

ВЕСТНИК КАЗНМУ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 2022

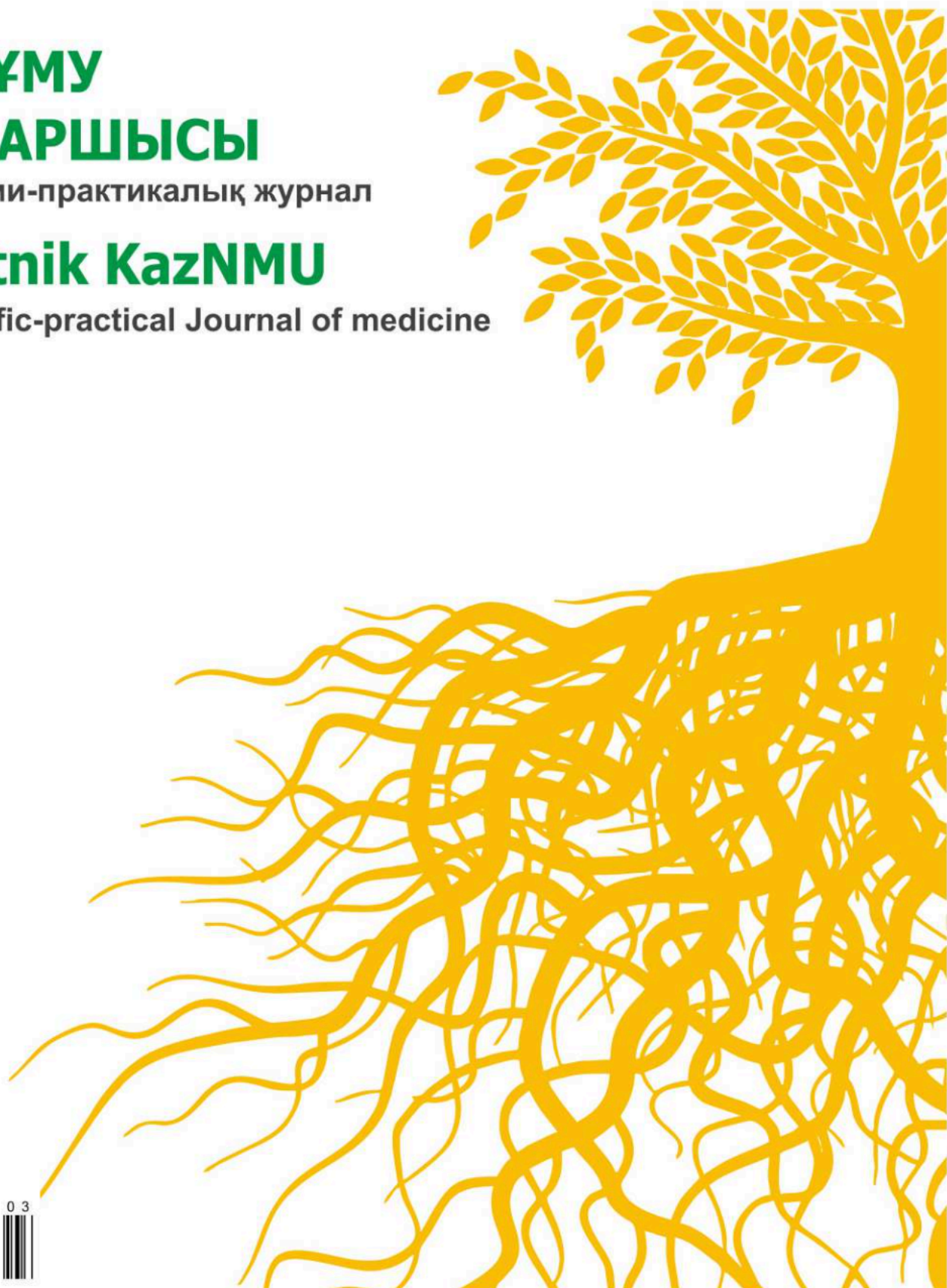
ҚазҰМУ

ХАБАРШЫСЫ

Ғылыми-практикалық журнал

Vestnik KazNMU

Scientific-practical Journal of medicine



ISSN 2524-0684



9 772524 068163

ISSN 2524 - 0684 (print)
ISSN 2524 - 0692 (online)

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті

Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

Asfendiyarov Kazakh National Medical University

ВЕСТНИК КАЗНМУ



НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

КАЗАХСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІНІҢ

ХАБАРШЫСЫ

Ғылыми-практикалық журнал

VESTNIK KAZNMU

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL OF MEDICINE

№2 2022

Рекомендован Комитетом по контролю в сфере образования и науки
Министерства образования и науки РК

Журнал основан в 2007 году
Минимальная периодичность
журнала 4 раза в год

Журнал 2007 жылы негізделген
Журнал жылына кем дегенде
4 рет шығады

Главный редактор Шоранов М.Е. / Бас редактор Шоранов М.Е.
Заместитель главного редактора / Бас редактордың орынбасары Датхаев У.М.
Редактор Курманбаева И.А. kurmanbayeva.i@kaznmu.kz
Технический редактор / Техникалық редактор Сон Е.А. son.e@kaznmu.kz

Редакционная коллегия / Редакциялық алқа: Абдуллаева Г.М., Алчинбаев М.К., Божбанбаева Н.С.,
Дерябин Л.П., Дюсембеков Е.К., Исраилова В.К., Кусаннов А.З., Медеулова А.Р., Негай Н.А.,
Нерсесов А.В., Сугралиев А.Б., Тезекбаев К.М.

Международный редакционный совет / Халықаралық редакциялық кеңес:
Афанасьев В. В. (Российская Федерация), Джусупов К. (Кыргызская республика), Махмуджанова
К.С. (Республика Узбекистан), Мейрманов С. (Япония), Наркевич И.А. (Российская Федерация),
Незнанов Н.Г. (Российская Федерация), Станкевич Э. (Литва).

Собственник: Некоммерческое акционерное общество «Казахский национальный медицинский
университет им.С.Д.Асфендиярова» МЗ РК / Меншік иесі: ҚР ДСМ «С.Ж.Асфендияров атындағы
Қазақ ұлттық медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы

Адрес редакции: Алматы, ул. Толе Би, 94. Научно-исследовательский институт
фундаментальной и прикладной медицины им.Б. Атчабарова. 4 этаж, офис 402 / Редакцияның
мекен-жайы: Алматы қ., Төле би көшесі, 94ұй. Б.Атшабаров атындағы Іргелі және қолданбалы
медицина ғылыми-зерттеу институты. 4 қабат, 408 кабинет.

Свидетельство о постановке на учет СМИ №8141-Ж. Выдано Министерством информации и
общественного развития РК 12.03.2007 / БАҚ тіркеу туралы куәлік № 8141-Ж. / ҚР Ақпарат және
әлеуметтік даму министрлігі 2007 жылғы 12 наурызда шығарылды.

Выпуск 2 (61) – 2022 / 2-шығарылым (61) - 2022 ж.
Периодичность: 4 раза в год / Жиілігі: жылына 4 рет.
Журнал публикуется только в цифровом виде / Журнал тек цифрлық түрде шығарылады.

СОДЕРЖАНИЕ

АКБАРИ М.АМАН; ИСКАКОВА Ф.А., ЕРАЛИЕВА Л.Т. Оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Афганистане	1
АСКАРОВ К.А., ИМАШЕВА Б.С., ТОКБЕРГЕНОВ Е.Т., ДОСМУХАМЕТОВ А.Т., АМРИН М.К., АСКАРОВ Д.М. Оценка риска здоровью населения, проживающего в регионе расположения ТОО «Жаикмунай» (г.Уральск)	15
БЕРИЛЛО Д.А., ЖАҢАБАЙ Ж.Қ. Сравнительный анализ инъекционных растворов интерферона (на казахском)	40
КУРМАНГАЛИЕВА СС., КУРМАНГАЛИЕВ К.Б., БАЗАРГАЛИЕВ Е.Ш., КУДАБАЕВА Х.И., ТУРДАЛИНА А.К., ЗЕЛЕНЦОВА С.Ф. Анализ оценочной компетентности обучающихся, как способ повышения качества образования	59
ЛУШОВА А.В., КАН С.А., АБДОЛЛА Н., ТЛЕУЛИЕВА Р.Т, КАЛИ А., ПЕРФИЛЬЕВА Ю.В, ОСТАПЧУК Е.В. Активность моноцитов и нейтрофилов при респираторных инфекционных заболеваниях у пожилых	71
НУРИМАНОВ Ч. С., МАХАМБЕТОВ Е. Т., ЖАКСЫБАЕВ Д. К., УТЕУОВА С. А. Оценка течения судорожного синдрома после оперативного лечения супратенториальных кавернозных мальформаций	91
РАДЗИНСКИЙ В.Е., ДОРОНИНА О.К., СТАРЦЕВА Н.М., ИСЕНОВА С.Ш., ИСИНА Г.М., БИЩЕКОВА Б.Н., АБДЫКАЛЫКОВА Б.И. Индукция родов Мифепристоном и интрацервикальным баллонным катетером	103
ТУЛЕУБАЕВ Б.Е., ТАШМЕТОВ Э.Р., САГИНОВА Д.А. , КОШАНОВА А.А. Морфологические особенности регенерации костного дефекта при применении костного аллогraftа в сочетании с аутоплазмой обогащённой тромбоцитами	116
ШАЛЫГИНА А.А., ТУРГУНОВА Л.Г., КЛЮЕВ Д.А., АХМАЛТДИНОВА Л.Л. Оценка эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности у пациентов с ревматоидным артритом	134
ОБЗОРЫ	150
ХАЙДАРОВА Ю.М., КУРМАНОВА Г.М., ОМАРОВА К.Й. Диагностические критерии серонегативных спондилоартритов: этапы развития и оптимизации и сравнительный анализ (Обзор)	151
Содержание на казахском языке	176
Содержание на английском языке	177

УДК: 616.24-002.5

DOI 10.53065/kaznmu.2022.64.43.001

А.М.АМАН¹, Ф.А.ИСКАКОВА ¹, Л.Т. ЕРАЛИЕВА. ²¹ Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби, Алматы² Национальный Научный центр фтизиопульмонологии, Алматы

ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ В АФГАНИСТАНЕ

Аннотация. В 2018 году Афганистан занимал 22 место из 30 в странах с наиболее высоким уровнем заболеваемости туберкулезом (ТБ) в мире, которая все еще остается социально-экономической проблемой.

Методы. Объектом исследования является инфекционная заболеваемость туберкулезом населения Афганистана. В качестве источников информации использовалась электронная база данных и отчетно-учетные формы по ДОТС (Directly observed treatment, short-course) городского центра по профилактике и борьбе с ТБ в г. Кабул, отчетные страновые формы по туберкулезу ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения). Использованы наблюдательные описательные методы исследования, включая эпидемиологический надзор и оперативный анализ.

Результаты. В период наблюдения с 2015 по 2019 гг. выявлен преимущественно ТБ легких (96,9%–97,5%), отмечено преобладание лиц взрослого населения от 87,5% до 79,2%, хотя отмечается рост числа больных ТБ детей в 1,7 раза за это время. Эпидемиологическую тяжесть ТБ добавляет наличие ко-инфекции ТБ/ВИЧ среди населения (1.19–1,28 на 100 000 нас.). Отмечено снижение общей заболеваемости на 1-0,4% и смертности от ТБ в 1,8 раза, и заболеваемости МЛУ/ РУ-ТБ (ТБ с множественной лекарственной устойчивостью и лекарственной устойчивостью к рифампицину) от 9,2 до 6,4 на 100 000 населения с 2015 по 2019 гг.

Заключение. Отмечается улучшение крайне тяжелой ситуации по ТБ в Афганистане со значительным снижением смертности, ростом охвата и успешностью лечения больных туберкулезом, что связано с финансированием противотуберкулезной программы международными донорами и усилением роли правительства и системы здравоохранения.

Ключевые слова: туберкулез, заболеваемость, смертность, МЛУ-ТБ, ВИЧ-статус.

Введение. Проблема туберкулеза, бактериального инфекционного заболевания преимущественно респираторной системы, остается актуальной для мирового сообщества, особенно для стран с низким доходом, где наиболее высока распространенность и ущерб от заболевания. В мире ежегодно заболевает 10.0 млн. (9.0–11.1) человек, среднее число умерших от ТБ составило 1.2 млн. (1.1–1.3) среди ВИЧ-отрицательных людей со снижением на 27%; и 251 000 (223 000–281 000) среди ВИЧ-положительных людей со снижением в 2 раза по сравнению с 2000 в 2019 году. По оценкам экспертов ВОЗ, в мире из 1 миллиона заболевших ТБ детей почти $\frac{1}{4}$ умерли в 2019 году [1]. В Афганистане, занимающем 22 место среди 30 стран с наиболее высоким уровнем заболеваемости ТБ в мире в 2018 году, ТБ остается социально-экономической проблемой. Наряду с широкой распространенностью ТБ среди населения, страна пережила военные конфликты, разрушившие социально-экономические инфраструктуры, включая систему оказания противотуберкулезной помощи (ППП) населению. Проблемой также является финансирование противотуберкулезных услуг.

