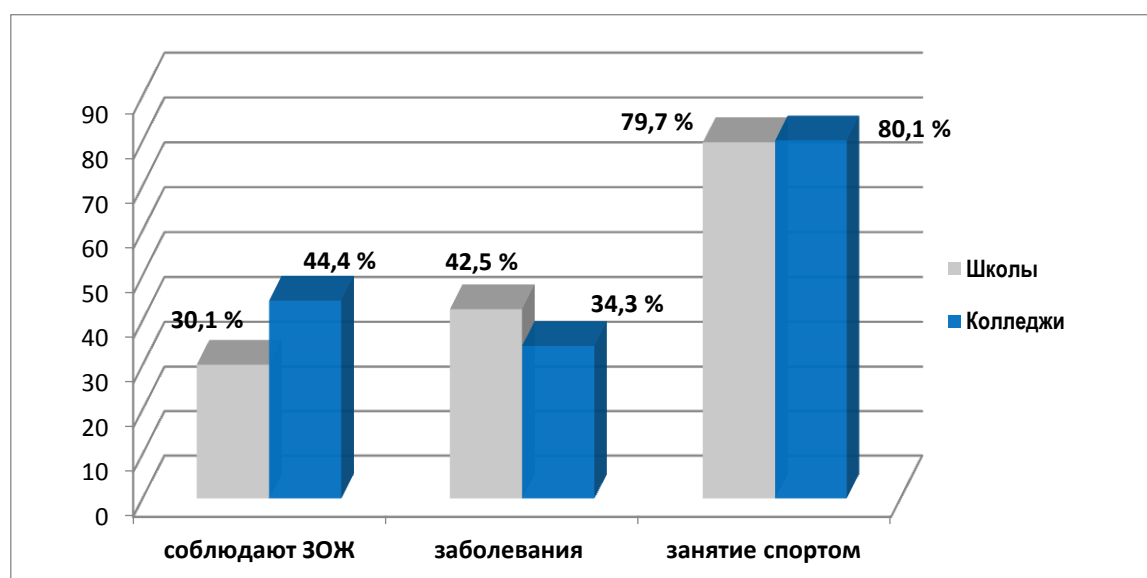


Рисунок 1 - Отношение к здоровому образу жизни и спорту.

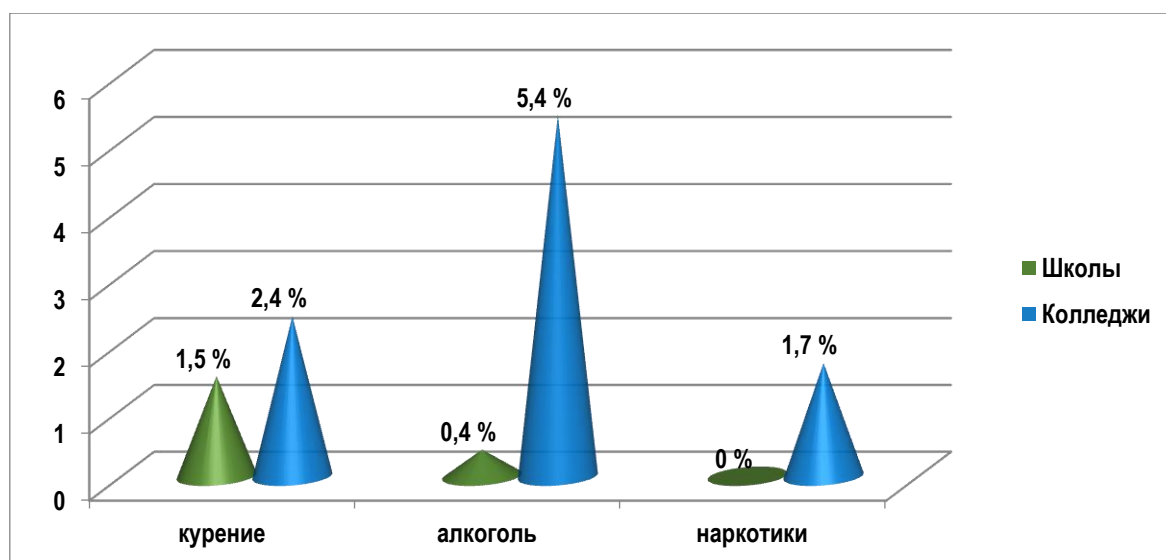


Рисунок 2 - Вредные привычки.

**Отношение к здоровому образу жизни**

На следующем этапе нами проведено исследование субъективной оценки образа жизни и соматического здоровья. Значимые различия найдены между учащимися средних школ и колледжей по следующим

переменным: «ежедневная утренняя гимнастика» ( $p < 0,001$ ) и «изменения в своей жизни по сравнению с прошлыми годами» ( $p = 0,005$ ). По остальным признакам статистически значимых отличий не найдено (таблица 2).

Таблица 2.

**Образ жизни учащихся средних школ и колледжей.**

Переменные		Школы	Колледжи	$\chi^2$
Ежегодный контроль здоровья	да	180	214	$p = 0,257$
	нет	86	83	
Ежедневная утренняя гимнастика	да	83	142	$p < 0,001$
	нет	183	155	
Полезные двигательные оздоравливающие активности	да	223	235	$p = 0,152$
	нет	43	62	
Достаточный уровень питания, рациональный режим труда и отдыха	да	213	252	$p = 0,136$
	нет	53	45	
Санаторно-курортный и оздоровительный отдыха	да	153	181	$p = 0,409$
	нет	113	116	
Психологический дискомфорт в школе или колледже	да	61	59	$p = 0,152$
	нет	205	238	
Необходимость психологической и социальной помощи	да	27	43	$p = 0,12$
	нет	239	254	
Изменения в своей жизни по сравнению с прошлыми годами	да	201	192	$p = 0,005$
	нет	65	105	
Стрессовые сотресения за последний год	да	64	61	$p = 0,316$
	нет	202	236	

Для измерения приверженности здоровому образу жизни учащихся школ и колледжей в сравнении можно определив характер образа жизни по стандартизированной анкете, где результат интерпретируется по следующим уровням: «Высокая» = 88-60 очков, «Хорошая» = 59-50 очков, «Удовлетворительная» = 49-35

очков, «Низкая» = 30 очков и меньше. Таким образом, при сравнении учащихся школ и колледжей опосредованное сравнение средних в двух группах показало статистическое отличие только по уровню «Хорошая» приверженность ( $P < 0,001$ ), а по остальным уровням отличий нет (рисунок 2).

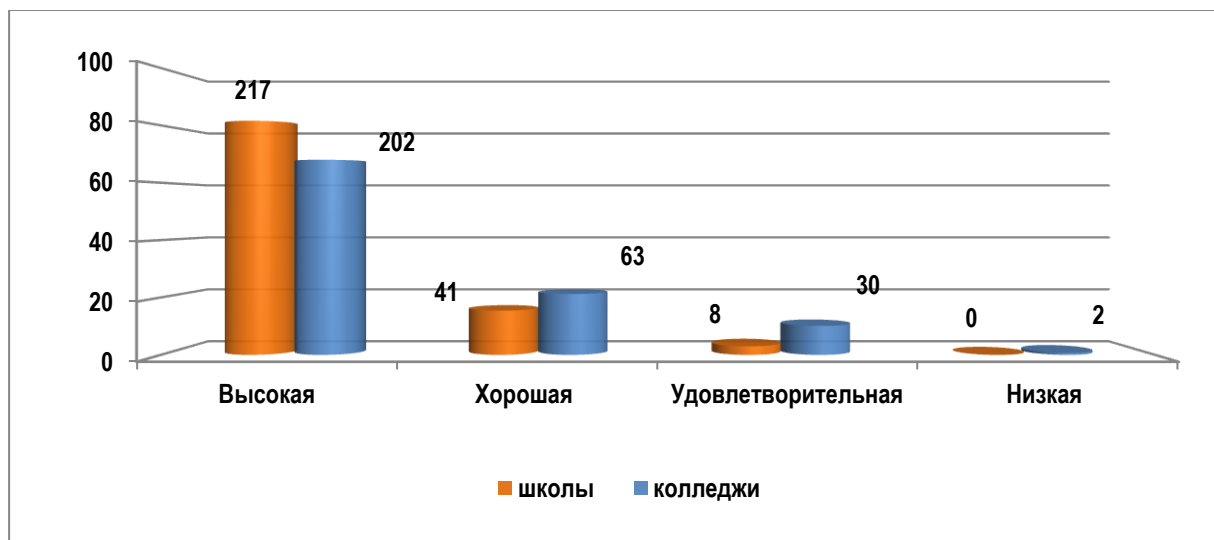


Рисунок 3 – Уровень приверженности здоровому образу жизни.

При совокупном сравнении средних значений определены статистический

значимые отличия между исследуемыми группами ( $P < 0,001$ ) (таблица 3).

Таблица 3.

#### Приверженность здоровому образу жизни учащихся школ и колледжей.

Приверженность здоровому образу жизни	Средние значения		t - test
	школы	колледжи	
Высокая (60-88)	71,47 (81,58%)	71,12 (68,01%)	$p = 0,635$
Хорошая (50-59)	56,2 (15,41%)	53,70 (21,21%)	$p < 0,001$
Удовлетворительная (35-49)	44,38 (3,01%)	44,73 (10,1%)	$p = 0,805$
Низкая (30 и ниже)	-	28,50 (0,67%)	-
<b>Средние значения</b>	68,30 (SD=9,76)	64,47 (SD=11,98)	$p < 0,001$

На заключительном этапе исследования мы включили все выше перечисленные факторы в комплексный анализ для сравнения средних с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Всего в анализ включено 20 факторов, которые могут играть роль в формировании приверженности к здоровому образу жизни.

В итоге, среди двух сравниваемых групп учащихся средних школ - 266, колледжей - 297, определены отличия среди учащихся средних школ и колледжей по признакам: пол, условия проживания, качество питания, отношение здоровому образу жизни, вредные привычки, ежедневная утренняя гимнастика, изменения в своей жизни по сравнению с прошлыми годами (таблица 3).

Таблица 4.

**Субъективная оценка образа жизни.**

Признаки	переменные	t-test	p - value
Место обучения	школа	68,3	p < 0,001
	колледж	64,4	
Пол	муж	66,41	p = 0,79
	жен	66,11	
Заболевания	банальные простудные	65,91	p = 0,311
	серьезные заболевания	66,89	
Отношение к ЗОЖ	соблюдают	67,84	p = 0,01
	не соблюдают	65,34	
Курение	курит	60,61	p = 0,028
	не курит	66,47	
Спирт напитки	употребляет	64,71	p = 0,554
	не употребляет	66,33	
Наркотики	да	54,4	p = 0,017
	нет	66,39	
Занятие спортом	регулярно	67,6	p < 0,001
	не занимаются	61,04	
Источники питания	домашнее	66,54	p = 0,193
	иные источники	64,82	
Качество питания	удовлетворительное	66,77	p = 0,23
	не удовлетворительное	65,63	
Ежегодный контроль здоровья	да	67,25	p = 0,002
	нет	64,03	
Утренняя гимнастика	да	67,49	p = 0,35
	нет	65,48	
Физическая активность	да	67,52	p < 0,001
	нет	60,9	
Режим труда и питания	да	67,25	p < 0,001
	нет	61,7	
Санаторно-курортный оздоровительный отдых	да	67,21	p = 0,17
	нет	64,93	
Психологический дискомфорт	да	66,34	p = 0,948
	нет	66,27	
Нужда психологической соц. помощи	да	63,33	p = 0,018
	нет	66,7	
Изменения в жизни	да	66,86	p = 0,061
	нет	64,95	
Стрессовые ситуации за год	да	64,81	p = 0,94
	нет	66,7	

**Обсуждение результатов**

Как известно, отношение к здоровому образу жизни напрямую зависит от состояния самосознания, коммуникаций в социуме, психологического и социального статуса, свободы деятельности и выбора, от стрессов и чрезмерной озабоченности, организованности досуга, уровня образования, доступа к культурному наследию,

социальному, психологическому и профессиональному самоутверждению, психотипа и адекватности коммуникаций и взаимоотношений. В наше исследование включены такие факторы, как место обучения, пол, возраст, отношение к спорту и приверженность к здоровому образу жизни, источники питания и качество пищи, перенесенные заболевания и вредные

привычки, физическая активность и психологический дискомфорт, режим труда и отдыха, и т.д.

При оценке влияния социальных и психологических факторов на отношение к здоровому образу жизни совокупное включение всех учащихся раннего юношеского периода по городу Семей (563 респондента), определено влияние следующих факторов: место обучения, отношение к ЗОЖ, курение, наркотики, занятие спортом, ежегодный контроль здоровья, физическая активность, режим труда и питания, нужда психологической социальной помощи.

Интерпретируя полученные показатели в двух группах среди учащихся средних школ и учащихся колледжей, мы пришли к следующим выводам.

#### **Выводы**

Проведённое социологическое исследование выявило хорошую степень информированности учащихся средних школ и студентов колледжей о факторах здорового образа жизни, но низкую вовлечённость в здоровый образ жизни. Это свидетельствует о недостаточно сознательном отношении студентов к своему здоровью и мотивации к здоровому образу жизни, низкий уровень ответственности за собственное здоровье.

Результаты проведённого исследования будут использованы для определения слабых сторон в воспитательной и профилактической работе школ и колледжей по формированию здорового образа жизни и определения приоритетов в её организации.

Значительная часть студенческой аудитории нуждается в продолжении работы по санитарному просвещению в целях создания и укрепления мотивации к здоровому образу жизни.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

*Авторы в равной степени принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи.*

*Конфликт интересов отсутствует.*

#### **Литература:**

1. ВОЗ. Здоровье подростков. 2015. [Электронный ресурс]. URL: [www.who.int](http://www.who.int). (дата обращения: 25.03.2016).

2. ВОЗ. Здоровье и права человека. 2016. [Электронный ресурс]. URL: [www.who.int](http://www.who.int). (дата обращения: 12.03.2016).

3. *Максимова А.Т.* Обучение искусству и культуре здоровой жизни в программе переподготовки специалистов // Здоровье берегающее образование. 2008. № 1. С. 27.

4. *Хало П.* Психозология человека/ монография. Часть I, 2011. С. 208.

5. *Яшкевич И.* Пространство междисциплинарной методологии в исследовании человека: этические измерения и принципы // Пространство и Время. 2011. №2. С. 59.

6. *Bodner E.* On the origins of ageism among older and younger adults // International psychogeriatrics / IPA. 2009. № 6 (21). С. 1003–1014.

7. *Gendron T.L., Lydecker J.* The Thin-Youth Ideal: Should We Talk About Aging Anxiety in Relation to Body Image? // International journal of aging & human development. 2016. № 4 (82). С. 255–270.

8. *Hunt S., Wisocki P., Yanko J.* Worry and use of coping strategies among older and younger adults // Journal of Anxiety Disorders. 2003. № 5 (17). С. 547–560.

9. *Karlin B.E., Duffy M., Gleaves D.H.* Patterns and predictors of mental health service use and mental illness among older and younger adults in the United States. // Psychological Services. 2008. № 3 (5). С. 275–294.

10. *Killackey E., Allott K., Woodhead G., Connor S., Dragon S., Ring, J.* Individual placement and support, supported education in young people with mental illness: an exploratory feasibility study. // Early intervention in psychiatry. 2007. Vol. 1, issue 4.

11. *McConatha J., Schnell F., Volkwein K., Riley L., Leach E.* Attitudes toward aging: a comparative analysis of young adults from the United States and Germany. // International journal of aging & human development. 2003. № 3 (57). С. 203–215.

12. *Moore G.F., Littlecott H., Fletcher A., Hewitt G., Murphy S.* Variations in schools' commitment to health and implementation of health improvement activities: a cross-sectional study of secondary schools in Wales. // BMC public health. 2016. № 1 (16). С. 138.

13. *Noser A., Zeigler-Hill V.* Investing in the



ideal: does objectified body consciousness mediate the association between appearance contingent self-worth and appearance self-esteem in women? // *Body image*. 2014. № 2 (11). С. 119–125.

#### References:

1. ВОЗ. Zdorov'e podrostkov [World Health Organization. Health of adolescents]. 2015. Available at [www.who.int](http://www.who.int). (accessed: 25.03.2016).

2. ВОЗ. Zdorov'e podrostkov [World Health Organization. Health and Human Rights]. 2016. Available at [www.who.int](http://www.who.int). (accessed: 12.03.2016).

3. Makskatova A.T. Obuchenie iskusstvu i kul'ture zdorovoi zhizni v programme perepodgotovki spetsialistov [Learning the art and culture of a healthy life in the program of retraining of specialists]. *Zdorov'e sberegayushchee obrazovanie* [Health-saving education]. 2008, 1. 27p.

4. Khalo P. Psikhoeкологиya cheloveka. [Psycho-ecology of man]. Monograph. part I, 2011, С. 208.

5. Yashkevich I. Prostranstvo mezhdistsiplinarnoi metodologii v issledovanii cheloveka: eticheskie izmereniya i printsipy [A space interdisciplinary methodology in research of human: ethical measurements and principles]. *Prostranstvo i Vremya*. [Space and Time]. 2011, 2, pp. 59.

6. Bodner E. On the origins of ageism among older and younger adults. *International psychogeriatrics / IPA*. 2009, № 6 (21). pp. 1003–1014.

7. Gendron T.L., Lydecker J. The Thin-Youth

Ideal: Should We Talk About Aging Anxiety in Relation to Body Image? *International journal of aging & human development*. 2016, № 4 (82). pp. 255–270.

8. Hunt S., Wisocki P., Yanko J. Worry and use of coping strategies among older and younger adults. *Journal of Anxiety Disorders*. 2003, № 5 (17). pp. 547–560.

9. Karlin B.E., Duffy M., Gleaves D.H. Patterns and predictors of mental health service use and mental illness among older and younger adults in the United States. *Psychological Services*. 2008, № 3 (5), pp. 275–294.

10. Killackey E., Allott K., Woodhead G., Connor S., Dragon S., Ring, J. Individual placement and support, supported education in young people with mental illness: an exploratory feasibility study. *Early intervention in psychiatry*. 2007, Vol. 1, issue 4.