История борьбы с туберкулезом в Афганистане началась с 1954 года, когда Министерством общественного здравоохранения (МОЗ) с помощью Всемирной организации здравоохранения была создана Национальная программа борьбы с туберкулезом (НПБТ). В 1997 году МОЗ с отечественными и международными партнерами внедрило краткосрочную стратегию лечения туберкулеза под непосредственным наблюдением (DOTS/ДОТС) в Афганистане. На всей территории страны программа DOTS реализуется с 2002 года [2]. Доступ жителей страны к лечебным учреждениям, оказывающим услуги DOTS, увеличился с 14% в 2001 году до 97% в 2014 год. Общее количество медицинских центров, реализующих DOTS, увеличилось с 10 в 2001 году до 1306 в 2014 году, тем не менее Афганистан остается на втором месте по заболеваемости туберкулезом среди стран Восточного Средиземноморья (по классификации ВОЗ) и занимает 22 место среди стран с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом в мире. Противотуберкулезная программа проводится МОЗ в сотрудничестве с организациями стран-доноров - Японским агентством международного сотрудничества (JICA), Глобальным фондом для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией (GFATM), Агентством США по международному развитию (USAID), ТВ СТА / ТВ CARE-I и ВОЗ - и Афганской ассоциацией туберкулеза и болезней легких (ATLDS), частным сектором здравоохранения и программой Urban DOTS, а также Ассоциацией больных туберкулезом [3, 4, 5, 6]. Проведение НПБТ, реализация DOTS привели к успехам в борьбе с ТБ: с 2018 года Афганистан не входит в список стран с наибольшим бременем ТБ (7).

Несмотря на определенные успехи в стране по-прежнему присутствуют факторы риска заболеваемости: снижение качества жизни, проблема с доступом к медицинской помощи, принадлежность к этническим меньшинствам, наличие большого количества детей среди контактирующих с больными туберкулезом и недостаточное финансирование [8,9,10,]. Быстрая урбанизация и скопление населения в одном месте из-за внутренней миграции также способствует распространению туберкулёза, как это происходит в г. Кабул, столице Афганистана, где проживает 13,2% населения страны. Указанные причины и социально-экономические факторы продолжают способствовать распространению туберкулеза [11,12,13].

Цель исследования - оценить усилия национальных и международных организаций в борьбе с туберкулезом и определить особенности эпидемиологической ситуации в Афганистане в современных условиях.

Результаты исследования важны из-за произошедших политических изменений и введения множества ограничений как для научных изысканий, так и жизни населения Афганистана.

Материал и методы. В исследовании использованы контент-анализ публикаций по теме исследования, рекомендаций ВОЗ и национальных руководств; наблюдательные дескриптивные методы оценки случаев туберкулеза по времени, территориальному распределению и заболевшему человеку; ретроспективный эпидемиологический анализ эпидемической обстановки за определенные периоды.

Объект исследования – заболеваемость туберкулезом в Афганистане и его многолетняя динамика, противотуберкулезная программа, внедрение и оценка ее эффективности. Источники информации - отчетно-учетные формы DOTS городского центра по профилактике и борьбе с ТБ в г. Кабул, отчетные страновые формы по туберкулезу ВОЗ.

Результаты. В период наблюдения с 2015 по 2019 гг. выявлен преимущественно туберкулез легких (96,9%–97,5%) (рисунок 1).



Рисунок 1- Распределение больных туберкулезом по локализации поражения в Афганистане, 2015–2019 гг.

Гендерная характеристика больных туберкулезом выявила статистически незначимое преобладание мужчин над женщинами (50,7%–52,6% против 49,3% -47,4%), 2015–2019 гг. (рисунок 2).



Рисунок 2 - Соотношение больных ТБ мужчин и женщин в Афганистане, 2015–2019 гг.

Анализ заболеваемости ТБ в Афганистане выявил преобладание лиц взрослого населения от 87,5% до 79,2% в 2015 и 2019 гг., соответственно. На этом фоне отмечается рост числа больных детей в 1,7 раза (12,5% -20,8%) за 2015–2019 гг. (таблица 1).

Таблица 1- Распределение больных туберкулезом по возрастным группам в Афганистане, 2015-2019 гг.

Годы наблюдения	Больные ТБ 0-14 лет		Больные ТБ старше 14 лет	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
2016	8400	12.5	58600	87.5
2017	7500	10.9	61500	89.1
2018	14000	20.0	56000	80.0
2019	15000	20.8	57000	79.2

Динамические изменения эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Афганистане оценивались по заболеваемости, которая по требованиям ВОЗ включает новые случаи и рецидивы за период с 2015 по 2019 гг. (таблица 2).

Таблица 2 - Оценка показателя заболеваемости в Афганистане, 2015–2019 гг.

Периоды	Число случаев ТБ	Численность населения, абс.ч.	Показатель заболеваемости на 100 000 нас.	Темпы роста/снижения показателя заболеваемости
2015	65000	34 410 000	188.9	
2016	67000	35 380 000	189.4	0,3%
2017	69000	36 300 000	190.1	0,4%
2018	70000	37 140 000	188.3	1%
2019	72000	38 040 000	187.5	0,4%

Определена высокая заболеваемость туберкулезом в начале исследования, которая составила 188,9 случаев на 100 000 населения. По этому показателю Афганистан входил в число стран с высоким уровнем заболеваемости в мире. За время наблюдения отмечен рост показателя на 0,3–0,4% с 2015 по 2017 гг., с 2018 г. отмечается его снижение на 1–0,4%. Определена заболеваемость ко-инфекцией ТБ/ВИЧ среди населения страны, которая за 5-летний период составила 1.19–1,28 на 100 000 населения (таблица 3).

Таблица 3 - Динамика показателя заболеваемости ко-инфекции ТБ/ВИЧ в Афганистане, 2015 -2019 гг.

Годы	Число лиц с ТБ и ВИЧ-положительным результатом, абс.ч.	Показатель заболеваемости ко-инфекцией ТБ/ВИЧ на 100 000 нас.
2015	410	1.19
2016	420	1.22
2017	420	1.22
2018	430	1.25
2019	440	1.28

Определен показатель заболеваемости МЛУ/РУ-ТБ в Афганистане за рассматриваемый период (таблица 4).

Таблица 4 - Динамика показателя заболеваемости МЛУ/РУ-ТБ в Афганистане, 2015 -2019 гг.

Годы	Число лиц с МЛУ/РУ-ТБ, абс.ч.	Показатель заболеваемости МЛУ/РУ-ТБ на 100 000 нас.	Темпы роста/снижения
2015	3000	9.2	-
2016	-	-	-
2017	3200	9	2.2
2018	2500	6.8	24.4
2019	2 400	6.4	5.9

Заболеваемость МЛУ/ РУ-ТБ в Афганистане составила 9,2 - 6,4 на 100 000 населения с 2015 по 2019 гг., что является наименьшим показателем. Отмечены темпы снижения заболеваемости с 2,2% до 24,4% в 2018 г. В целом за период с 2015 по 2019 гг. темпы снижения составили 30,4%. Определена смертность за рассматриваемый период, которая составила 111,1 случаев на 100 000 населения в 2015 г. В динамике отмечено снижение показателя в 1,6 раза (68,5 случаев смерти на 100 000 населения) в 2019 г. (таблица 5). Отмечены темпы снижения смертности за наблюдаемый период с 12,7 до 32,5% в 2019 г., в среднем снижение составило 16.6%. Определена смертность от туберкулеза у лиц с отрицательным ВИЧ-статусом в Афганистане за период с 2015 по 2019 гг. Наивысший показатель - 109,8 на 100 000 населения - отмечен в 2015 году, в 2019 году он составил 67,7 случаев смерти.

Таблица 5 - Динамика показателя смертности от ТБ в Афганистане, 2015 - 2019 гг.

Годы	Число смертей от ТБ, тыс.	Показатель смертности от ТБ на 100 000 нас.	Темпы роста/снижения
2015	38239	111.1	-
2016	34309	97.0	12.7
2017	30664	84.5	16.5
2018	29940	80.6	4.6
2019	26076	68.5	32.5

Темпы снижения смертности от туберкулеза составили от 12,7% в 2015 г. до 4,6% в 2018 г. и 15,1% - в 2019 г. Среднее снижение смертности от туберкулеза за весь период наблюдения составило 11,3% (таблица 6).

Таблица 6 - Динамика показателя смертности от ТБ у лиц с ВИЧ-отрицательным статусом в Афганистане, 2015 -2019 гг.

Годы	Число смертей от ТБ у лиц с ВИЧ-отрицательным результатом, тыс.	Показатель смертности от ТБ у лиц с ВИЧ-отрицательным результатом на 100 000 нас.	Темпы роста /снижения
2015	37 775	109.8	
2016	33 914	95.9	12.7
2017	30 306	83.5	12.9
2018	29 591	79.7	4.6
2019	25 761	67.7	15.1

Определена смертность от туберкулеза с ВИЧ-отрицательным статусом, которая составила 109,8 на 100 000 населения в 2015 г. В динамике отмечено снижение показателя в последующие годы, и в 2019 г. смертность от туберкулеза у лиц с ВИЧ-отрицательным статусом составила 67,7 на 100 000 населения. Темпы снижения колебались от 15,4% в 2015 г. до 11,1% в 2019 г. Среднее снижение смертности у ВИЧ-инфицированных лиц составило 11,4% за весь период наблюдения (таблица 7).

Таблица 7 - Динамика показателя смертности от ТБ у лиц с ВИЧ-положительным статусом в Афганистане, 2015 -2019 гг.

	Число смертей от ТБ у лиц с ВИЧ-положительным результатом, абс.ч.	Показатель смертности от ТБ у лиц с ВИЧ-положительным результатом на 1000 населения	Темпы снижения
2015	464	-	
2016	395	0.013	15.4
2017	358	0.011	9.1
2018	349	0.010	10.0
2019	315	0.009	11.1

Оказание ПТП населению Афганистана зависит от финансирования. Проведена оценка усилий государства и международных организаций, выявлено недофинансирование (таблица 8).

Таблица 8 - Финансирование противотуберкулезных программ в Афганистане, 2015-2019 гг.

Годы	Финансирование			Всего млн. долларов США
	Государственное	Международные доноры	Недофинансирование	
2015	6%	67%	27%	15
2016	7%	83%	10%	13
2017	0%	74%	26%	21
2018	5%	93%	2%	11
2019	3%	76%	21%	17

От 67% в 2015 г. до 93% в 2018 г. финансируемых средств представлены международными организациями, в 2019 году наблюдалось снижение до 76%, что связано с выводом страны из списка стран с наиболее тяжелым бременем туберкулеза в мире. Доля государственного финансирования варьировала с 6% до 3% в 2015–2019 гг. Ежегодно тратилось от 15 млн. до 17 млн. долларов США. Выявлено недофинансирование противотуберкулезной программы с 27% в 2015 г. до 2% в 2018 г.

Оценка охвата лечением больных туберкулезом в стране (таблица 9), выявила охват только 55% нуждавшихся в лечении в 2015 г., который возрос до 73% больных ТБ в 2019 г.

Таблица 9 - Достижение противотуберкулезной программы в Афганистане, 2015 -2019 гг.

Годы	Охват противотуберкулезным лечением больных ТБ	Успешность лечения для новых случаев и рецидивов
2015	55%	88%
2016	63%	93%
2017	68%	91%
2018	69%	91%
2019	73%	91%

Успешность лечения больных туберкулезом составила 88% в начале рассматриваемого периода и достигла 91 % в последующие годы.

Проведен расчет расхода денег на одного пациента, чувствительного к лечению ТБ, в долларах США за наблюдаемый период (таблица 10), который составил 123,9 доллара в 2015 году и 226,7 долларов в 2019 г.

Таблица 10 - Оценка расхода денег на лечение пациентов ТБ в Афганистане, 2015–2019 гг.

Годы	Средний расход денег на лечение 1 пациента с чувствительным ТБ /в \$ США	Средний расход денег на 1 пациента с МЛУ/РУ-ТБ /в \$ США
2015	123,9	4098,3
2016	212,7	2735,2
2017	244,9	2331,4
2018	236,1	2748,6
2019	226,7	7628,9

Рост стоимости лечения за период наблюдения составил 1.8 раз.

Обсуждение. Проблема туберкулеза актуальна во всем мире, но в Афганистане - стране, пережившей военные конфликты, с развивающейся экономикой, большим населением и слабым финансированием- ПТП актуальность заболевания имеет чрезвычайное значение. Оценка заболеваемости туберкулезом в Афганистане подтвердила начальную обоснованность вхождения страны в список 30 стран с тяжелым бременем туберкулеза в мире. Отмечено незначительное снижение показателя с 188.9 на 100 000 населения в 2015 г. до 187,5 на 100 000 населения в 2019 г. Наблюдалось замедление темпов снижения (0,3–0,4%) заболеваемости в этот период, связанное с расширением охвата населения страны

противотуберкулезной программой и внедрением скрининга контактных лиц, что привело к повышению выявляемости больных туберкулезом и заболеваемости жителей Афганистана. Гендерная характеристика больных туберкулезом выявила статистически незначимое преобладание мужчин над женщинами (50,7%–52,6% против 49,3% -47,4%) в 2015–2019 гг. Анализ заболеваемости ТБ выявил преобладание лиц взрослого населения с 87,5% до 79,2% в 2015 и в 2019 гг., соответственно. На этом фоне отмечается рост числа больных ТБ детей в 1,7 раза (с 12,5% до 20,8% в 2015–2019 гг.), что отражает недостаточность профилактических мер среди детского населения Афганистана. Данные о проведении и охвате детей вакцинацией могли бы разъяснить ситуацию с заболеваемостью детского населения, но у авторов не было возможности ознакомиться с ними. С другой стороны, тенденция роста ТБ-заболеваемости у детей может быть связана с повышением выявляемости и внедрения программы скрининга среди контактных лиц с больными туберкулезом. При анализе эпидемиологической ситуации по туберкулезу важно выявление инфекционных случаев, каковым является туберкулез легких, что связано с эпидемиологической опасностью легочных форм ТБ. По оценке экспертов соотношение «легочный ТБ (ЛТБ) / внелегочный ТБ (ВТБ)» должно составлять 85% / 15%, что связано с аэрогенным путем заражения и быстрым распространением туберкулезной инфекции. В Афганистане это соотношение составило 96,9% -97,5% ЛТБ / 3,1% - 2,5% ВТБ (2015-2019 гг.), что объясняется не только ведущим механизмом развития эпидемического процесса туберкулеза, но и недостаточным выявлением внелегочных форм, что, в свою очередь, связано с низким уровнем современных методов диагностики, таких как ПЦР-анализ, Xpert® MTB/RIF тесты, компьютерная и магнитно-резонансная томография, биопсии с гистологическим и морфологическим исследованием тканей.