11. McConatha J., Schnell F., Volkwein K., Riley L., Leach E. Attitudes toward aging: a comparative analysis of young adults from the United States and Germany. *International journal of aging & human development*. 2003, 3 (57). pp. 203–215.

12. Moore G.F., Littlecott H., Fletcher A., Hewitt G., Murphy S. Variations in schools' commitment to health and implementation of health improvement activities: a cross-sectional study of secondary schools in Wales. *BMC public health*. 2016, № 1 (16). pp. 138.

13. Noser A., Zeigler-Hill V. Investing in the ideal: does objectified body consciousness mediate the association between appearance contingent self-worth and appearance self-esteem in women? *Body image*. 2014, № 2 (11). pp. 119–125.

#### Контактная информация:

**Танжарық Ақбота Қайратқызы.** – магистрант по специальности «Общественное здравоохранение» Государственного медицинского университета города Семей.

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

**E-mail:** bota.kairat@mail.ru

**Телефон:** 87756633446

Получена: 02 апреля 2016 / Принята: 21 апреля 2016 / Опубликовано online: 6 мая 2016

УДК 614.2:617

## **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ РАБОЧЕГО ВРЕМЕНИ У СОТРУДНИКОВ ОТДЕЛЕНИЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ**

**Жанат Р. Баймаганбет**, <http://orcid.org/0000-0001-9818-495X>

**Даулет К. Алдынгуров**, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

**Асхат Ж. Бекбосынов**, <http://orcid.org/0000-0001-5571-4973>

**Айдар А. Кусаинов**, <http://orcid.org/0000-0002-4615-9928>

**Мурат Е. Темиржанов**, <http://orcid.org/0000-0002-7126-3508>

**Жаркын А. Куаныш**, <http://orcid.org/0000-0001-6537-3834>

Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Казахстан

### **Резюме**

Оптимизация деятельности сотрудников лечебных учреждений, в том числе отделений хирургического профиля, является неотъемлемой частью реформирования системы здравоохранения. Одним из важных направлений является информатизация, реализуемая посредством разработки и эксплуатации медицинских информационных систем.

**Цель исследования** – сравнительный анализ распределения рабочего времени у сотрудников отделений хирургического профиля, осуществляющих и не осуществляющих использование медицинской информационной системы.

**Материалы и методы.** В рамках работы проведено анкетирование и мониторинг рабочего времени 74 врачей-хирургов, в том числе 55 – в г.Семей и 19 – в г.Павлодар, и 117 средних медицинских работников в отделениях соответствующего профиля (84 и 33 соответственно). В условиях Областного кардиологического центра г.Павлодар функционировала медицинская информационная система. Проанализировано распределение рабочего времени у медицинских работников различных категорий.

**Результаты исследования.** В структуре распределения рабочего времени преобладала непосредственная лечебно-диагностическая деятельность. Однако значительная часть времени использовалась для осуществления мероприятий, непосредственно не связанных с лечебно-диагностическим процессом. Основным элементом таковых являлась работа с медицинской документацией. Использование МИС обеспечивало замещение обработки бумажной документации более чем на 50% и снижение времени на данный элемент трудового процесса в среднем на 6-8% от общей продолжительности смены. В результате достигалось более адекватное распределение трудовых нагрузок в течение рабочего дня, увеличение продолжительности личного времени и эффективности его использования. Не было выявлено существенных проблем в работе пользователей с МИС.

**Выводы.** В структуре рабочего времени врачей и средних медицинских работников в условиях хирургического отделения значительная часть отводится на обработку медицинской документации в бумажной и, в случае использования МИС, электронной форме. Применение МИС снижает продолжительность обработки медицинской документации на 6-8% в зависимости от должности работающего. Сэкономленное время используется, главным образом, на увеличение производительной лечебно-диагностической деятельности, а также на увеличение времени отдыха.

**Ключевые слова:** оптимизация рабочего времени; хирургическое отделение; медицинская информационная система

## Summary

**THE COMPARATIVE ANALYSIS OF DISTRIBUTION OF WORKING HOURS AT THE STAFF OF THE SURGICAL DEPARTMENT USING MEDICAL INFORMATION SYSTEM****Zhanat R. Baymaganbet**, <http://orcid.org/0000-0001-9818-495X>**Daulet K. Aldyngurov**, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>**Askhat Zh. Bekbosynov**, <http://orcid.org/0000-0001-5571-4973>**Aidar A. Kussainov**, <http://orcid.org/0000-0002-4615-9928>**Murat E. Temirzhanov**, <http://orcid.org/0000-0002-7126-3508>**Zharkyn A. Kuanysh**, <http://orcid.org/0000-0001-6537-3834>**Semey State Medical University,  
Semey, Kazakhstan**

Optimization of activity of staff of medical institutions, including surgical departments, is an integral part of reforming of health system. One of the important directions is the informatization realized by means of development and operation of medical information systems.

**Research objective** – the comparative analysis of distribution of working hours at the staff of surgical departments which are carrying out and not carrying out use of medical information system.

**Materials and methods.** Within work questioning and monitoring of working hours of 74 doctors-surgeons, including 55 – is carried out to Semey and 19 – to Pavlodar, and 117 averages of health workers in offices of the corresponding profile (84 and 33 respectively). In the conditions of the Pavlodar Regional cardiological center the medical information system functioned. Distribution of working hours at health workers of various categories is analysed.

**Results of research.** Direct medical and diagnostic activity prevailed in structure of distribution of working hours. However the considerable part of time was used for implementation of the actions which are directly not connected with medical and diagnostic process. A basic element of those was work with medical documentation. Use of MIS provided replacement of processing of paper documentation more than for 50% and decrease in time for this element of labor process on average by 6-8% of the general duration of change. More adequate distribution of labor loadings during the working day, increase in duration of personal time and efficiency of his use was as a result reached. Vital issues in work of users with MIS haven't been revealed.

**Conclusions.** In structure of working hours of doctors and average health workers in the conditions of surgical office the considerable part is allocated on processing of medical documentation in paper and, in case of use of MIS, for an electronic form. Application of MIS reduces duration of processing of medical documentation by 6-8% depending on a position of working. The saved time is used, mainly, on increase in productive medical and diagnostic activity, and also on increase in time of rest.

**Keywords:** optimization of working hours; surgical office; medical information system.

Түйіндеме

## МЕДИЦИНАЛЫҚ АҚПАРАТТЫҚ ЖҮЙЕЛЕРДІ ПАЙДАЛАНУДЫ ХИРУРГИЯЛЫҚ БӨЛІМ ҚЫЗМЕТКЕРЛЕРІНІҢ ЖҰМЫС УАҚЫТЫН БӨЛУГЕ САЛЫСТЫРМАЛЫ АНАЛИЗ ЖАСАУ

**Жанат Р. Баймаганбет**, <http://orcid.org/0000-0001-9818-495X>

**Даулет К. Алдынгуров**, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

**Асхат Ж. Бекбосынов**, <http://orcid.org/0000-0001-5571-4973>

**Айдар А. Кусаинов**, <http://orcid.org/0000-0002-4615-9928>

**Мурат Е. Темиржанов**, <http://orcid.org/0000-0002-7126-3508>

**Жаркын А. Куаныш**, <http://orcid.org/0000-0001-6537-3834>

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

Емдеу мекемелерінің, соның ішінде хирургия бөлімінің қызметкерлерінің қызметін оңтайландыру денсаулық сақтау жүйесін реформалаудың ажырамас бөлігі болып табылады. Негізгі бағыттардың бірі медициналық ақпараттық жүйелерді әзірлеу мен пайдалану арқылы жүзеге асырылатын ақпараттандыру бағыты болып табылады.

**Зерттеу мақсаты** – медициналық ақпараттық жүйелерді пайдалануды жүзеге асыратын және жүзеге асырмайтын хирургиялық бөлім қызметкерлерінің жұмыс уақытын бөлуге салыстырмалы анализ жасау.

**Материалдар мен әдістері.** Жұмыс барысында 74 хирург, оның ішінде 55-Семей қаласынан, 19-Павлодар қаласынан және хирургия бөлімінің 117(84-Семей, 33-Павлодар) орта медицина қызметкерлерінің жұмыс уақытына сауалнама мен мониторлау жүргізілді. Павлодар қаласының Облыстық кардиологиялық орталығында медициналық ақпараттық жүйе жұмыс істеді. Түрлі категориядағы медицина қызметкерлерінің жұмыс уақытын бөлуге талдау жасалынды.

**Зерттеу нәтижесі.** Жұмыс уақытын бөлу құрылымында тікелей емдеу-диагностикалық қызметі басым болды. Бірақ уақыттың айтарлықтай бөлігі емдеу-диагностикалық үрдіспен байланысы жоқ іс-шараларды жүзеге асыру үшін қолданылды. Мұндай жұмыстардың негізгі элементі медициналық құжаттармен жұмыс болып табылады. Медициналық ақпараттық жүйені қолдану құжаттарды қағаз жүзінде өңдеуді 50% алмастырады және еңбек үрдісіндегі бұл элементке кететін уақытты орташа 6-8% төмендетеді. Нәтижесінде жұмыс күнінің еңбек жүктемесін адекватты бөлуді қамтамасыз етіп, жеке уақыттың ұзақтығын арттырады және оны тиімді қолдануға мүмкіндік береді. Медициналық ақпараттық жүйені қолданушылардың жұмысында ешқандай проблемалар анықталған жоқ.