В Афганистане наблюдается снижение заболеваемости МЛУ/РУ-ТБ и снижение с 9,2 на 100 000 населения в 2015 до 6,4 на 100 000 населения в 2019 году, что связано с эффективным лечением чувствительных форм туберкулез. Актуальность вопросов ко-инфицирования ТБ/ВИЧ- в Афганистане связана с тем, что ранее страна была одним из мировых производителей растительных наркотиков и, связанную с этим распространенность наркомании среди населения. Наличие этой когорты людей обуславливает наличие резервуара и распространение ВИЧ-инфекции в стране. Выявление и анализ ко-инфицирования определяет устойчивую группу пациентов с ТБ / ВИЧ – положительным статусом, заболеваемость в этой когорте составила 1.19–1,28 на 100 000 населения за 2015–2019 гг., соответственно. Смертность от туберкулеза является наиболее достоверным индикатором успешности проводимой противотуберкулезной программы. В 2015 году она составила 111,1 случаев смерти на 100 000 населения, а в 2019

году - 68,5 случаев смерти на 100 000 населения. Наблюдается снижение в 1,6 раза, что отражает усилия системы здравоохранения по борьбе с ТБ. Такая же тенденция отмечается при анализе смертности от ТБ/ВИЧ-отрицательного статуса: отмечено снижение уровня смертности в 1.6 раза - с 109,8 до 67,7 на 100 000 населения в 2015 и 2019 гг., соответственно. Отмечен незначительный уровень смертности от ТБ/ ВИЧ-положительный статус и ее снижение с 0,013 до 0,009 на 1 000 населения в 2015 г. и 2019 г., соответственно.

Оказание противотуберкулезной помощи населению Афганистана зависит от финансирования. Проведена оценка усилий государства и международных организаций по финансовой обеспеченности противотуберкулезной программы, но ее недостаточно, что отмечено экспертами ВОЗ. ПТП в Афганистане осуществляется преимущественно на средства международных организаций-доноров, доля в финансировании которых составила от 67% до 93% в 2018 году и 76% в 2019 году. Успешность лечения ТБ связана с финансированием ПТП в стране. Так, в 2015 г. излечиваемость составила 88% с ростом до 91% в последующие годы. Наряду с ростом охвата населения страны с 66% до 74%, это отражают успешность программы и является предикторами улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу в Афганистане.

Выводы. Отмечается улучшение тяжелой ситуации по ТБ в Афганистане за период с 2015–2019 гг. со значительным снижением смертности (111,18 -67,7 /100 000 нас. (2015 г.) и заболеваемости (188,9–187.5 случаев/100 000 нас.), ростом охвата лечением ТБ (55%–73% больных) и успешности лечения больных туберкулезом (88%–93% и 91%), что связано с финансированием ПТП международными организациями - донорами (93%–76%) и усилиями правительства и системы здравоохранения по улучшению эпидемиологической ситуации. Ситуация по ТБ в Афганистане характеризуется ростом доли детского и женского населения с активным ТБ, превалированием доли ТБ легких (2015–2019 гг.) и наличием коинфицированных ТБ /ВИЧ, что в перспективе может ухудшить ситуацию с распространенностью заболевания, особенно среди женского населения. На фоне некоторого улучшения эпидемиологической ситуации и успешности ПТП по выявлению и лечению больных с ТБ с помощью международных организаций, существуют и недостатки оказания противотуберкулезной помощи: неполный охват населения программой борьбы, отсутствие лабораторий по определению лекарственной резистентности, рост городского населения, недостаток медицинских кадров, последствия военных конфликтов, которые влияют на устойчивое развитие системы противотуберкулезной помощи.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование

Отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global tuberculosis report 2019. – World Health Organization, 2019// <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565714>
2. Standard operation procedures (SOPs) on case Detection and Diagnosis of an adult TB Cases in Afghanistan, March.09.2009 // https://applications.emro.who.int/dsaf/libcat/EMRDOC_2009_EN_121.pdf?ua=1
3. Руководство по национальной программе борьбы с туберкулезом в Афганистане 2014 года 1–4 ст. // https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/91355/9789244564653_rus.pdf?sequence=5&isAllowed=y
4. Городской стратегический план DOTS для пяти городов [Кабул, Мазари-и -Шариф, Герат, Кандагар, Джелалабад] - Афганистан, 2015–2019; 2015.
5. Carthaigh N.N., Gryse B., Esmati A.S., Nizar B., Overloop C., Fricke R., Bseiso J., Baker C., Decroo T., Philips M. Patients struggle to access effective health care due to ongoing violence, distance, costs and health service performance in Afghanistan // *Int Health.* – 2015. – V 7. – P. 169-175
6. Seddiq K., Enarson D.A., Shah K., Haq Z., Khan W. M. Implementing a successful tuberculosis program within primary care services in a conflict area using the stop TB strategy: Afghanistan case study // *Conflict and Health.* – 2014. – 8 (3). – P. 1-9
7. Global tuberculosis report 2019 // World Health Organization 2019 URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>
8. Standard Operational Procedures (SOPs) to improve the quality of care for TB patients in treatment // Supported by WHO, JICA, MSH, TB CAP, USAID. – 08.03.2009. – URL: https://applications.emro.who.int/dsaf/libcat/EMRDOC_2009_EN_122.pdf?ua=1
9. WHO policy on TB infection control in health-care facilities, Congregate settings and households // WHO/HTM/TB/2009.419. – URL: <https://apps.who.int/iris/discover?query=https%3A%2F%2Fapps.who.int%2Firis%2Fhandle%2F10665%2F44148>
10. Sayedi S.M., Seddiq M.K., Rashidi M.K., Qader G., Ikram N., Melese M., Suarez P.G. Active household contact screening for tuberculosis and provision of isoniazid preventive therapy to under-five children in Afghanistan // *PLOS ONE.* - 2020. – V 9. - P. 1-11.

11. Rahimi B. A., Rahimy N., Mukaka M., Ahmadi Q., Hayat M.S., Wasiq A.W. Determinants of treatment failure among tuberculosis patients in Kandahar City, Afghanistan: A 5-year retrospective cohort study // International Journal of Mycobacteriology. - 2019. - 8(4). – P. 359-365
12. Qader G, Seddiq M.K., Rashidi K.M., Hamim A., Akhgar M.H., Ahmad B., Dryer S., Somji A., Melese M., Suarez P.G. Prevalence of tuberculosis among mentally ill patients in conflict-stricken Afghanistan: A cross-sectional study // International Journal of Infectious Diseases. – 2019. - V89. – P.45-50.
13. Mesic A. I., Khan W. H., Lenglet A., Lynen L., Ishaq S., Phyu E. H.H., Mar H. T., Oraegbu A., Seddiq M. K., Amirzada H. H., Fernhout J., Kamau C., Ariti C., Gomez D., Decroo T. Translating drug resistant tuberculosis treatment guidelines to reality in war-torn Kandahar, Afghanistan: A retrospective cohort study // PLOS ONE. - 2020. – 15(8). – P.1-17
14. Qader G. Q., Seddiq M. K., Rashidi K. M., Manzoor L., Hamim A., Akhgar M. H., Rahman L., Dryer S., Boyd-Boffa M., Somji A., Melese M., Suarez P. G. Prevalence of latent tuberculosis infection among health workers in Afghanistan: A cross-sectional study // PLOS ONE. - 2021. - 16(6). – P.1-12

Поступил в редакцию 10.06.2022.

Поступил на редактирование 15.06.2022.

Сведения об авторах:

Акбари Мохаммад Аман¹, магистрант факультета Медицины и
Здравоохранения КазНУ им.аль-Фараби МОН РК

Akbari_amay@yahoo.com Afganistan, Kabul

Искакова Фарида Аркеновна², д.м.н. КР, и.о.доцента кафедры
эпидемиологии, биostatистики и доказательной медицины КазНУ им.аль-
Фараби МОН РК

Iskakova.farida@kaznu.kz г.Алматы, Казахстан, ORCID 0000-0003-2988-7816

Ералиева Ляззат Тасбулатовна³, д.м.н., заместитель директора
Национального Научного центра фтизиопульмонологии МЗРК

l.yeraliyeva@gmail.com г. Алматы, Казахстан, ORCID 0000-0002-0892-166X

ӘКБАРИ М. АМАН¹, Ф.А.ИСКАҚОВА ¹, Л.Т. ЕРАЛИЕВА ²

¹ Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ.

² Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы, Алматы қ.

АУҒАНСТАНДАҒЫ ТУБЕРКУЛЕЗДІҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ ЖАҒДАЙЫН БАҒАЛАУ

Кіріспе. 2018 жылы әлемде туберкулезбен ауыратын 30 елдің ішінде 22-орында тұрған Ауғанстанда туберкулез әлеуметтік-экономикалық проблема болып қала береді.

Әдістері. Зерттеу объектісі Ауғанстан тұрғындарының туберкулезбен ауыратын жұқпалы аурулары болды. Ақпарат көздері Кабул қалалық туберкулездің алдын алу және бақылау

орталығының электрондық деректер базасы мен DOTS есеп беру нысандары, ДДҰ-дағы туберкулезге қатысты елдік есеп нысандары болды. Эпидемиологиялық қадағалауды және жедел талдауды қоса алғанда, бақылау сипаттамалық зерттеу әдістері қолданылды.

нәтижелер. 2015-2019 жылдар аралығындағы қадағалау кезеңінде өкпе туберкулезі басым (96,9%-97,5%) анықталды, ересектер 87,5%-дан 79,2%-ға дейін басым болды, дегенмен осы уақыт ішінде туберкулезбен ауыратын балалар 1,7 есе өсті. Туберкулездің эпидемиологиялық ауырлығы халық арасында туберкулез/АИТВ коинфекциясының болуымен жоғарылайды (100 000 адамға 1,19-1,28). 2015 жылдан 2019 жылға дейін жалпы аурушаңдықтың 1-0,4%-ға және туберкулезден өлім-жітімнің 1,8 есеге төмендеуі және 100 000 халыққа шаққанда 9,2-ден 6,4-ке дейінгі MDR/RU-туберкулезбен сырқаттанушылық байқалды.

Қорытынды. Ауғанстандағы туберкулезге қарсы аса күрделі жағдайдың жақсаруы байқалады, бұл өлім-жітімнің айтарлықтай төмендеуімен, туберкулезбен күресумен қамтудың жоғарылауымен және табысты емделуімен, бұл туберкулезге қарсы бағдарламаны халықаралық донорлардың қаржыландыруымен және үкімет пен денсаулық сақтау органдарының рөлін күшейтумен байланысты. жүйесі.

Түйінді сөздер: туберкулез, аурушаңдық, өлім-жітім, MDR-TB, АИВ статусы

AKBARI M. AMAN¹, F.A. ISKAKOVA ¹, L.T. YERALIEVA ²

¹ Al-Farabi Kazakh National University, Almaty

² National Scientific Center of Phthisiopulmonology, Almaty

ASSESSMENT OF TUBERCULOSIS EPIDEMIOLOGICAL SITUATION IN AFGHANISTAN

Abstract. Introduction. In 2018, Afghanistan ranked 22nd out of 30 countries with the highest incidence of tuberculosis (TB) in the world. TB is still a socio-economic problem.

Methods. The object of the study is the infectious disease incidence of TB in the population of Afghanistan. Electronic database and reporting forms on DOTS (Directly observed treatment, short-course) of Kabul City TB Center, WHO (World Health Organization) country reporting forms on tuberculosis were used as sources of information. Observational descriptive research methods, including epidemiological surveillance and operational analysis were used.

Results. During the follow-up from 2015 to 2019 predominantly pulmonary TB was detected (96.9%-97.5%), with a predominance of adults from 87.5% to 79.2%, although there was a 1.7-fold increase in the number of children with TB. Epidemiological severity of TB is increased by co-infection of TB and HIV in population (1.19-1.28 per 100,000 people). There was a 1-0.4% reduction in overall incidence and 1.8-fold reduction in TB mortality, and a 9.2 to 6.4 per 100,000 population MDR/RU-TB (multidrug-resistant and rifampicin-resistant TB) incidence from 2015 to 2019.

Conclusion. Improved situation with a significant decrease of mortality, increased coverage and success of TB treatment, which is associated with the funding of the TB program by international donors and a strengthened role of the government and the health system in Afghanistan.

Keywords: tuberculosis, morbidity, mortality, MDR-TB, HIV status.