**Қорытынды.** Хирургия бөлімінің дәрігерлері мен орта медицина қызметкерлерінің жұмыс уақытының айтарлықтай бөлігі медициналық құжаттарды қағаз жүзінде, ал МАЖ қолданған жағдайда электронды формада өңдеуге жұмсалады. МАЖ қолдану медициналық құжатты өңдеуді қызметкердің лауазымына байланысты 6-8% төмендетеді. Үнемделген уақыт емдеу-диагностикалық қызмет өнімділігін арттыруға, сондай-ақ демалыс уақытына пайдаланылады.

**Түйін сөздер:** жұмыс уақытын оңтайландыру; хирургия бөлімі; медициналық ақпараттық жүйе.

**Библиографическая ссылка:**

Баймаганбет Ж.Р., Алдынгулов Д.К., Бекбосынов А.Ж., Кусаинов А.А., Темиржанов М.Е., Куаныш Ж.А. Сравнительный анализ распределения рабочего времени у сотрудников отделений хирургического профиля при использовании медицинской информационной системы // Наука и здравоохранение. 2016. №2. С. 150-161.

Baymaganbet Zh.R., Aldyngurov D.K., Bekbosynov A.Zh., Kussainov A.A., Temirzhanov M.E., Kuanysh Zh.A. The comparative analysis of distribution of working hours at the staff of the surgical department using medical information system. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 2, pp. 150-161.

Баймаганбет Ж.Р., Алдынгулов Д.К., Бекбосынов А.Ж., Кусаинов А.А., Темиржанов М.Е., Куаныш Ж.А. Медициналық ақпараттық жүйелерді пайдалануды хирургиялық бөлім қызметкерлерінің жұмыс уақытын бөлуге салыстырмалы анализ жасау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №2. Б. 150-161.

**Введение**

Опыт работы отечественных лечебных учреждений показывает, что при достаточно высокой клинической эффективности медицинских услуг их экономическая эффективность нередко оказывается низкой. Труд медицинского персонала не всегда используется рационально.

Преобразования в деятельности хирургической службы как составная часть реформ в здравоохранении должны осуществляться на основе анализа качества хирургической помощи и определения как сильных, так и слабых сторон деятельности сотрудников различных специальностей, работающих в разных учреждениях здравоохранения с как с разными, так и со сходными категориями пациентов [2,4,5,9].

Затраты рабочего времени зависят от организации труда в лечебном учреждении. В последнее время одним из основных подходов к оптимизации труда медицинских работников является использование современных информационных технологий [1]. Наиболее адекватным считается интеграция всех информационных функций в единый программно-аппаратный комплекс, именуемый медицинской информационной системой (МИС) [3,7].

**Цель исследования** – сравнительный анализ распределения рабочего времени у сотрудников отделений хирургического профиля, осуществляющих и не осуществляющих использование медицинской информационной системы.

**Материалы и методы исследования**

Исследование проведено на базе больницы скорой помощи г.Семей (хирургическое отделение), медицинского

центра ГМУ г.Семей (отделения общей хирургии и нейрохирургии), железнодорожной больницы г.Семей и Областного кардиологического центра г.Павлодар в 2014-2016 гг.

В качестве материалов для исследования приняты специально разработанные карты-анкеты работника медицинской организации хирургического профиля. Критериями включения в исследование послужили: наличие информированного согласия; наличие квалификации врача или среднего медицинского работника на момент проведения исследования; стаж работы в хирургическом отделении (в том, где осуществляет исследования, или последовательно в данном и любом другом не менее 1 года); стаж работы в отделении, где осуществляется исследование, не менее 3 месяцев. Критерий исключения – неполное (некачественное) заполнение анкеты.

Всего в рамках работы проведено анкетирование 74 врачей-хирургов, в том числе 55 – в г.Семей и 19 – в г.Павлодар, и 117 средних медицинских работников в отделениях соответствующего профиля (84 и 33 соответственно).

Статистический анализ проведен с использованием метода сравнения числовых рядов по Манн-Уитни для непрерывных переменных. Критерием статистической значимости было принято  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования**

Для объективизации распределения рабочего времени было проведено хронометражное исследование, результаты которого в зависимости от специальности, должности и выделенной в соответствии с объектом исследования группы, представлены в таблицах 1-4.

Таблица 1.

Общее распределение рабочего времени врачей группы 1 (% от продолжительности смены).

Вид деятельности	Должность	
	Зав. отделением	Ординатор
Непосредственное обследование пациентов	6,7±0,6	9,3±0,8
Изучение и интерпретация данных обследований	2,5±0,2	3,7±0,3
Анализ других данных, связанных с заболеванием пациента	1,7±0,1	1,9±0,2
Подготовка к осуществлению хирургических вмешательств и манипуляций	4,2±0,3	4,6±0,4
Осуществление оперативных вмешательств	20,8±1,4	20,4±1,4
Осуществление врачебных хирургических манипуляций	5,8±0,5	9,3±0,8
Контроль за выполнением манипуляций СМР	1,7±0,1	2,8±0,2
Заполнение медицинской документации в бумажной форме	22,5±1,5	21,3±1,4
Участие в общебольничных мероприятиях для медперсонала	2,5±0,2	2,8±0,2
Участие в мероприятиях отделения	5,0±0,4	3,7±0,3
Рабочее взаимодействие	9,2±0,8	2,8±0,2
Время отдыха	10,0±0,7	13,0±0,9
Другое	7,5±0,6	4,6±0,4

Таблица 2.

Общее распределение рабочего времени врачей группы 2 (% от продолжительности смены).

Вид деятельности	Должность	
	Зав. отделением	Ординатор
Непосредственное обследование пациентов	7,8±0,7	11,1±1,0
Изучение и интерпретация данных обследований	3,5±0,3	4,6±0,4
Анализ других данных, связанных с заболеванием пациента	1,8±0,2	1,5±0,1
Подготовка к осуществлению хирургических вмешательств и манипуляций	4,0±0,4	4,6±0,4
Осуществление оперативных вмешательств	21,5±1,7	23,1±1,8
Осуществление врачебных хирургических манипуляций	7,0±0,6	8,7±0,8
Контроль за выполнением манипуляций СМР	1,5±0,1	3,9±0,4
Заполнение медицинской документации в бумажной форме	7,5±0,7	6,5±0,6
Заполнение медицинской документации в электронной форме	8,5±0,8	8,3±0,8
Участие в общебольничных мероприятиях для медперсонала	2,5±0,2	3,0±0,3
Участие в мероприятиях отделения	4,5±0,4	2,8±0,3
Рабочее взаимодействие	10,5±1,0	3,9±0,4
Время отдыха	10,7±0,9	13,9±1,2
Другое	8,7±0,8	4,1±0,4

У врачей-ординаторов группы 1 наблюдалось следующее распределение рабочего времени. В среднем 14,8% затрачивалось на проведение мероприятий, связанных с обследованием пациентов. Выполнение лечебных мероприятий, включая подготовку, а также контроль за деятельностью СМР, занимало большую часть рабочего времени – 37,0%. На втором месте оказалось заполнение медицинской документации – 21,3%. Время отдыха, включая обеденный перерыв и различные технические перерывы, составило 13,0%, остальное время занимало взаимодействие с коллегами и руководством (9,3%) и другие виды деятельности.

Несколько иной, хотя не имеющей принципиальных различий, была структура рабочего времени заведующего отделением. Также на первом месте находилось непосредственное осуществление лечебных мероприятий (32,5%). Время, затрачиваемое на заполнение медицинской документации,

составило 22,5% в структуре, взаимодействие с коллегами и руководством – 16,7%, обследование пациентов – 10,8% и отдых – только 10%.

Во второй группе отмечалось определенное увеличение времени, затрачиваемого ординаторами на лечебные мероприятия (40,4%), диагностические (17,2%) при практическом равенстве по времени взаимодействие с коллегами и руководством, времени отдыха за счет уменьшения продолжительности работы с медицинской документацией (только 14,8% от всего периода, проводимого врачом в стенах ЛПУ).

У заведующего отделением продолжительность лечебных мероприятий составила 34,0% в структуре, диагностических – 13,2%, заполнение медицинской документации – 16,0%. Несколько возросло время отдыха (до 10,7%) и затраты времени на осуществление других мероприятий.

Таблица 3.

**Общее распределение рабочего времени СМР группы 1.**

Вид деятельности	Должность		
	операционная м/с	процедурная м/с	постовая м/с
Подготовка к работе, осуществлению хирургических вмешательств и манипуляций	13,5±1,0	8,0±0,6	5,7±0,4
Участие в осуществлении оперативных вмешательств	30,9±1,9	0,0	0,0
Осуществление сестринских манипуляций, выполнение врачебных назначений	5,7±0,4	35,9±2,8	37,0±2,8
Заполнение медицинской документации в бумажной форме	20,0±1,3	26,7±1,8	27,2±1,8
Участие в общебольничных мероприятиях	4,1±0,3	4,3±0,3	4,1±0,3
Участие в мероприятиях отделения	3,9±0,3	3,9±0,3	3,7±0,3
Рабочее взаимодействие	5,2±0,4	4,6±0,4	6,1±0,5
Время отдыха	12,0±0,9	12,4±0,9	12,4±0,9
Другое	4,6±0,4	4,3±0,3	3,7±0,3

У средних медработников во всех случаях основной объем времени занимало выполнение ведущих функциональных обязанностей. В группе 1 у операционных медсестер этот период составил 50,2% от всей продолжительности, у процедурных – 43,9% и у постовых – 42,8%. Заполнение

медицинской документации занимало соответственно 20,0%, 26,7% и 27,2% от всего времени. На третьем месте находилось взаимодействие с коллегами и руководством, составившее 13,1%, 12,8% и 13,9%. Время отдыха в среднем равнялось 12,0%, 12,4% и 12,4% соответственно.

Таблица 4.

## Общее распределение рабочего времени СМР группы 2.

Вид деятельности	Должность		
	операционная м/с	процедурная м/с	постовая м/с
Подготовка к работе, осуществлению хирургических вмешательств и манипуляций	14,6±1,3	8,7±0,8	6,7±0,6
Участие в осуществлении оперативных вмешательств	33,9±2,6	0,0	0,0
Осуществление сестринских манипуляций, выполнение врачебных назначений	6,3±0,6	40,7±2,9	42,8±3,1
Заполнение медицинской документации в бумажной форме	7,6±0,7	8,9±0,8	10,2±0,9
Заполнение медицинской документации в электронной форме	6,5±0,6	7,4±0,7	7,4±0,7
Участие в общебольничных мероприятиях	4,6±0,4	5,2±0,5	5,0±0,5
Участие в мероприятиях отделения	4,1±0,4	4,1±0,4	4,4±0,4
Рабочее взаимодействие	5,6±0,5	5,0±0,5	6,5±0,6
Время отдыха	13,0±1,2	13,0±1,2	12,6±1,1
Другое	3,9±0,4	7,0±0,6	4,4±0,4

В группе 2 время на выполнение основных функциональных обязанностей у операционных медсестер достигало 54,8% от пребывания в клинике, у процедурных – 49,4%, как и постовых. Время, затрачиваемое на заполнение медицинской документации, составило 14,1%, 16,3% и 17,6% соответственно. На взаимодействие с коллегами и руководством затрачивалось 14,3% у операционных и процедурных медсестер и 15,9% - у постовых. Время отдыха, включая обеденный перерыв, соответственно составило 13,0%, 13,0% и 12,6%. Снижение времени, затрачиваемого на заполнение медицинской документации при использовании электронных форм МИС, позволило увеличить продолжительность выполнения основных функциональных обязанностей и, хотя и в меньшей мере, время отдыха.

На рисунках 1-4 представлены основные результаты хронометрии рабочего времени врачей и СМР.

Отдельные виды деятельности были объединены у врачей в 5 групп, а у СМР – в 4.

Основное время, расходуемое на обследование пациентов, у врачей группы 1 приходится на утренние часы – от 8 до 10 утра. В этом же периоде располагается пик категории взаимодействия с коллегами и руководством. Основную функцию лечебной деятельности врачи-ординаторы исполняют в середине рабочего дня – от 10 до 15 часов. Средняя продолжительность отдыха в обеденный перерыв не превышает 35 минут, увеличение вклада данной категории в конце рабочего дня связано с присутствием в ней взаимодействия с родственниками и представителями пациентов и других видов деятельности. Динамика продолжительности периода заполнения медицинской документации направлена вверх на всем протяжении рабочего дня. Накопление необходимых бумажных документов приводит к использованию значительной части обеденного перерыва и потребности в задержках на рабочем месте, как будет показано ниже. В конце рабочего дня до половины времени расходуется на заполнение медицинской документации.



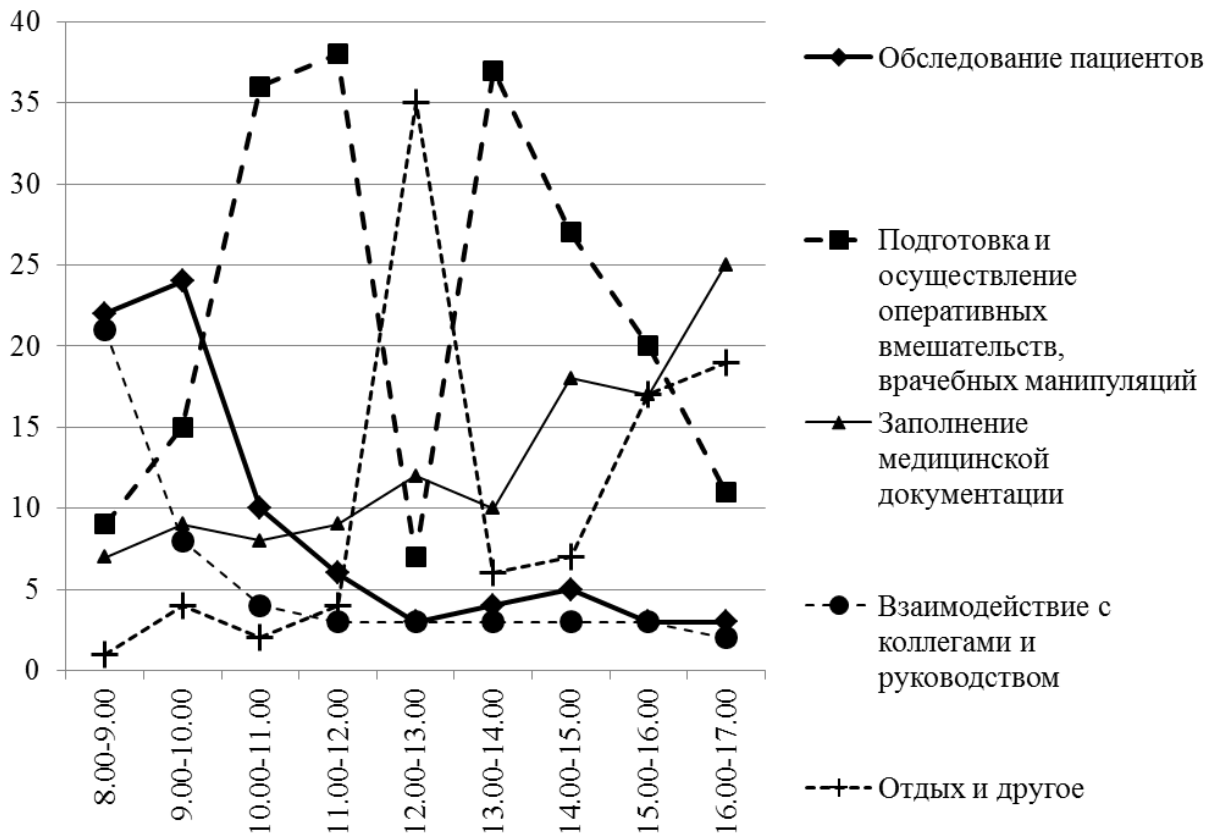


Рисунок 1 - Почасовая диаграмма распределения рабочего времени врачей группы 1.

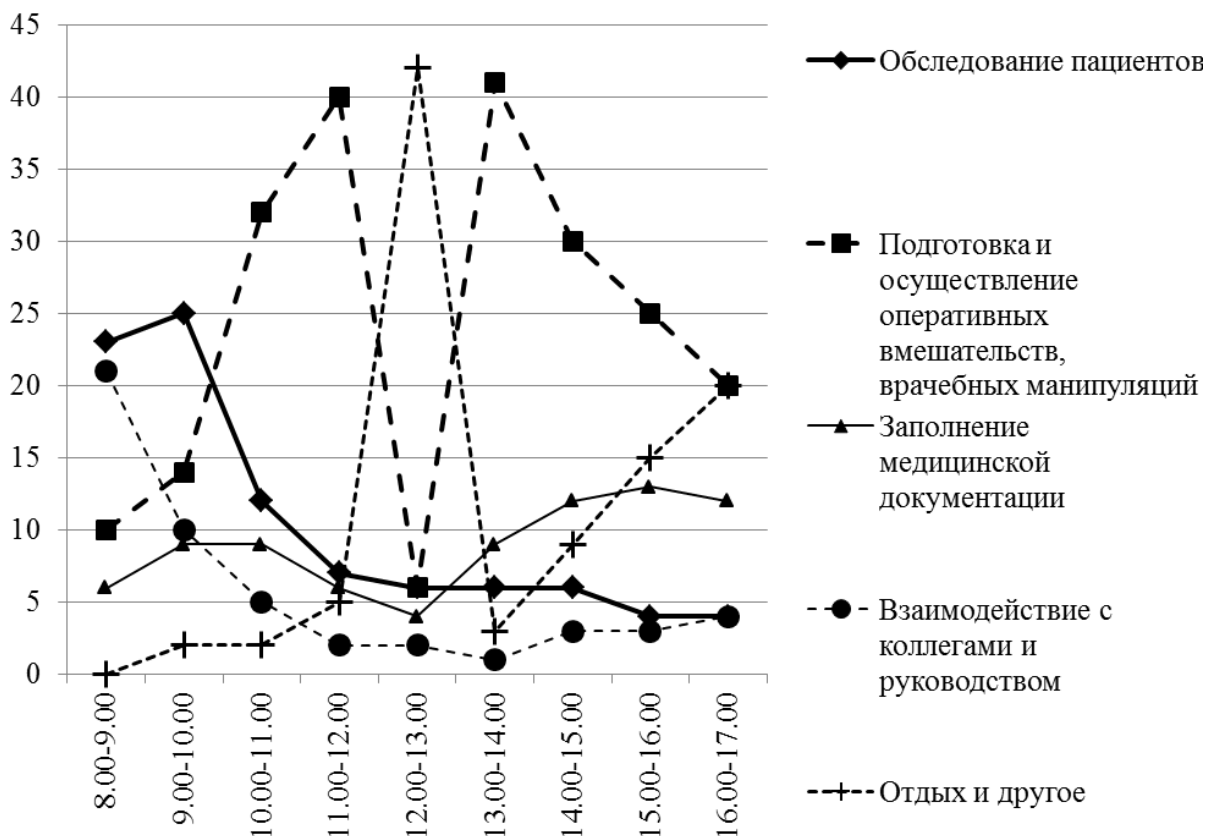


Рисунок 2 - Почасовая диаграмма распределения рабочего времени врачей группы 2.