УДК 614.2: 351.777.8: 628.39
DOI 10.53065/kaznmu.2022.15.40.002

К.А. АСКАРОВ ¹, **Б.С. ИМАШЕВА** ¹, **Е.Т. ТОКБЕРГЕНОВ** ¹,
А.Т. ДОСМУХАМЕТОВ ², **М.К. АМРИН** ³, **Д.М. АСКАРОВ** ⁴

¹ РГП на ПХВ «Национальный центр общественного здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Нур-Султан.

² Филиал «Научно-практический центр санитарно-эпидемиологической экспертизы и
мониторинга» РГП на ПХВ «НЦОЗ» МЗ РК, г. Алматы.

³ Филиал РГП «Инфракос» в г. Алматы.

⁴ НАО «Казахский национальный медицинский университет имени
С.Д. Асфендиярова», г. Алматы.

ОЦЕНКА РИСКА ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В РЕГИОНЕ РАСПОЛОЖЕНИЯ ТОО «ЖАЙКМУНАЙ» (Г. УРАЛЬСК)

Аннотация. Исследования в странах ОЭСР по проблемам загрязнения окружающей среды и их влиянию на здоровье населения, позволили разработать и реализовать управленческие решения в природоохранном законодательстве и в области охраны общественного здоровья. Проведенные за последние десятилетия в постсоветских странах исследования с применением методов оценки риска направлены на выяснение причинно-следственных связей между уровнем загрязнения различных объектов окружающей среды и состоянием здоровья населения.

В настоящее время система управления качеством окружающей среды в Казахстане не может полностью обеспечить безопасность здоровью населения и правильно определить приоритеты для улучшения экологической ситуации в конкретных регионах и в целом, по стране.

Данная статья посвящена оценке риска состоянию здоровья населения, проживающего вблизи объекта ТОО «Жайкмунай», г. Уральск, Западно-Казахстанской области, выполненное в рамках проекта «Национальная программа внедрения персонализированной и превентивной медицины в Республике Казахстан» ИРН OR12165486.

В ходе исследования проведена оценка влияния пандемии COVID-19 на демографические показатели в изучаемом регионе за 2020-2021 годы, так из причин смертности заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистых

заболеваний корреляционным методом исключены острые состояния, связанные непосредственно с коронавирусной инфекцией и заболеваниями обусловленными пандемийной угрозой.

Исследование проводилось по методике, утвержденной приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 14 мая 2020 года № 304 «Об утверждении Методики оценки рисков негативного воздействия факторов окружающей среды на состояние здоровья населения» (далее - Методика).

Самая высокая дозовая нагрузка приоритетных веществ в атмосферном воздухе наблюдалась у максимальных концентраций оксида углерода в течение всего периода наблюдений. Сравнительно высокие величины ингаляционной дозовой нагрузки наблюдались у максимальных концентраций взвешенных частиц, диоксида серы и диоксида азота. Они оказывают неблагоприятные эффекты на органы дыхания.

Наибольшие коэффициенты опасности при остром ингаляционном воздействии на организм на неприемлемом уровне выявлены у взвешенных частиц, диоксида серы и азота, оксида азота, озона, сероводорода, и аммиака во все рассматриваемые годы. В отдельные периоды неприемлемые значения хронических неканцерогенных коэффициентов опасности наблюдались у взвешенных частиц и сероводорода.

В г. Уральск наблюдается неблагоприятная ситуация по отдельным показателям здоровья населения. Наблюдается рост смертности от болезней органов дыхания, новообразований и болезней системы кровообращения, показатели которых превышают республиканские. Оценка риска проведена по списку загрязнителей, определяемых в атмосферном воздухе постами наблюдения ТОО «Казгидромет». Выявлены неприемлемые коэффициенты опасности при суммировании острых и хронических эффектов воздействия поллютантов атмосферного воздуха на органы дыхания.

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование, объект загрязнения окружающей среды, оценка риска здоровью населения.

Введение. Экологические проблемы актуальны для нефтяных регионов Казахстана. Западно-Казахстанская область является одним из крупных центров нефтегазовой промышленности с характерным интенсивным загрязнением окружающей среды [1, 2]. С момента открытия там месторождения в начале 90-х годов, ТОО «Жаикмунай», разрабатывающим месторождение, выделяются большие объемы вредных веществ, ухудшающие экологию Уральска [1-3].

Проблему загрязнения окружающей среды в мире решают с помощью санитарных норм и правил в области охраны общественного здоровья, разработок государственных концепций анализа риска здоровью населения,

которые позволяют опираться на надежные количественные критерии при принятии управленческих решений [4-6].

За годы независимости в Республике Казахстан сложилась система управления качеством окружающей среды, основанная на установлении причинно-следственных связей между уровнем загрязнения объектов окружающей среды и состоянием здоровья населения [7, 8]. Учитывая интенсивные урбанистические процессы в Республике Казахстан и связанную с этим высокую техногенную нагрузку на окружающую среду и здоровье населения, апробирована применяемая в странах ОЭСР методология оценки риска здоровью населения, проживающего в городах с предприятиями разных отраслей промышленности [9-12].

Целью данного исследования является оценка риска здоровью населения, проживающего в регионе расположения промышленных объектов ТОО «Жаикмунай». В частности, изучение воздействия загрязнений атмосферного воздуха в результате промышленных выбросов на здоровья населения г.Уральск и экологическое состояние региона в целом.

Материалы. Традиционные химические загрязнители атмосферного воздуха, определяемые на постах наблюдений филиала РГП «Казгидромет», и приоритетные загрязнители в выбросах промышленных объектов.

Методы. Исследование химических и приоритетных загрязнителей воздушного бассейна г. Уральск, определяемых на постах наблюдений филиала РГП «Казгидромет» в период с 2018 по 2021 годы, проводилось лабораторией РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы» Комитета санитарно-эпидемиологического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Для характеристики уровня загрязнения атмосферного воздуха комплексом вредных загрязнителей применялись гигиенические критерии, представленные в таблицах 1 и 2.

Таблица 1- Гигиеническая характеристика уровня загрязнения атмосферного воздуха комплексом вредных веществ

Уровень загрязнения атмосферного воздуха	Величина комплексного показателя
Допустимый	$\leq 2,0$
Слабый	2,1-4,0
Умеренный	4,1-8,0
Сильный	8,1-16,0
Очень сильный	16,1 \leq

Таблица 2 - Оценка степени индекса загрязнения атмосферы

Степень		Показатели загрязнения атмосферы	Оценки за год
Загрязнение атмосферы	Градации		
Низкое	I	Индекс загрязнения атмосферы (ИЗА)	0-4
Повышенное	II		5-6
Высокое	III		7-13
Очень высокое	IV		14 ≤

Для исследования атмосферного воздуха применялись метеометр МЭС 200А (№ 2640), газоанализатор ГАНК-4 (№1480) и аспиратор ПУ-4Э (№ 2130).

Для определения суммарного показателя « $K_{\text{сум}}$ » и комплексного показателя «Р» загрязнения атмосферного воздуха г. Уральск применялись формулы 1 и 2.

Формула 1 - для расчета показателя « $K_{\text{сум}}$ »:

$$K_{\text{сум}} = \sum \left(\frac{C_1}{N \cdot \text{ПДКС}_1} + \dots + \frac{C_n}{N \cdot \text{ПДКС}_n} \right) \quad (1)$$

где \sum – знак суммы; C_1 и C_n – концентрации отдельных веществ в воздухе; ПДКС₁ и ПДКС_n – предельно допустимые концентрации этих веществ; N – коэффициент для веществ I класса опасности = 1,0; II класса - 1,5; III класса - 2,0; IV класса - 4,0.

Комплексный показатель «Р» рассчитывался по формуле (2):

$$P = \sum K_i \quad (2)$$

где $\sum K_i$ – сумма кратности превышения ПДК веществ.

Результаты. *Характеристика предприятия.* ТОО «Жаикмунай» – нефтегазовое предприятие, осуществляющая разведку, добычу и продажу сырой нефти и газового конденсата на северо-западе Казахстана. Разрабатываемое предприятием Чинаревское месторождение располагается в северной части прикаспийского бассейна, где добыча ископаемого сырья ведется на 43 скважинах (23 нефтяных и 20 газоконденсатных) с объемом в 45 тыс.баррелей в сутки.

ТОО «Жаикмунай» состоит из следующих объектов:

- Чинаревское месторождение, расположенное в 40 км к северо-востоку г. Уральск;
- Нефтеналивной терминал, расположенный в поселке Белес, с приемо-сдаточным пунктом; подземным нефтепроводом «Узень-Атырау-Самара»;
- Головная нефтеперекачивающая станция «Узень»;

- Магистральный нефтепровод протяженностью 118,2 км;
- Магистральный газопровод для сухого природного газа;
- Площадки скважин: нефтяные – 37 и газоконденсатные – 30.

Источниками выбросов вредных веществ в атмосферу являются установки подготовки и демеркаптанализации нефти, продувочные свечи, неплотности оборудования, резервный дизель-генератор, его емкости и насосы дизтоплива, резервуары накопления или пруды для отработанного бурового раствора и буровых сточных вод.

Характеристика климата. Город Уральск - административный центр Западно-Казахстанской области – расположен на стыке Европы и Азии, на правом берегу среднего течения реки Жайык и левом берегу нижнего течения реки Шаган, на равнине с высокими речными ярами.

Климат выражено континентальный. Самый холодный месяц – февраль, с температурой воздуха от -14 до -5 °С. Лето жаркое и долгое, самый теплый месяц – июль, когда температура воздуха колеблется в пределах от 16 до 29 °С. [13, 14]. Самые ветреные месяцы - с декабря по апрель, скорость ветра 19 км/ч и держится до 22,8-26,1 дней/мес. Ветер разного направления с незначительным преобладанием юго-западного [14].

Гигиеническая оценка химического загрязнения атмосферного воздуха. Филиал РГП «Казгидромет» по Западно-Казахстанской области проводит наблюдение за состоянием атмосферного воздуха г. Уральск на 4 постах автоматического наблюдения, работающих в непрерывном режиме.

На указанных постах определяется 9 ингредиентов: взвешенные частицы $PM_{2,5}$, взвешенные частицы PM_{10} , диоксид серы, оксид углерода, диоксид азота, оксид азота, озон, аммиак, сероводород.

Для оценки загрязнения воздушного бассейна города нами проанализированы данные «Казгидромет» за период с 2018 по 2021 годы [15]. Анализ проводился по значениям кратности превышения ПДК максимально-разовых и среднесуточных концентраций.

Значения кратности превышения ПДК максимальных разовых и средних суточных концентраций загрязнителей атмосферного воздуха г. Уральск за наблюдаемый период показаны на рисунках 1 и 2, соответственно.

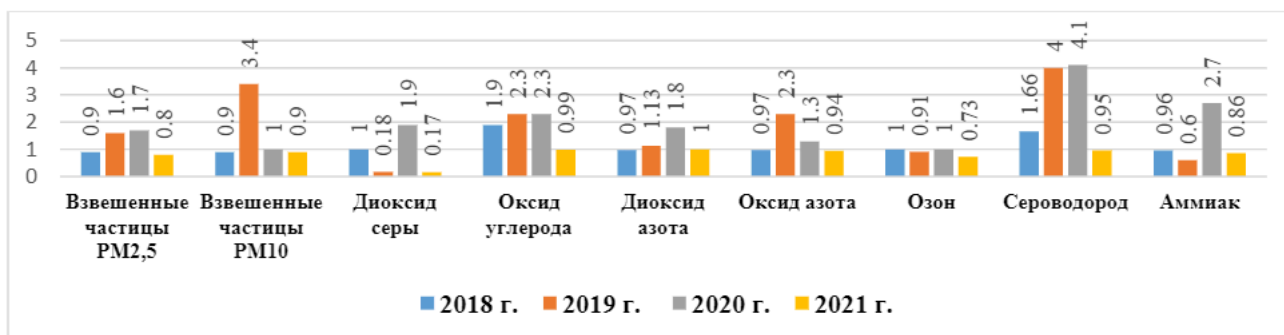


Рисунок 1 - Кратность превышения ПДК_{м.р.} атмосферного воздуха г. Уральск за 2018-2021 гг.

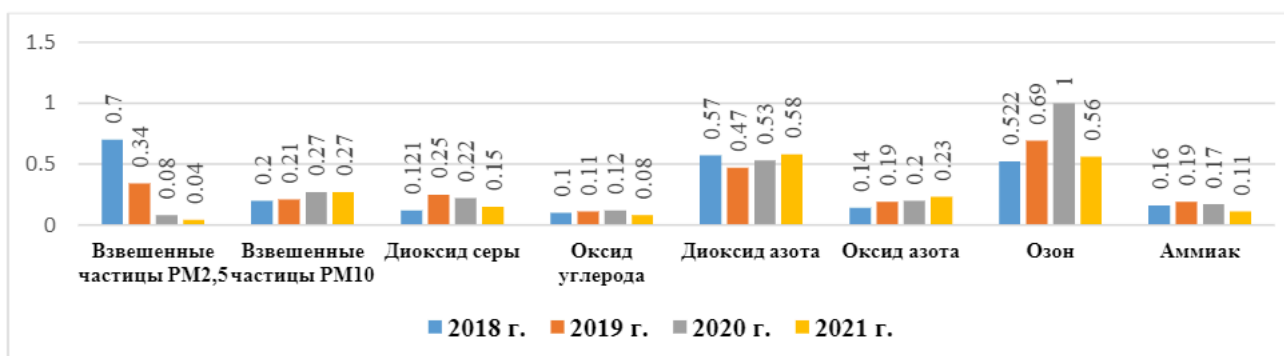


Рисунок 2 - Кратность превышения ПДК_{с.с.} атмосферного воздуха г. Уральск за 2018-2021 гг.

Как видно на рисунках 1 и 2, значения кратности превышения ПДК максимальных разовых концентраций (ПДК_{м.р.}) контролируемых загрязнителей воздуха значительно выше аналогичных показателей по средним концентрациям.

Для характеристики уровня загрязнения атмосферного воздуха проведены расчеты суммарного показателя «К_{сум}», комплексного показателя «К_{ком}», и значения ИЗА. Так, показатели «К_{сум}» регистрировались относительно ниже, по сравнению с показателями «К_{ком}», в течение всего периода наблюдений, что представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели загрязнения атмосферного воздуха г. Уральск

Год	«К _{сум} »	«К _{ком} »	ИЗА
2018 г.	1,09	1,32	5
2019 г.	1,27	1,62	2
2020 г.	1,61	2,24	2
2021 г.	1,82	1,38	-

Оценка риска здоровью населения по данным РГП «Казгидромет». В соответствии с целями и задачами исследований для региона расположения

производственных предприятия ТОО «Жаикмунай», проведена оценка риска здоровью населения г. Уральск.

При идентификации опасности в предварительный список приоритетных загрязнителей атмосферного воздуха г. Уральск согласно гигиеническим критериям включены следующие ингредиенты: взвешенные частицы $PM_{2,5}$ и PM_{10} ; диоксид серы; оксид углерода; диоксид азота; оксид азота; озон; сероводород; аммиак. Информация о параметрах представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Сведения о параметрах опасности развития неканцерогенных эффектов при остром и хроническом воздействиях

Наименование веществ	CAS	Острое воздействие		Хроническое воздействие	
		ARfC, мг/м ³ (ПДК _{м.р.})	Критические органы и системы	RfC, мг/м ³ (ПДК _{сс})	Критические органы и системы
Взвешенные частицы ($PM_{2,5}$)	-	0,3	ОД, системн.	0,075	ОД, смертность
Взвешенные частицы (PM_{10})	-	0,065	ОД, системн.	0,015	ОД, смертность
Диоксид серы	-	0,15	ОД, системн.	0,05	ОД, развит., ССС
Оксид углерода	14808-79-8	0,05	ОД, системн	0,025	ОД, ССС
Диоксид азота	630-08-0	23	ССС, развитие	3	ССС, развитие, ЦНС, кровь
Оксид азота	10102-44-0	0,47	ОД	0,04	ОД, кровь
Озон	10102-43-9	0,72	ОД	0,06	ОД, кровь
Сероводород	7664-93-9	0,18	ОД	0,03	ОД
Аммиак	7783-06-4	0,1	ОД	0,002	ОД

Примечание: CAS (Chemical Abstracts Service) – уникальный численный идентификатор химических веществ в международной базе. ARfC – референтная концентрация острых ингаляционных воздействии и RfC – референтная (безопасная) концентрация, мг/м³.

На рисунках 3 и 4 представлены результаты расчетов оценки экспозиции, ожидаемых усредненных ингаляционных нагрузок на организм человека рассматриваемых максимально-разовых и среднесуточных концентраций приоритетных загрязнителей в атмосферном воздухе за период 2018-2021 годы.

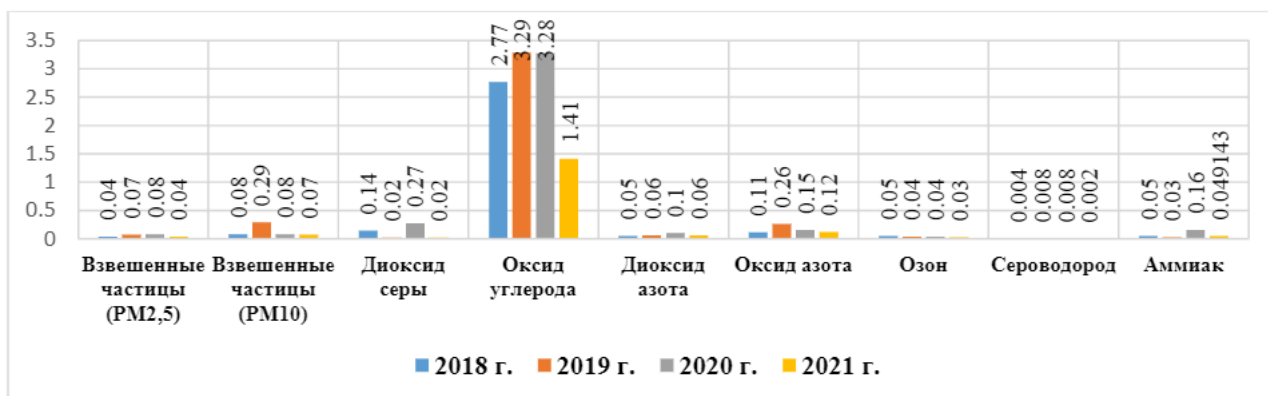


Рисунок 3 - Ожидаемые максимальные дозовые нагрузки (ДН) в г. Уральск

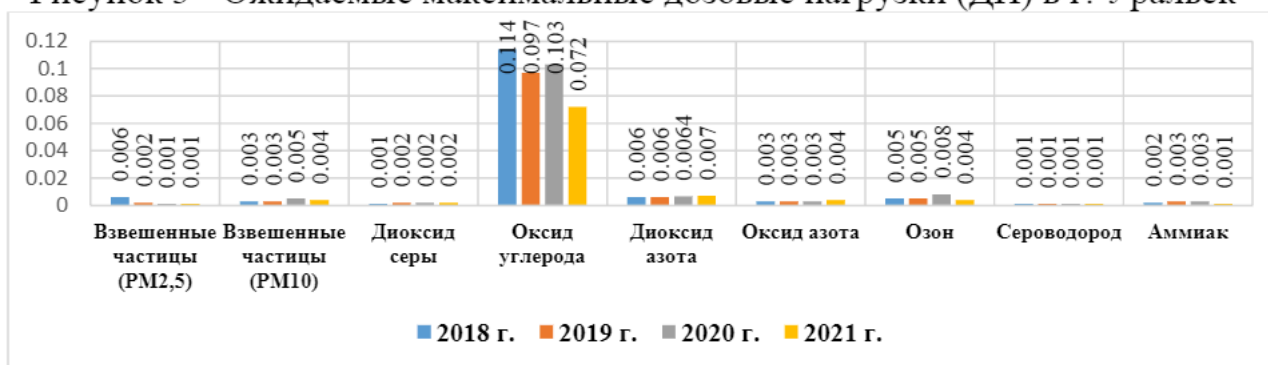


Рисунок 4 - Ожидаемые усредненные дозовые нагрузки (ДН) в г. Уральск

Дозы ожидаемой ингаляционной нагрузки на организм человека максимальных концентраций приоритетных веществ в атмосферном воздухе были значительно выше, чем их средних содержаний (см. рисунки 3 и 4).

На этапе оценки зависимости «экспозиция-ответ» проанализирована информация о токсикологических свойствах загрязняющих веществ для установления связи между поступающей дозой/концентрацией и случаями возникновения вредных эффектов в экспонируемой популяции.

Уровни и тенденции изменения основных показателей здоровья населения. При оценке демографической ситуации в 2020 году, среднегодовая численность населения г. Уральск, составила 303,97 тыс. человек, которая за 2018-2020 годы имела устойчивую тенденцию небольшого роста, таблица 5.

Нами проведена попытка установить риск нетравматической смертности от загрязнения атмосферного воздуха г. Уральск взвешенными частицами PM_{2,5} по данным ТОО «Казгидромет».

Таблица 5 – Динамика изменения среднегодовой численности населения г. Уральск в сравнении с ЗКО и РК в 2018-2020 годы (тыс. человек)

Регион	2018 г.	2019 г.	2020 г.	Прирост/убыль численности населения в 2020 г в отношении к 2018 г в %	R
Всего					
РК	10604,0	10839,5	11045,0	4,16	0,99923
ЗКО	336,34	341,82	346,32	2,97	0,99834
г. Уральск	303,97	309,54	314,70	3,53	0,99984
Взрослые (18 и старше)					
РК	7403,84	7503,81	7572,24	2,27	0,99418
ЗКО	239,35	240,03	239,93	0,25	0,77041
г. Уральск	217,96	218,99	219,44	0,68	0,97535
Подростки (15 – 17 лет)					
	348,07	368,65	392,43	12,76	0,99914
ЗКО	10,10	10,75	11,46	12,87	0,99902
г. Уральск	8,86	9,22	9,96	12,42	0,98069
Дети (0 – 14 лет)					
РК	2852,28	2967,07	3080,54	8,00	0,99999
ЗКО	86,95	91,14	95,03	9,36	0,99982
г. Уральск	77,15	81,24	85,23	10,47	0,99997

Результаты расчетов рисков нетравматической смертности от воздействия загрязнений атмосферного воздуха г. Уральск взвешенными частицами PM_{2,5}, за период 2018-2020 годы представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Риск нетравматической смертности в результате загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами PM_{2,5} г. Уральск

Годы	Среднегодовая концентрация расчетная PM _{2,5} (мкг/м ³) расчетные	Относительный риск, RR	Популяционный риск, R	Дополнительное число случаев смертности на каждые 10 мкг/м ³	Индивидуальный риск, Iг PM _{2,5}
2018 г.	0,023	1,3	231	101	8,0×10 ⁻⁴
2019 г.	0,010	1,2	107	107	3,0×10 ⁻⁴
2020 г.	0,003	1,3	40	135	1,0×10 ⁻⁴

Обсуждение. За исследуемый период наибольшие превышения ПДК_{м.р.} - в 2 и более раза- определены у взвешенных частиц PM₁₀, оксида углерода, оксида азота, сероводорода и аммиака. Относительно высокие значения наблюдаются у сероводорода - 1,66-4,1 ПДК. На уровне ПДК_{м.р.} и чуть выше - отмечены у взвешенных частиц PM₁₀, диоксида серы и диоксида азота.

Как видно из рисунка 1, уровни загрязнения воздуха сероводородом в разные годы неравномерны. В атмосферном воздухе Уральска не было выявлено превышения нормативов среднесуточных концентраций (ПДК_{с.с.}) исследуемых ингредиентов. В нашем случае превышения ПДК в 2 и более раза наблюдались у взвешенных частиц РМ₁₀.

Для определения суммарного показателя «К_{сум}» и комплексного показателя «К_{ком}» загрязнения атмосферного воздуха г. Уральск применялись формулы 1 и 2 (см. раздел Материалы и методы).

Согласно гигиеническим критериям, представленным в таблице 1, уровень загрязнения атмосферного воздуха г. Уральск за 2018-2021 годы по суммарному показателю «К_{сум}» оценивался как допустимый. И значения «К_{ком}» определены в пределах до 2,0, то есть степень загрязнения атмосферного воздуха по комплексному показателю Пинигина оценивалось как «допустимая», лишь в 2020 году значение незначительно повысилось из-за озона.

Уровень загрязнения воздуха города оценивался также по величине годового ИЗА. Расчеты ИЗА проводились, исходя из среднегодовых значений контролируемых ингредиентов. Из рисунка 3 следует, что показатели ИЗА с 2019 по 2020 годы устойчиво поддерживались на низком уровне, причем в 2018 г. –повышен. Т.е. согласно расчетам, значения комплексных показателей наблюдались на допустимом уровне.

Из данных таблицы 4 видно, что острыми ингаляционными воздействиями обладают 9 химических веществ, для которых разработаны референтные концентрации при остром воздействии ARfC. Практически все анализируемые вещества имели референтные концентрации при хроническом воздействии RfC. При этом, действие 8 веществ направлено на органы дыхания.

Таким образом, на этапе идентификации опасности определено, что все рассматриваемые вещества, контролируемые в воздушном бассейне населенных пунктов г. Уральск, включены в список приоритетных загрязнителей, так как имели параметры, соответствующие для применения Методики. Вещества, включенные в список приоритетных загрязнителей, обладают способностью вызывать неблагоприятные эффекты преимущественно на органы дыхания. Канцерогенных веществ не выявлено.

За рассматриваемый период дозы ожидаемой ингаляционной нагрузки у максимальных концентраций приоритетных веществ воздуха на организм человека выше, чем у средних.

За весь период наблюдения самая высокая дозовая нагрузка выявлена у максимальных концентраций оксида углерода. Сравнительно высокие величины ингаляционной дозовой нагрузки – у максимальных концентраций оксида углерода, взвешенных частиц (РМ₁₀), диоксида серы и оксидов азота.

Диоксид серы и фракции взвешенных частиц могут стать причиной роста показателей сердечно-сосудистых заболеваний и нетравматической смертности (рисунки 3 и 4).

Анализ динамики изменения показателей рождаемости населения г. Уральск за период с 2018 по 2020 годы показал снижение на 0,52% и 9,4%, соответственно, в то время как по республике наблюдался рост на 3,7%. Показатели рождаемости в городе Уральск соотносятся со средними уровнями как по области, так и по республике в целом.