В группе 2 время на обследование пациентов распределялось примерно аналогичным группе 1 образом, хотя продолжительность этого вида деятельности в середине рабочего дня была выше. Взаимодействие с коллегами и руководством занимало наибольшее время в начале рабочего дня и наименьшее – в послеобеденный период. Объем времени, затрачиваемого на основную лечебную деятельность, распределялся примерно

аналогично группе 1, хотя без столь резкого снижения в его конце. Также прослеживалось увеличение времени на заполнение медицинской документации во второй половине дня, хотя к его завершению, в противоположность резкому росту в группе 1, наблюдалось относительное уменьшение использованного времени. В результате существенно увеличивался период обеденного отдыха и время, затрачиваемое на другие виды деятельности после обеденного перерыва.

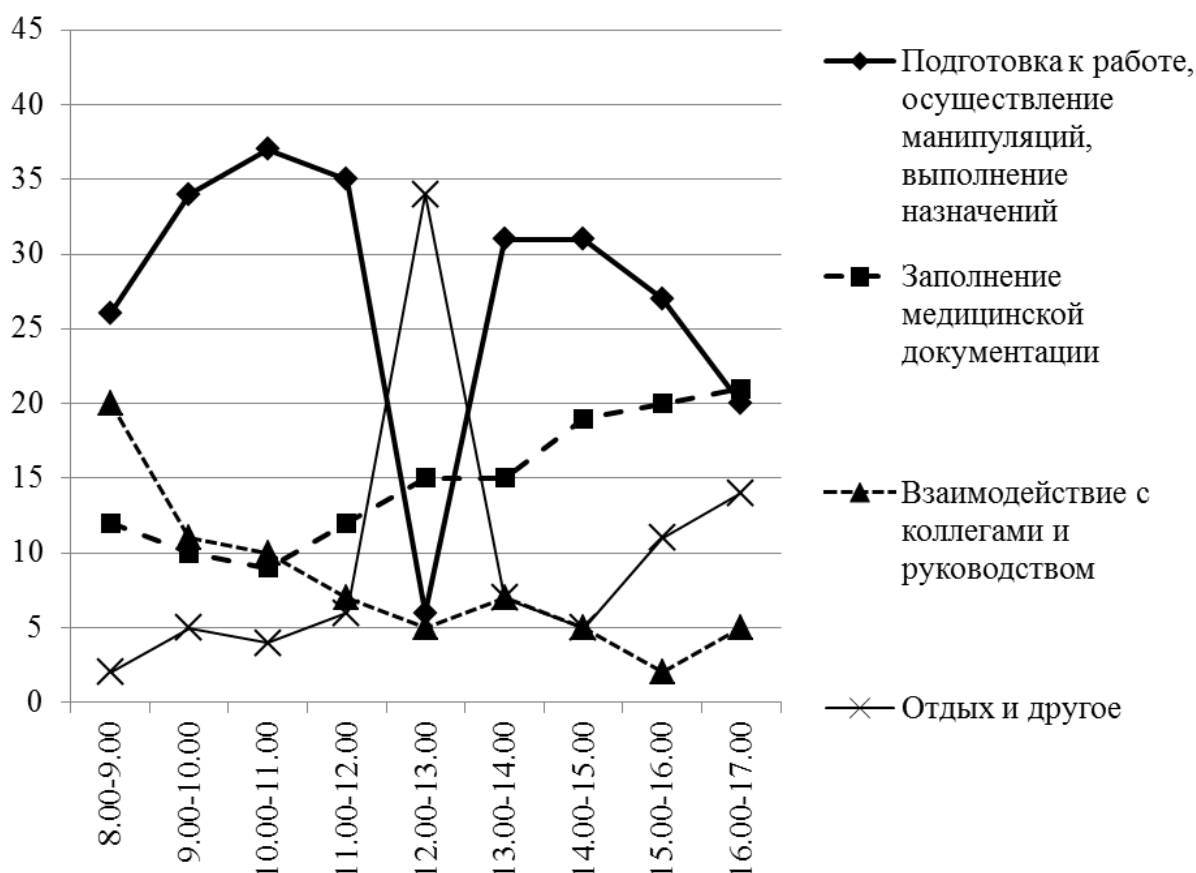


Рисунок 3 - Почасовая диаграмма распределения рабочего времени СМР группы 1.

В группе 1 среди СМР средний объем времени, затрачиваемого на выполнение основных функций, составил 247 минут. Пик его использования приходился не период от 9 до 12 часов, а в послеобеденное время – от 13 до 15. Наибольший объем затрачиваемого времени на взаимодействие с коллегами и руководством наблюдался в утренние часы. Отдых и другие виды деятельности имели

естественный пик в обеденный перерыв, однако в среднем занимали в этот период менее 34 минут. Продолжительность заполнения медицинской документации возрастала в течение рабочего времени. В среднем расход его на этот вид деятельности составил 133 минуты, а в последние 2 часа рабочего дня занимал более 1/3 каждого часа.

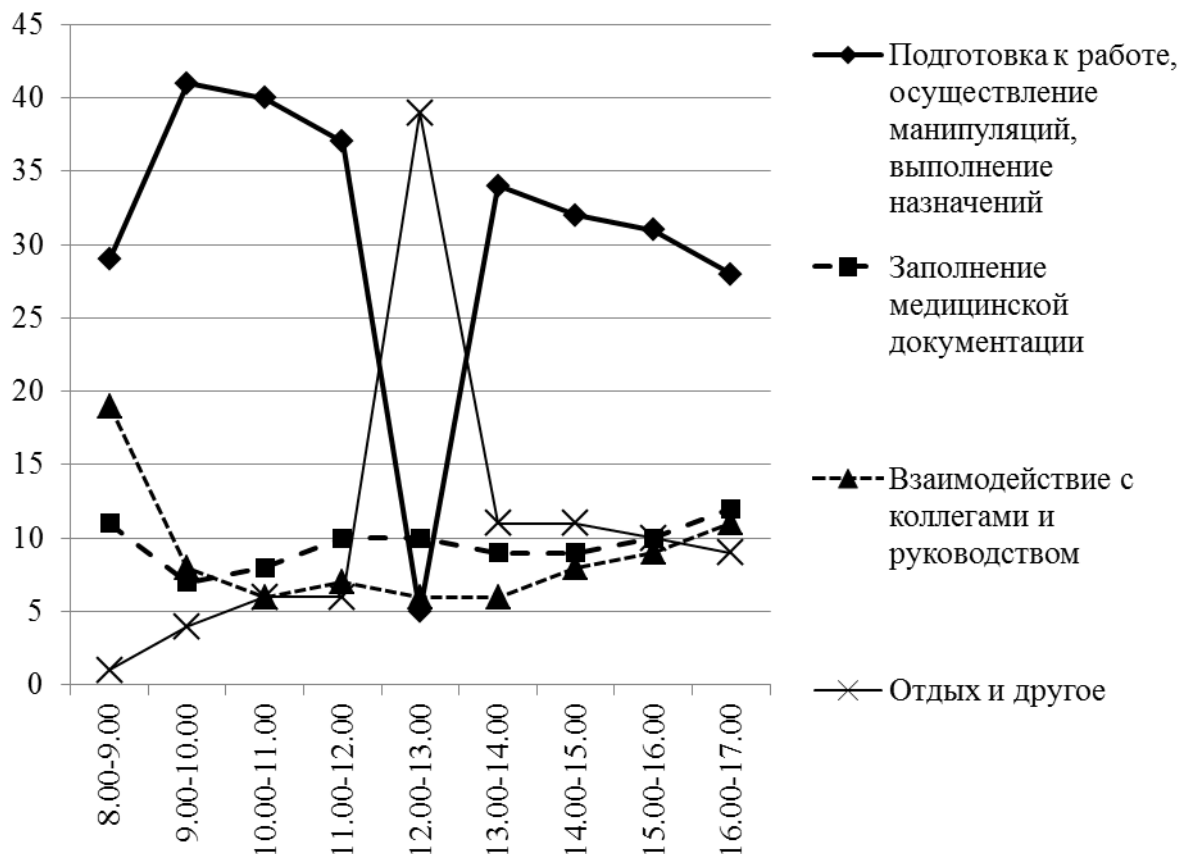


Рисунок 4 - Почасовая диаграмма распределения рабочего времени СМР группы 2.