По показателям общей смертности населения г. Уральск за период с 2018 по 2020 годы наблюдается увеличение смертности на 21,6% и 24,09%, а по области – на 21,97%. В тоже время данные темпы роста смертности в Уральске значительно выше республиканских, почти в 4 раза, а уровни смертности – выше республиканских значений. Показатели младенческой смертности в городах ЗКО выше, чем по республике, представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Динамика изменения демографических показателей населения г. Уральск, ЗКО и РК за 2018-2020 годы (показатели на 1000 человек, ‰)

Регион	2018 г.	2019 г.	2020 г.	Разница 2020 г в отношении к 2018 г в %	г
Рождаемость					
РК	22,16	21,22	22,98	3,70	0,46555
ЗКО	22,64	21,99	22,33	-1,37	-0,47675
г. Уральск	22,96	22,28	22,84	-0,52	-0,16451
Смертность					
РК	7,47	6,72	7,89	5,62	0,35431
ЗКО	8,83	8,81	10,77	21,97	0,86155
г. Уральск	9,07	9,16	11,02	21,60	0,88666
Естественный прирост					
РК	14,69	14,50	15,09	2,72	0,66409
ЗКО	13,81	13,18	11,55	-16,36	-0,96888
г. Уральск	13,89	13,12	11,81	-14,95	-0,98902
Младенческая смертность					
РК	7,90	8,00	6,84	-13,42	-0,82451
ЗКО	6,62	7,30	10,38	56,80	0,93831
г. Уральск	6,02	7,54	10,44	73,40	0,98429

За 2018-2020 годы естественный прирост населения г. Уральск устойчиво снижался на 14,95 и 26,84%, соответственно. Показатели естественного прироста в рассматриваемых городах ниже, чем по области (таблица 7).

Структура смертности населения в г. Уральск. В 2020 году в структуре причин смертности по Западно-Казахстанской области ведущими были болезни системы кровообращения (24,6%), болезни органов дыхания (13,74%), новообразования (10,28%), травмы и отравления (6,0%), болезни органов пищеварения (7,07%) и инфекционные болезни (2,2%).

В структуре ведущих причин смертности населения г. Уральск в 2020 году были болезни системы кровообращения (25,17%), злокачественные новообразования (10,26%), болезни органов дыхания (12,63%), травмы и отравления (6,17%), болезни органов пищеварения (8,36%), инфекции – 2,59% (рисунки 5 и 6).

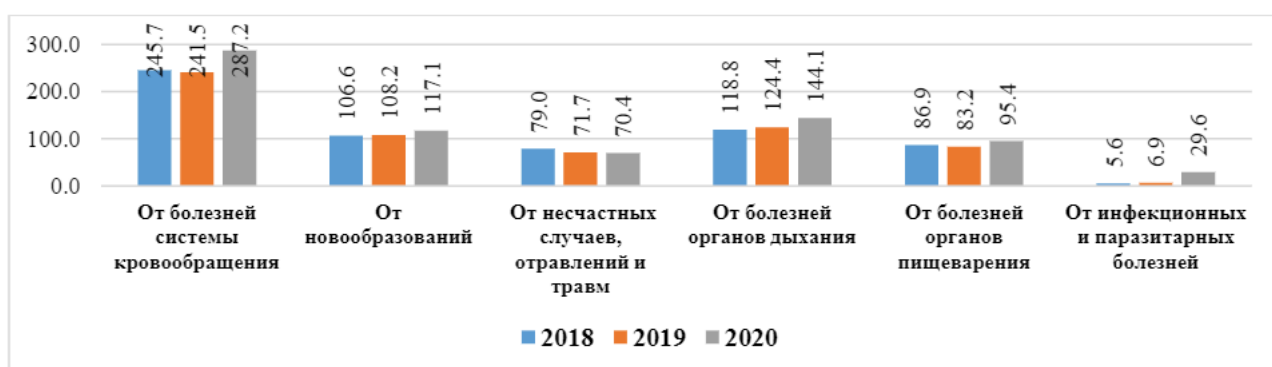


Рисунок 5 - Структура причин смертности населения г. Уральск (на 100 тыс.)

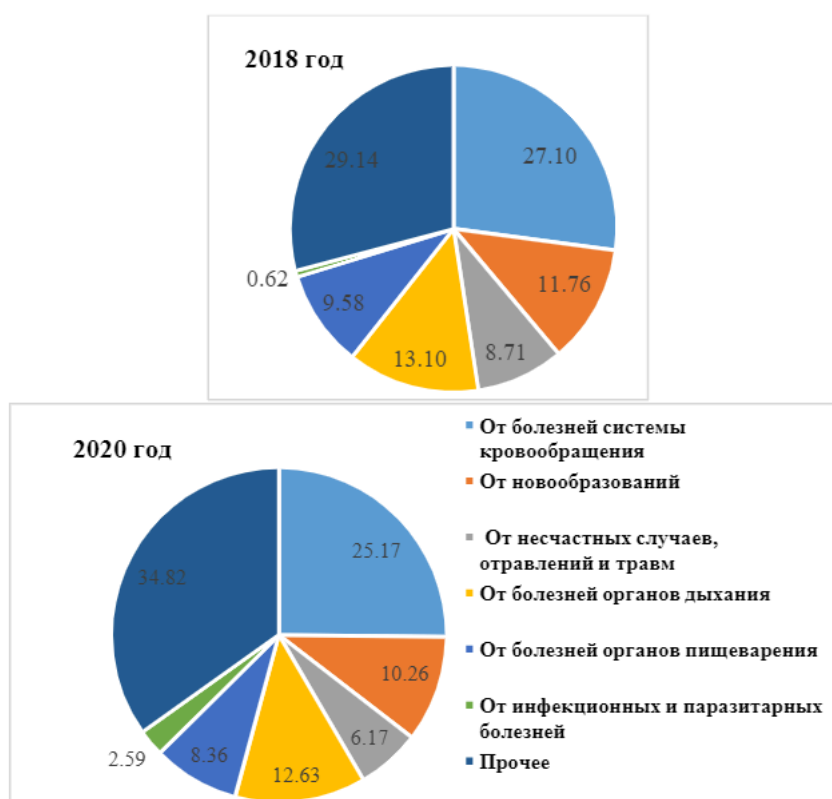


Рисунок 6 - Причины смертности населения г. Уральск (в % от всех причин)

В 2018-2020 годы рост показателей смертности в г. Уральск наблюдался по следующим причинам: болезни системы кровообращения с 237,61 до 272,85 случаев на 100 тыс. населения (%), от новообразований – со 101,71 до 110,01 %, от болезней органов дыхания – со 115,68 до 133,97 % (рисунок 5).

Ранговое распределение мест причин смертности в РК, г. Уральск соответствует республиканскому (таблица 8).

Таблица 8 – Ранжирование причин смертности населения г. Уральск, ЗКО и Республики Казахстан за 2018 и 2020 годы

Причины смертности населения	РК		ЗКО		г. Уральск	
	2018г.	2020г.	2018г.	2020г.	2018г.	2020г.
Болезни системы кровообращения	1	1	1	2	1	1
Злокачественные новообразования	2	3	4	4	3	3
Болезни органов дыхания	3	2	2	1	2	2
Болезни органов пищеварения	4	4	3	3	4	4
Несчастные случаи, травмы и отравления	5	5	5	5	5	5
Инфекционные и паразитарные болезни	6	6	6	6	6	6

В 2020 год уровень смертности в г. Уральск от болезней системы кровообращения, новообразований, органов дыхания и пищеварения наблюдался выше, чем по республике и области (таблица 9).

Таблица 9 – Показатели смертности по причинам (на 100 000 нас.) в 2020 году

	Всего	От болезней системы кровообращения	От новообразований	От несчастных случаев, отравлений и травм	От болезней органов дыхания	От болезней органов пищеварения	От инфекционных и паразитарных болезней
РК	909,94	224,22	93,54	54,57	125,00	64,29	20,03
ЗКО	1 077,42	272,85	110,01	69,01	133,97	86,33	27,43
г. Уральск	1141,2	287,2	117,1	70,4	144,1	95,4	29,6

Таким образом, за период 2018-2020 годы медико-демографическая ситуация в г. Уральск характеризовалась снижением показателей рождаемости, ростом смертности на 21,6%, более высоким по сравнению с республиканским уровнем общей и младенческой смертности.

Рост показателей общей смертности в г. Уральск наблюдался по причине болезней системы кровообращения, новообразований, болезней органов дыхания. В 2020 году уровень смертности от болезней системы

кровообращения, новообразований, болезней органов дыхания, органов пищеварения и травм был выше областного и республиканского.

Риск развития нетравматической смертности по причине загрязнения воздуха г. Уральск взвешенными частицами $PM_{2,5}$. Причинами роста показателей смертности в г. Уральск может быть высокий уровень загрязненности атмосферного воздуха города взвешенными частицами PM_{10} и $PM_{2,5}$.

Как видно из данных таблицы 6, за анализируемый период относительный риск нетравматической смертности (RR) находился в пределах от 1,2 до 1,3, тогда как порог фактического уровня загрязнения (обычно $7.5 \frac{\mu g}{m^3}$), согласно Методике, риск определяется на уровне вышеуказанных значений. При расчете популяционного риска, воздействие $PM_{2,5}$ в воздушном бассейне г. Уральск определяется от 40 до 231 случаев смерти в год, что является высоким уровнем и вносит значительный удельный вклад в общий показатель смертности по городу.

Согласно расчетам, популяционный риск смертности от болезней органов дыхания и сердечно-сосудистой системы находится в диапазоне от 40 до 231 дополнительных случаев смертей на каждые 10 мкг/м^3 взвешенных частиц $PM_{2,5}$ и составляют от 101 до 135 случаев смертей ежегодно (таблица 10).

Таблица 10 - Риск легочно-сердечной смертности от загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами $PM_{2,5}$ в г. Уральск за 2018-2020 годы

Годы	Среднегодовая концентрация расчетная $PM_{2,5}$ (мкг/м^3) расчетные	Относительный риск, RR	Популяционный риск, R	Дополнительное число случаев смертности на каждые 10 мкг/м^3	Индивидуальный риск, $I_r PM_{2,5}$
2018г.	0,023	1,2	154	66	$5,1 \times 10^{-4}$
2019г.	0,01	1,0	68	68	$2,2 \times 10^{-4}$
2020г.	0,003	0,9	24	81	$8,0 \times 10^{-5}$

Значения индивидуального риска нетравматической и легочно-сердечной смертности находились в диапазоне более $1,0 \times 10^{-4}$ и менее $1,0 \times 10^{-3}$, что недопустимо для работы на месторождении и приемлемо для общей популяции в целом.

Первичная заболеваемость населения по данным обращаемости в медицинские организации. В г. Уральск уровни общей заболеваемости по обращаемости были практически одинаковы на протяжении 2018-2020 годов. Показатели ниже республиканских, но выше областных (таблица 11).

В г. Уральск за 2020 год среди рассматриваемых классов заболеваний наибольший удельный вес занимают болезни органов дыхания (42,9%), болезни системы кровообращения (4,5%), болезни нервной системы (2,7%), болезни крови (1,8%) и злокачественные новообразования (0,8%).

Таблица 11 - Сравнительная оценка первичной заболеваемости населения г. Уральск, ЗКО и РК за 2018-2020 годы (показатели на 100 тыс. населения)

Регионы	2018 г.	2019 г.	2020 г.	Прирост заболеваемост и с 2018 по 2020 годы в %	r	Средний показатель за 2018-2020 годы
РК	65862,60	61518,00	61706,50	-6,3103	-0,8462	63029,03
ЗКО	42850,1	42448,60	43044,40	0,453441	0,3197	42781,03
г. Уральск	47407,5	47241,9	47378,3	-0,06165	-0,165	47342,55

За период 2018-2020 годы по г. Уральск заболеваемость органов дыхания была на одном и том же уровне, который был ниже областного и республиканского. См. таблицу 12.

Таблица 12 - Первичная заболеваемость по действию загрязнителей воздуха за 2018-2020 годы (показатели на 100 тыс. населения)

Регион	2018 г.	2019 г.	2020 г.	Среднегодовые показатели	+/- в %	r
Болезни органов дыхания						
РК	27888,9	25868,5	25948,8	26568,73	-6,95653	-0,85
ЗКО	18690,5	18621,8	18463,5	18591,93	-1,21452	-0,98
г. Уральск	20678,3	20724,6	20227,1	20543,32	-2,18192	-0,82
Болезни системы кровообращения						
РК	3037,4	3068,4	3419,1	3174,97	12,57	0,90
ЗКО	1755,6	1861,8	1923,0	1846,80	9,54	0,99
г. Уральск	1942,3	2072,0	2116,6	2043,64	8,97	0,96
Злокачественные новообразования						
РК	952,1	899,6	876,5	909,400	-7,94	-0,98
ЗКО	347,9	406,2	336,7	363,600	-3,22	-0,15
г. Уральск	384,9	452,1	370,6	402,518	-3,73	-0,16
Болезни крови, кроветворных органов и отд. нар. с вовлечением иммунного механизма						
РК	1555,5	1430,5	1214,2	1400,067	-21,94	-0,99
ЗКО	885,5	809,8	786,2	827,167	-11,21	-0,96
г. Уральск	979,7	901,3	865,4	915,450	-11,67	-0,98
Болезни нервной системы						
РК	2356	2231,2	2291,5	2292,900	-2,74	-0,52
ЗКО	1185,8	1203,0	1150,6	1179,800	-2,97	-0,66
г. Уральск	1312,0	1338,8	1266,5	1305,745	-3,47	-0,62

В г. Уральск, ЗКО, как и в республике в целом, заболеваемость болезнями системы кровообращения возросла. Уровни заболеваемости злокачественными новообразованиями в г. Уральск, ЗКО и РК за период 2018-2020 годы снизились на 3,7, 3,2 и 7,9%, соответственно. По болезням нервной системы уровни заболеваемости г. Уральск ниже республиканских. См. таблицу 12.

Оценка неопределенностей этапа «Доза-ответ». Анализ неопределенностей при выборе соотношения «Доза-ответ» показал, что основными их источниками являются:

- установление референтного уровня воздействия;
- установление уровня доказанности онкогенного эффекта для человека;
- определение направленности действия на органы или системы, а также возникающих вредных эффектов;
- отсутствие сведений о механизмах взаимодействия компонентов в смесях химических веществ или особенностей токсикокинетики и токсикодинамики при их комбинированном и комплексном воздействии.

Характеристика риска. Канцерогенные риски не оценивались, так как на постах ТОО «Казгидромет» в период 2018-2021 годы вещества, обладающие канцерогенными эффектами, не определялись.

Неканцерогенные риски. Для оценки риска неканцерогенных эффектов в данном исследовании применялся показатель HQ, который определяется как отношение определенной экспозиции (концентрации C) к референтному уровню при хроническом (RfC) и остром воздействии (ARfC). При условии комбинированного воздействия (одновременного воздействия нескольких веществ) характеристикой суммарного неканцерогенного риска является величина.

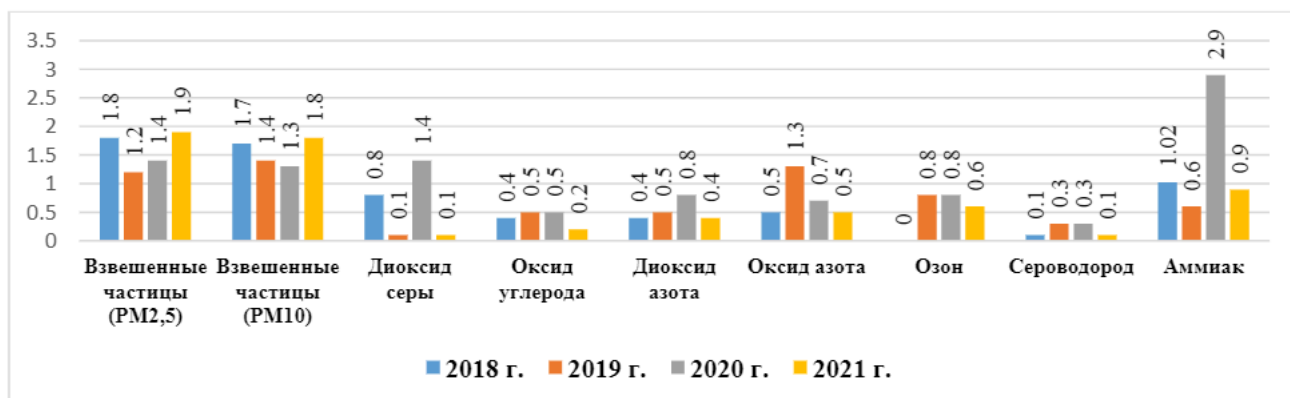


Рисунок 7 - Значения коэффициентов опасности при остром воздействии на организм загрязнителей воздушного бассейна г. Уральск

Результаты значений коэффициента опасности (HQ) и индекса опасности (HI) острого неканцерогенного риска представлены на рисунке 7 и в таблице 13.

В г. Уральск наибольшие величины коэффициентов опасности воздействий неканцерогенных веществ в 2021 году выявлены у взвешенных частиц PM_{2,5} (1,95) и PM₁₀ (1,79), в 2018-2021 годы – у аммиака (1,0-2,9), в 2020 году у оксида азота (1,29), представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Эффекты суммирования при остром воздействии на организм загрязнителей воздушного бассейна г. Уральск

Направленность действия по эффектам суммирования	Наименование веществ	ΣHQ			
		2018г.	2019г.	2020г.	2021г.
Органы дыхания, системное действие на организм	взвешенные частицы (PM ₁₀), (PM _{2,5})	4,31	10,87	6,15	3,75
Органы дыхания	диоксид серы, озон, диоксид азота, оксид азота, сероводород, аммиак	3,75	3,69	7,07	2,72
Регламент		HQ ≤ 1,0			

За весь рассматриваемый период эффекты суммирования при остром ингаляционном воздействии на организм определены на неприемлемом уровне в Уральске. Так, взвешенных частиц (PM₁₀ и PM_{2,5}) – 3,75-10,87; диоксида серы, диоксида азота, оксида азота, озона, сероводорода, аммиака – 2,72-7,07 (рисунок 8).

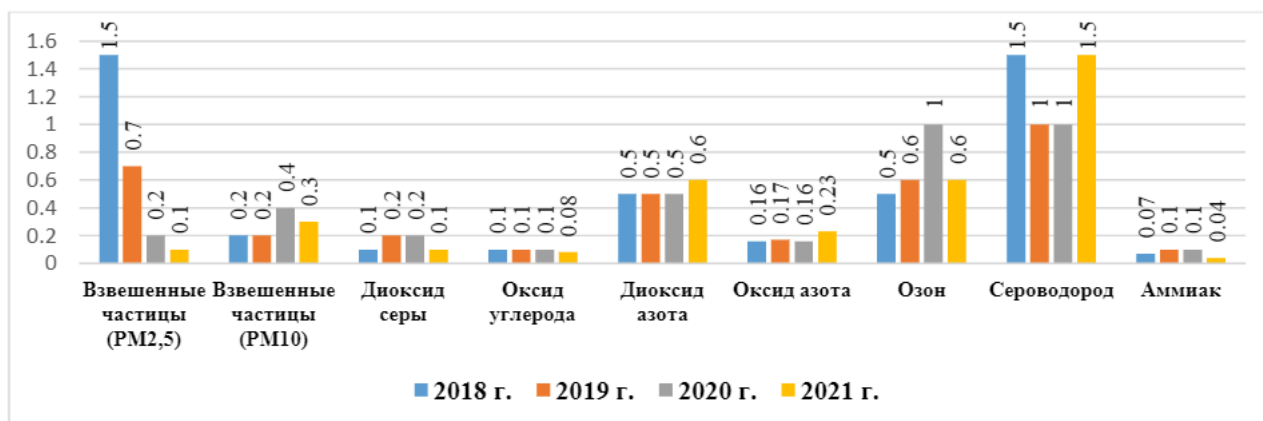


Рисунок 8 - Неканцерогенные риски при хроническом воздействии на организм загрязнителей воздуха г. Уральск

В 2018 году неприемлемые значения хронических неканцерогенных коэффициентов опасности в Уральске наблюдались по взвешенным частицам (1,54), сероводороду – в 2020 и 2021 годы (1,5) (таблица 14).

Факторы неопределенностей при оценке риска. Факторы неопределенностей при расчете рисков здоровью населения при воздействии приземных концентраций связаны, главным образом, с ограниченными данными фактических концентраций контролируемых веществ. Для расчетов рисков отобраны только усредненные фактические концентрации химических веществ, определенных на стационарных постах наблюдения, что не позволило учесть пространственные и временные распределения загрязняющих веществ в воздухе города.

Таблица 14 - Эффекты суммирования при хроническом воздействии на организм загрязнителей воздуха Уральска

Направленность действия по эффектам суммирования	Наименование веществ	ΣHQ			
		2018г.	2019г.	2020г.	2021г.
ОД, смертность, ССС, действие на развитие организме, системное воздействие на организм	взвешенные частицы (PM ₁₀), (PM _{2,5})	1,74	0,87	0,60	0,39
Органы дыхания	диоксид серы, озон, оксид азота, диоксид азота, сероводород, аммиак	2,89	2,63	2,97	3,06
Регламент		HQ≤1,0			

К факторам неопределенности следует также отнести и различное время усреднения референтных уровней, характеризующих острое и хроническое воздействия, не всегда соответствующих принятым в отечественной практике гигиеническим нормативам.

Также в расчетах риска не учитывались все специфические аспекты суточной деятельности населения, разных возрастных и профессиональных подгрупп.

В 2018 году в воздухе г. Уральск эффекты суммирования при хроническом ингаляционном воздействии взвешенных частиц PM_{2,5} и PM₁₀ определены на неприемлемом уровне. Суммированные эффекты по диоксиду серы, диоксиду азота, оксиду азота, озону, сероводороду, аммиаку на неприемлемом уровне наблюдались за весь рассматриваемый период.

Эффекты суммирования на неприемлемом уровне выявлены за весь рассматриваемый период при хроническом ингаляционном воздействии по диоксиду серы, диоксиду азота, оксиду азота, озону, сероводороду, аммиаку.

По результатам проведенной расчетной оценки риска смертности от ингаляционного воздействия взвешенных частиц PM_{2,5} за период 2018-2020 гг в г. Уральск уровни индивидуального риска нетравматической и легочно-сердечной смертности находились в диапазоне $> 1,0 \times 10^{-4}$ и $< 1,0 \times 10^{-3}$.

Выводы

- Проанализировано 9 химических веществ, контролируемых в атмосферном воздухе г. Уральск, включенных в список приоритетных загрязнителей, так как они имеют соответствующие параметры оценки риска и оказывают неблагоприятное воздействие на органы дыхания.

- При оценке экспозиции установлено, что самая высокая дозовая нагрузка наблюдалась у максимальных концентраций оксида углерода за весь рассматриваемый период.

- Относительно низкие дозовые нагрузки наблюдались у ингаляционно поступающих канцерогенных веществ, таких как кадмий, свинец, хром и мышьяк. Но канцерогенные вещества должны рассматриваться при любых значениях дозовых нагрузок.

- На этапе характеристики риска установлено, что в г. Уральск наибольшие коэффициенты опасности острых неканцерогенных воздействий выявлены у взвешенных частиц PM_{2,5} и PM₁₀, аммиака и оксида азота. Эффекты суммирования при остром ингаляционном воздействии на организм определены на неприемлемом уровне за весь период наблюдений: взвешенные частицы (PM₁₀ и PM_{2,5}) – 3,75-10,87; диоксид серы, диоксид азота, оксид азота, озон, сероводород, аммиак – 2,72-7,07. В отдельные годы неприемлемые значения хронических неканцерогенных коэффициентов опасности наблюдались у взвешенных частиц, сероводорода.

Выявленные риски продемонстрировали их приемлемость для профессиональных групп, а при воздействии на население в целом необходим динамический контроль и углубленное изучение источников и возможных последствий неблагоприятных воздействий.

Таким образом, в г. Уральск сложилась неблагоприятная ситуация по отдельным показателям. Наблюдается рост смертности от болезней системы кровообращения, новообразований и болезней органов дыхания. Оценка риска проведена на основе ограниченного списка загрязняющих веществ, определяемых в атмосферном воздухе постами наблюдения ТОО «Казгидромет». При характеристике риска выявлены неприемлемые коэффициенты опасности при суммировании острых и хронических эффектов промышленных выбросов на органы дыхания.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование

Осуществлялось в рамках проекта: «Национальная программа внедрения персонализированной и превентивной медицины в Республике Казахстан» ИРН OR12165486.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guidelines for Development of the National Strategies for the Use of Air and Water Quality Monitoring as an Environmental Policy Tool // ECONOMIC COMMISSION FOR EUROPE. – 2012. - URL: https://unece.org/sites/default/files/2020-12/ECE-CEP-168-EN_for_DNS_CLEAN.pdf.
2. Кенесары Д.У., Адильгирейулы З., Акжолова Н.А. Оценка рисков здоровью населения от химического загрязнения атмосферного воздуха в населенных пунктах Республики Казахстан // Вестник Казахского национального медицинского университета. - 2019. - № 1. - С. 382-386.
Kenenary` D.U., Adil`girejuly` Z., Akzholova N.A. Ocenka riskov zdorov`yu naseleniya ot ximicheskogo zagryazneniya atmosfernogo vozduxa v naselenny`x punktax Respubliki Kazaxstan // Vestnik Kazaxskogo nacional`nogo medicinskogo universiteta. - 2019. - № 1. - S. 382-386.
3. Захаренков В.В., Голиков Р.А., Суржиков Д.В., Олещенко А.М., Кислицына В.В., Корсакова Т.Г. Оценка риска для здоровья населения, связанного с выбросами крупных предприятий // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 7-5. – С. 801-804.
Zaharenkov V.V., Golikov R.A., Surzhikov D.V., Oleshhenko A.M., Kislicyna V.V., Korsakova T.G. Ocenka riska dlya zdorov`ya naseleniya, svyazannogo s vy`brosami krupny`x predpriyatij // Mezhdunarodny`j zhurnal prikladny`x i fundamental`ny`x issledovaniy. – 2016. – № 7-5. – S. 801-804.
4. Боев В.М. Методология комплексной оценки антропогенных и социально-экономических факторов в формировании риска для здоровья населения // Гигиена и санитария. - 2009. - № 4. - С. 4-9.
Boev V.M. Metodologiya kompleksnoj ocenki antropogenny`x i social`no-e`konomicheskix faktorov v formirovanii riska dlya zdorov`ya naseleniya // Gigiena i sanitariya. - 2009. - № 4. - S. 4-9.
5. Материалы для государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Новоуральского городского округа в 2015 году», Министерство здравоохранения и социального развития, Федеральное медико-биологическое агентство, Межрегиональное управление № 31 ФМБА России. - 2015. - pandia.ru, URL: <https://pandia.ru/text/80/189/47747.php>
Materialy` dlya gosudarstvennogo doklada «O sostoyanii sanitarno-e`pidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya Novoural`skogo gorodskogo okruga v 2015 godu», Ministerstvo zdravooxraneniya i social`nogo razvitiya, Federal`noe mediko-biologicheskoe agentstvo, Mezhregional`noe upravlenie № 31 FMBA Rossii. - 2015. - pandia.ru, URL: <https://pandia.ru/text/80/189/47747.php>.
6. Досмухаметов А.Т. «Риски здоровью населения от химического загрязнения атмосферного воздуха промышленными выбросами»: Учебное пособие. – Алматы, 2015. - 103 с.