У СМР группы 2 основные функции занимали 277 минут, причем пик времени также приходился на период 9-11 часов, а в дальнейшем время наблюдалось постепенное снижение. Наиболее существенные различия с группой 1 были зарегистрированы в конце рабочего дня, когда продолжительность данного вида деятельности была почти вдвое выше. Не было существенных различий между группами по динамике времени на взаимодействие с коллегами и руководством в утренние часы, однако после обеда этот вид

деятельности в группе 2 существенно преобладал. Наиболее значительная разница была выявлена в плане продолжительности заполнения медицинской документации. В утренние часы эти показатели оказались примерно равными, но в группе 2 нарастание объема данного вида деятельности после перерыва практически не наблюдалось.

На рисунке 5 представлены сравнительные данные о степени целевого использования времени пребывания в клинике врачами и СМР в зависимости от группы.

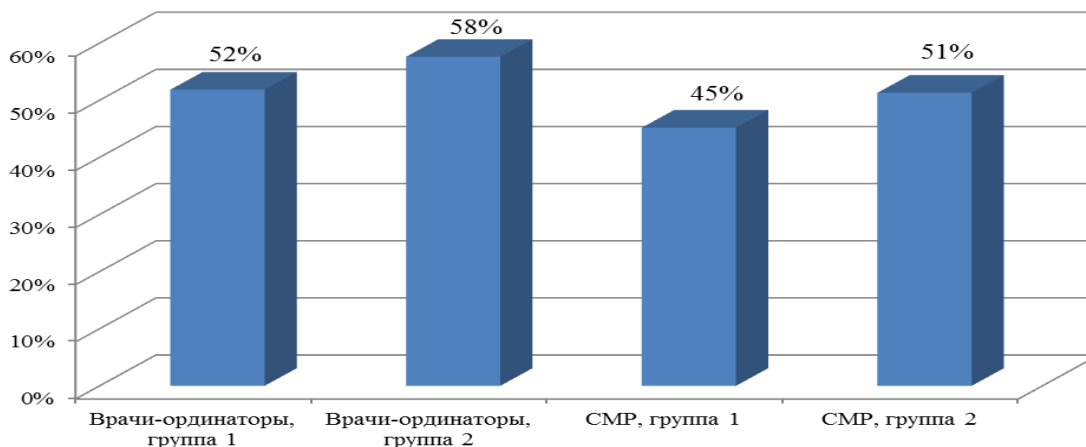


Рисунок 5 - Степень целевого использования рабочего времени (сравнение групп).

Под целевым использованием мы понимали количество времени, затрачиваемое непосредственно на осуществление лечебно-диагностических мероприятий с пациентом.

Видно, что при применении МИС данный показатель был выше как у врачей, так у СМР. В обеих категориях обследованных использование МИС позволяло увеличить его на 6% относительно всей смены или примерно на 30 минут.

**Обсуждение результатов.** В условиях отечественного здравоохранения до настоящего времени не было проведено сравнительного анализа эффективности используемых МИС в отношении оптимизации рабочего времени медицинского персонала. Общим мнением зарубежных исследователей является возможность существенного сокращения непроизводительных затрат рабочего времени в случае использования МИС [6,8,11]. Однако высказываются и негативные мнения, связанные с недоработками информационных систем и недостаточной подготовкой пользователей и обслуживающего персонала [10].

Поскольку данный подход в отечественных условиях является относительно новым, а предшествующий уровень общей подготовки к пользованию программно-аппаратными комплексами у медиков обычно невысок, возможно, затруднение в пользовании МИС, увеличивающее трудозатраты.

Однако в нашем исследовании мы не выявили существенного уровня данной проблемы. У пользователей МИС высвобождается значительный объем рабочего времени в сравнении с коллегами, использующими главным образом обработку медицинской документации в бумажной форме. Это позволило добиться существенной оптимизации трудозатрат за счет увеличения продолжительности взаимодействия врачей и СМР с пациентами.

Учитывая относительное увеличение времени отдыха, мы полагаем, что в группе 2 могла быть выше и продуктивность трудовой деятельности. Однако оценка данного результата представляет существенные сложности и выходит за рамки исследования.

#### **Выводы:**

1. В структуре рабочего времени врачей и средних медицинских работников в условиях

хирургического отделения значительная часть отводится на обработку медицинской документации в бумажной и, в случае использования МИС, электронной форме.

2. Применение МИС снижает продолжительность обработки медицинской документации на 6-8% в зависимости от должности работающего.

3. Сэкономленное время используется, главным образом, на увеличение производительной лечебно-диагностической деятельности, а также на увеличение времени отдыха.

#### **Литература:**

1. Еругина М.В. Научное обоснование концепции оптимизации качества медицинской помощи при взаимодействии участников медико-организационного процесса: дисс... д-ра мед. наук. Рязань, 2009. 255 с.

2. Журнов О.В. Совершенствование механизма управления здравоохранением: автореф. дисс... канд. экон. наук. Санкт-Петербург, 2008. 18 с.

3. Информационные технологии в системе управления здравоохранением Российской Федерации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 128 с.

4. Кудрявцев Ю.Н. Клинико-экономическое обоснование управления лечебно-диагностическим процессом в современных социально-экономических условиях: дисс... д-ра мед. наук. М., 2004. 281 с.

5. Кулмуханов К.К., Жамукова С.Т., Тургамбаева А.К. Научно-обоснованные аспекты совершенствования путей механизмов управления качеством оказания медицинских услуг // Материалы Центрально-Азиатской конференции «Современные инструменты обеспечения качества медицинских услуг», Астана. 2010. С.77.

6. Николаев Н.С., Бариева В.Э., Орлинский Д.Б. Опыт внедрения ГИС МЕДИАЛОГ в федеральных центрах высокотехнологичной медицинской помощи // Врач и информ. технологии. 2010. № 3. С. 26-30.

7. Тавровский В.М. Автоматизация лечебно-диагностического процесса. - Тюмень: Вектор Бук, 2009. 464 с.

8. Low A.F., Phillips A.B., Ancker J.S., Patel A.R., Kern L.M., Kaushal R. Financial effects of health information technology: a systematic

review // *Am J Manag Care*. 2013 Nov;19(10 Spec No): SP.369-76.

9. McKee M., Healy J. The clinic reform at new Europe. 2003. 11 p.

10. Morrison C., Jones M., Jones R., Vuylsteke A. «You can't just hit a button»: an ethnographic study of strategies to repurpose data from advanced clinical information systems for clinical process improvement. *BMC Med*. 2013. 11. 103p.

11. Steiner V., Hartmann J., Ronau T. Med Reach: building an Area Health Education Center medical information outreach system for northwest Ohio // *J Med Libr Assoc*. 2012 Jul;90(3):317-22.

### References:

1. Erugina M.V. *Nauchnoe obosnovanie kontseptsii optimizatsii kachestva meditsinskoj pomoshchi pri vzaimodeistvii uchastnikov mediko-organizatsionnogo protsessa: (dokt. Diss.)*. [Scientific justification of the concept of optimization of quality of medical care at interaction of participants of medical-organizational process: Doct. Diss.] Ryazan', 2009, 255 p.

2. Zhirnov O.V. *Sovershenstvovanie mekhanizma upravleniya zdravookhraneniem (avtoref. kand. diss.)* [Improvement of the mechanism of management of health care Author's Abstract of Cand. Diss.]. Sankt-Peterburg, 2008, 18 p.

3. *Informatsionnye tekhnologii v sisteme upravleniya zdravookhraneniem Rossiiskoi Federatsii* [Information technologies in a control system of health care of the Russian Federation]. M: GEOTAR-media, 2010, 128 pp.

4. Kudryavtsev Yu.N. *Kliniko-ekonomicheskoe obosnovanie upravleniya lechebno-diagnosticheskim protsessom v sovremennykh sotsial'no-ekonomicheskikh usloviyakh (dokt. Diss.)* [The Clinial-economic justification of management of medical and diagnostic process in modern social and economic conditions: Doct. Diss.]. M., 2004, 281 p.

5. Kulmukanov K.K., Zhamukova S.T., Turgambaeva A.K. Nauchno-obosnovannye aspekty sovershenstvovaniya putei mekhanizmov upravleniya kachestva okazaniya meditsinskikh uslug [Scientifically based aspects of improvement of ways of mechanisms of management of quality of rendering medical services]. *Materialy Tsentral'no-Aziatskoi konferentsii «Sovremennye instrumenty obespecheniya kachestva meditsinskikh uslug»* [Materials of the Central Asian conference "Modern Instruments of Ensuring Quality of Medical Services"], Astana, 2010, p. 77.

6. Nikolaev N. S., Bariyeva V. E., Orlinsky D.B. Opyt vnedreniya GIS MEDIALOG v federal'nykh tsentrakh vysokotekhnologichnoi meditsinskoj pomoshchi [Experience of introduction of GIS the MEDIALOG in the federal centers of hi-tech medical care]. *Vrach i inform. tekhnologii* [Doctor and an inform. tech.] 2010, 3, pp. 26-30.

7. Tavrovskii V.M. *Avtomatizatsiya lechebno-diagnosticheskogo protsessa* [Automation of medical and diagnostic process]. Tyumen: Vector Book, 2009, 464 p.

8. Low A.F., Phillips A.B., Ancker J.S., Patel A.R., Kern L.M., Kaushal R. Financial effects of health information technology: a systematic review. *Am J Manag Care*. 2013 Nov;19 (10 Spec No):SP369-76.

9. McKee M., Healy J. *The clinic reform at new Europe*. 2003, 11 p.

10. Morrison C., Jones M., Jones R., Vuylsteke A. «You can't just hit a button»: an ethnographic study of strategies to repurpose data from advanced clinical information systems for clinical process improvement. *BMC Med*. 2013, 11, 103.

11. Steiner V., Hartmann J., Ronau T. Med Reach: building an Area Health Education Center medical information outreach system for northwest Ohio. *J Med Libr Assoc*. 2012, Jul, 90(3), pp. 317-22.

### Контактная информация:

**Баймаганбет Жанат Рымгалиевич** - магистрант по специальности «Общественное здравоохранение» Государственного медицинского университета города Семей, Казахстан.

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

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

**Телефон:** +77076579730

## Мазмұны

**Ғылыми зерттеулер методологиясы****Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А.** 5-28

Statistica и SPSS бағдарламалық қамтамасыз етуді қолданумен екі тәуелсіз іріктемелердің сандық мәліметтерін салыстыру: параметрлік және параметрлік емес критерилер

**Мусина А.З., Сейтмағанбетова Н.А., Жамалиева Л.М., Смағұлова Ғ.Ә., Гржибовский А.М.** 29-46

Дәрілік терапия тиімділігін бағалау индикаторлары

**Біртума зерттеулер****Иное К., Чайжунусова Н., Хоши М., Носо Й.,** 47-55**Takeichi N., Ospanova N., Moldagaliev T., Sarsembina Zh., Kalieva A., Jamedinova U., Chegedekova Sh., Sharapiyeva A., Bitebayeva D., Rakhypbekov T.K.**

Суицид соңғы зерттеулер нәтижелерінің негізінде Оңтүстік Корея мен Жапония адамның өзін-өзі алдын алу үшін сілтемелер шаралар: көзқарас Азия қалған және әлемдегі адамның өзін-өзі алдын алу үшін болашақ шараларды әзірлеу кезінде пайдаланылуы тиіс

**Карпенко А.А., Дюсупов А.З., Дюсупов А.А.,** 56-69**Масалимов Е.О., Буланов Б.С., Адылханов Ф.Т., Сабитов Е.Т., Иманбаев М.Н.**

Ұйқы тамыр мен жүрек тамырларының біріктірілген зақымдалуында инфраренальді аорта аневризмаларының ашық протездеу кезінде ишемиялық асқынулардың алдын алуы

**Хасанова Д.Р., Данилова Т.В.** 70-83

Жіті және созылмалы церебралды ишемия кезіндегі эпилепсия

**Фишман Б.Б., Артамонова В.Г., Хайбуллин Т.Н.,** 84-92**Мякишева С.Н.**

Шаңымен қатынаста болған жұмысшылардағы иммунды механизмдердің ерекшеліктері

**Фишман Б.Б., Хайбуллин Т.Н., Мякишева С.Н.** 93-105

Өкпенің шаңды ауыруы кезіндегі морфофизиологиялық белгілері мен генді локустардың генетикалық полиморфизмінің ерекшеліктері

**Балмағамбетова А.Д., Жорабекова Г.А.,** 106-117**Маккиарелли Г., Пальмерини М.Г., Ноттола С.А.**

Линданның әсерімен тышқандардың аналық бездерінің түйіршікті жасушаларының морфологиялық сипаттамасы

**Пак Л.А.** 118-128

Тік ішектің қатерлі ісігі бар науқастарда тамыр эндотелиі қызметі мен гемостаз жүйесінің бұзылыстарын коррекциялау тәжірибесі

**Кайыржанова Н.Б., Мысаев А.О., Тлеубаев К.А.,** 129-138**Ахметова А.К.**

Семей қаласының мемлекеттік медицина университетінің бірінші курс студенттер арасында рефракция аномалиясының таралуы

**Танжарық А.К., Мысаев А.О., Жанатбекова А.К.,** 139-149**Абдығалиева Қ.М., Амангельды Н., Алдынгуров Д.К.**

Приверженность здоровому образу жизни учащихся средних школ и колледже

**Баймағанбет Ж.Р., Алдынгуров Д.К., Бекбосынов** 150-161**А.Ж., Кусаинов А.А., Темиржанов М.Е., Куаныш Ж.А.**

Медициналық ақпараттық жүйелерді пайдалануды хирургиялық бөлім қызметкерлерінің жұмыс уақытын бөлуге салыстырмалы анализ жасау

## Table Of Contents

**Research methodology****Grijbovski A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A.**

Analysis of quantitative data in two independent groups using Statistica and SPSS software: parametric and non-parametric tests

**Mussina A.Z., Seitmaganbetova N.A., Zhamaliev L.M.,****Smagulova G.A., Grijbovski A.M.**

Indicators of rational drug use

**Original articles****Inoue K., Chaizhunusova N., Hoshi M., Noso Y.,****Takeichi N., Ospanova N., Moldagaliev T., Sarsembina Zh., Kalieva A., Jamedinova U., Chegedekova Sh., Sharapiyeva A., Bitebayeva D., Rakhypbekov T.K.**

Guidelines on suicide prevention measures for South Korea and Japan based on recent suicide trends: The need to utilize this approach to devise future suicide prevention measures for the rest of Asia and the rest of the world

**Karpenko A.A., Dyussupov A.Z., Dyussupov A.A.,****Massalimov Y.O., Bulanov B.S., Adylkhanov F.T., Sabitov Y.T., Imanbayev M.N.**

Prophylaxis of cerebral and cardiac complications at open surgical repair of infrarenal abdominal aortic aneurism

**Khasanova D.R., Danilova T.V.**

Epilepsy in patients with acute and chronic cerebral ischemia

**Fishman B.B., Artamonova V.G., Khaibullin T.N.,****Myakisheva S.N.**

Features of the immune mechanisms of the workers in their contact with the dust of mullite

**Fishman B.B., Khaibullin T.N., Myakisheva S.N.**

The features genetic polymorphism of gene loci and morpho-physiological traits in dust pulmonary disease

**Balmagambetova A.D., Zhurabekova G.A.,****Macchiarelli G., Palmerini M.G., Nottola S.A.**

Morphological characteristics of granulosa cells of mice ovarian under lindane exposure

**Pak L.A.**

The experience of correction of vascular endothelial function and hemostasis in patients with rectal cancer

**Kaiyrzhanova N.B., Myssayev A.O., Tleubaev K.A.,****Akhmetova A.K.**

The prevalence of refractive errors among the first-year students of Semey State Medical University

**Tanzharyk A.K., Myssaev A.O., Zhanatbekova A.K.,****Abdygalieva K.M., Amangeldy N., Aldyngurov D.K.**

Commitment to healthy lifestyles of high school and college students

**Baymaganbet Zh.R., Aldyngurov D.K., Bekbosynov A.Zh.,****Kussainov A.A., Temirzhanov M.E., Kuanysh Zh.A.**

The comparative analysis of distribution of working hours at the staff of the surgical department using medical information system

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

Редакция журнала надеется, что строгое соблюдение этих требований авторами рукописей поможет существенно повысить качество журнала и его цитируемость отечественными и зарубежными исследователями.

**Рукописи, не соответствующие данным требованиям, редакцией журнала рассматриваться не будут.**

Все статьи, поступившие в редакцию, подвергаются тщательному рецензированию. Журнал практикует двойное слепое рецензирование, при котором рецензенту неизвестно имя автора, а авторам неизвестно имя рецензента. Рукопись, содержащая статистические данные, направляется помимо рецензента по специальности также и рецензенту по статистике. Если у рецензентов возникают вопросы, статья возвращается авторам на доработку. Редакция имеет право запросить исходную базу данных, на основании которой производились расчеты в случаях, когда возникают вопросы о качестве статистической обработки. Редакция также оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

**С ЕДИНЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ» можно ознакомиться на сайте <http://journal.ssmu.kz>**

Отклоненные статьи не возвращаются.

Информацию о стоимости публикации статей можно узнать в редакции журнала.

**Адрес редакции:** Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103. Государственный медицинский университет города Семей, редакция журнала «Наука и Здравоохранение», каб. 240.

**Телефон редакции:** +7(7222) 56-42-09 (вн. №1054), факс: +7(7222) 56-97-55;

**E-mail:** selnura@mail.ru, mail@ssmu.kz

**Государственный медицинский университет города Семей**

**Редакционно-издательский отдел.**

**071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.**

**Подписано в печать 29.04.2016 г.**

**Формат 60x90/8. Печать цифровая.**

**Усл. п. л. 20,5.**

**Тираж 500 экз.**