- Dosmukhametov A.T. «Riski zdorov'yu naseleniya ot khimicheskogo zagryazneniya atmosfernogo vozduha promy'shlenny'mi vy'brosami»: Uchebnoe posobie. – Almaty, 2015. - 103 s.
7. Сабирова З.Ф., Ульянова А.В., Чанышев Ф.В., Минигаимов Р.Ш., Винокуров М.В. Модернизация производства как критерий сокращения санитарно-защитной зоны // Гигиена и санитария. – 2013ю - № 1 – С. 87-88.
Sabirova Z.F., Ul'yanova A.V., Chany'shev F.V., Minigazimov R.Sh., Vinokurov M.V. Modernizatsiya proizvodstva kak kriterij sokrashheniya sanitarno-zashhitnoj zony' // Gigiena i sanitariya. – 2013yu - № 1 – S. 87-88.
 8. Бобкова Т.Е. Установление санитарно-защитных зон для группы промышленных предприятий // Здоровье населения и среда обитания. - 2016. - № 6 (195) – С. 14-16.
Bobkova T.E. Ustanovlenie sanitarno-zashhitny'x zon dlya gruppy' promy'shlenny'x predpriyatij // Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya. - 2016. - № 6 (195) – S. 14-16.
 9. Имашева Б.С., Садвокасов Н.О., Аскарлов К.К., Токбергенов Е.Т. и др. Влияние выбросов АО «Алюминий Казахстана» на атмосферный воздух г. Павлодара // Polish journal of science. – 2022. - № 48. - С. 3-9.
Imasheva B.S., Sadvokasov N.O., Askarov K.K., Tokbergenov E.T. i dr. Vliyanie vy'brosov АО «Alyuminij Kazaxstana» na atmosferny'j vozduх g. Pavlodara // Polish journal of science. – 2022. - № 48. - S. 3-9.
 10. Токбергенов Е.Т., Аскарлов К.А., Байтуякова Г.Т., Имашева Б.С., Раисова К.А. Экологическое состояние региона расположения ТОО «КазАзот» и оценка риска здоровью населения города Актау // Актуальные вопросы формирования здорового образа жизни, профилактики заболеваний и укрепления здоровья. - 2022. - № 1, 2. – С. 31-47.
Tokbergenov E.T., Askarov K.A., Bajtuyakova G.T., Imasheva B.S., Raisova K.A. E'kologicheskoe sostoyanie regiona raspolozheniya ТОО «KazAzot» i ocenka riska zdorov'yu naseleniya goroda Aktau // Aktual'ny'e voprosy' formirovaniya zdorovogo obraza zhizni, profilaktiki zabolevanij i ukrepleniya zdorov'ya. - 2022. - № 1, 2. – S. 31-47.
 11. Аскарлов К.А., Токбергенов Е.Т., Имашева Б.С., Раисова К.А., Байтуякова Г.Т. Оценка риска здоровью населения, проживающего в регионе расположения АО «ТНК Казхром» г. Актобе // Актуальные вопросы формирования здорового образа жизни, профилактики заболеваний и укрепления здоровья. - 2022. - № 1, 2. – С. 95-108.
Askarov K.A., Tokbergenov E.T., Imasheva B.S., Raisova K.A., Bajtuyakova G.T. Ocenka riska zdorov'yu naseleniya, prozhivyushhego v regione raspolozheniya АО «TNK Kazhrom» g. Aktobe // Aktual'ny'e voprosy' formirovaniya zdorovogo obraza zhizni, profilaktiki zabolevanij i ukrepleniya zdorov'ya. - 2022. - № 1, 2. – S. 95-108.
 12. Авалиани С.Л., Ревич Б.А., Балтер Б.М., Гильденскиольд С.Р., Мишина А.Л., Клиушина Е.Г. Оценка риска загрязнения окружающей среды для здоровья населения как инструмент муниципальной экологической политики в Московской области. 2010. - 309 с.
 13. Портал «Погода Уральска» [Электронный ресурс]: [/http://www.pogodaiklimat.ru/climate/35108.htm](http://www.pogodaiklimat.ru/climate/35108.htm) (дата обращения: 12.10.2021).
Portal «Pogoda Ural'ska» [E'lektronny'j] resurs]: [/http://www.pogodaiklimat.ru/climate/35108.htm](http://www.pogodaiklimat.ru/climate/35108.htm) (data obrashheniya: 12.10.2021).
 14. Данные с Meteoblue weather (30-летнее почасовое моделирование погоды) [Электронный ресурс]:

https://www.meteoblue.com/ru/%D0%BF%D0%BE%D0%B3%D0%BE%D0%B4%D0%B0/historyclimate/climatemodelled/%d0%a2%d0%b0%d1%80%d0%b0%d0%b7_%d0%9a%d0%b0%d0%b7%d0%b0%d1%85%d1%81%d1%82%d0%b0%d0%bd_1516905 (дата обращения: 12.10.2021).

Danny`e s Meteoblue weather (30-letnee pochasovoe modelirovanie pogody`) [E`lektronny`j resurs]:

https://www.meteoblue.com/ru/%D0%BF%D0%BE%D0%B3%D0%BE%D0%B4%D0%B0/historyclimate/climatemodelled/%d0%a2%d0%b0%d1%80%d0%b0%d0%b7_%d0%9a%d0%b0%d0%b7%d0%b0%d1%85%d1%81%d1%82%d0%b0%d0%bd_1516905 (data obrashheniya: 12.10.2021).

15. Информационные бюллетени о состоянии окружающей среды РК (2015-2021) // Единый экологический интернет-ресурс министерства экологии, геологии и природных ресурсов РК URL: <https://ecogofond.kz/orhusskaja-konvencija/dostup-k-jekologicheskoy-informacii/jekologijaly-zha-daj/orsha-an-otrany-zhaj-k-ji-turaly-a-paratty-bjulletender/>
 Informacionny`e byulleteni o sostoyanii okruzhayushhej sredy` RK (2015-2021) // Ediny`j e`kologicheskij internet-resurs ministerstva e`kologii, geologii i prirodny`x resursov RK URL: <https://ecogofond.kz/orhusskaja-konvencija/dostup-k-jekologicheskoy-informacii/jekologijaly-zha-daj/orsha-an-otrany-zhaj-k-ji-turaly-a-paratty-bjulletender/>

Поступил в редакцию 23.06.2022

Поступил на редактирование 13.07.2022

Сведения об авторах:

Аскаров Куандык Аккалович – кандидат медицинских наук, доцент, руководитель отдела мониторинга факторов риска неинфекционных заболеваний Департамента профилактики неинфекционных заболеваний, РГП на ПХВ «Национальный центр общественного здравоохранения» МЗ РК, Нур-Султан, Казахстан, e-mail: kuandyk103@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7716-5899

Имашева Багдат Сакеновна – доктор биологических наук, профессор, советник председателя Правления, РГП на ПХВ «Национальный центр общественного здравоохранения» МЗ РК, Нур-Султан, Казахстан, e-mail: b.imasheva@hls.kz, ORCID: 0000-0002-0236-8971 – автор для корреспонденции

Токбергенов Ермек Титобаевич – доктор медицинских наук, директор Департамента профилактики неинфекционных заболеваний, РГП на ПХВ «НЦОЗ» МЗ РК, Нур-Султан, Казахстан, e-mail: azpr60@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1115-8642

Досмухаметов Асхат Турсунханович – кандидат медицинских наук, руководитель Управления международного сотрудничества и менеджмента образовательных и научных программ «Научно-практического центра санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга» филиала РГП на ПХВ «НЦОЗ» МЗ РК, Алматы, Казахстан, e-mail: Ashatdosmuhametov888@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5592-1806

Амрин Мейрам Казиевич – кандидат медицинских наук, доцент, начальник отдела медицинских программ филиала РГП «Инфракос» в г. Алматы, Казахстан, e-mail: amrin_m@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8528-5233

Аскаров Даулет Медгатулы – магистр «медико - профилактического дела», докторант «Общественного здравоохранения», НАО «Казахский национальный медицинский

университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан, e-mail: askarovdaulet@list.ru, ORCID: 0000-0001-5975-0322

Қ.А. АСҚАРОВ ¹, Б.С. ИМАШЕВА ¹, Е.Т. ТОҚБЕРГЕНОВ ¹,
А.Т. ДОСМУХАМЕТОВ ², М.К. АМРИН ³, Д.М. АСҚАРОВ ⁴

¹ Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің «Қоғамдық денсаулық сақтау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК, Нұрсұлтан қаласы.

² ҚР ДСМ «ҚДСҰО» ШЖҚ РМК-ның филиалы «Санитарлық-эпидемиологиялық сараптама және мониторинг» ғылыми-тәжірибелік орталығы, Алматы қаласы.

³ «Инфракос» РМК-ның Алматы қаласындағы филиалы, Алматы қаласы.

⁴ «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы қаласы.

«ЖАЙЫҚМҰНАЙ» ЖШС ОРНАЛАСҚАН Өңірде (Орал қаласы) тұратын Халықтың денсаулығына төнетін қауіпті бағалау.

Түйіндеме. ЭЫДҰ елдерінің жетекші ғалымдарының қоршаған ортаның ластануы мен оның халық денсаулығына әсері мәселелері бойынша жүргізілген зерттеулері, оларға табиғат қорғау заңнамасында және қоғамдық денсаулықты қорғау саласында, басқарушылық шешімдерді әзірлеуге және іске асыруға мүмкіндік берді. Қазақстан Республикасын қоса алғанда, бұрынғы Кеңес Одағы елдері аумағында, соңғы онжылдықтар ішінде, қатерді бағалау әдістерін қолдана отырып жүргізілген зерттеулер, қоршаған ортаның әртүрлі объектілерінің ластану деңгейі мен халықтың денсаулық жағдайы арасындағы себеп-салдарлық байланыстарды анықтауға бағытталған. Осылайша, қазіргі уақытта Қазақстанда халықтың денсаулығы үшін қауіпсіздікті толық қамтамасыз ете алмайтын және нақты өңірлерде және тұтастай алғанда ел ауқымында экологиялық ахуалды жақсарту үшін басымдықтарды дұрыс айқындай алмайтын қоршаған ортаның сапасын басқару жүйесі қалыптасты.

Бұл мақала «Қазақстан Республикасында дербестендірілген және превентивті медицинаны енгізудің ұлттық бағдарламасы» ЖТН OR12165486 жобасы шеңберінде орындалған Батыс Қазақстан облысының, «Жайықмұнай» ЖШС нысаны маңындағы Орал қаласы тұрғындарының денсаулық жағдайы тәуекелін бағалауға арналған.

Зерттеу барысында COVID-19 пандемиясының зерттелетін аймақтағы 2020-2021 жылдардағы демографиялық көрсеткіштерге әсерін бағалау жүргізілді, сондықтан тыныс алу органдарының аурулары мен жүрек-тамыр ауруларының өлім-жітім себептерінен коронавирустық инфекциямен тікелей байланысты жедел жағдайлар мен пандемиялық қауіпке байланысты аурулар корреляциялық әдіспен алынып тасталды.

Зерттеу барысы «Қоршаған орта факторларының халықтың денсаулық жағдайына теріс әсер ету тәуекелдерін бағалау әдістемесін бекіту туралы» Қазақстан Республикасы

Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 14 мамырдағы № 304 бұйрығымен бекітілген әдістеме бойынша жүргізілді (Әдістеме).

Атмосфералық ауадағы басым заттардың ең жоғары дозалық жүктемесі барлық бақылау кезеңдерінде көміртегі оксидінің ең жоғары шоғырлануы анықталды. Ингаляциялық дозалық жүктеменің салыстырмалы түрде жоғары шамалары қалқыма бөлшектер, күкірт диоксиді және азот диоксидінің ең жоғары шоғырланулары анықталды. Орал тыныс алу ағзаларының жағымсыз әсерлерін тудыруы мүмкін.

Ағзаға жедел ингаляциялық әсер ету кезіндегі қауіптілік коэффициенттерінің ең үлкен шамалары барлық қарастырылған жылдары қалқыма бөлшектер, күкірт пен азот диоксиді, азот оксиді, озон, күкіртті сутек және аммиакта қолайсыз деңгейде анықталды. Кейбір жылдары созылмалы канцерогендік емес қауіптілік коэффициенттерінің қолайсыз мәні қалқыма бөлшектер мен күкіртті сутек бойынша жоғары болды.

Қазіргі уақытта Орал қаласында денсаулықтың жеке көрсеткіштері бойынша қолайсыз жағдай қалыптасқан. Тыныс алу ағзаларының аурулары, ісіктер және қан айналымы жүйесі ауруларынан болатын өлім-жітімнің өсуі байқалады, олардың көрсеткіштері республикалық көрсеткіштерден жоғары болды. Қауіпті бағалау «Қазгидромет» ЖШС-гінің бақылау бекеттерінде атмосфералық ауадағы анықталатын ластағыштар тізімі негізінде жүргізілді, бұл ретте атмосфералық ауа поллютанттарының тыныс алу ағзаларына әсер етуінен болатын жедел және созылмалы әсерлердің қосарлануы қолайсыз қауіптілік коэффициенттерін айқындайды.

Түйінді сөздер: эпидемиологиялық зерттеу, қоршаған ортаның ластану объектісі, халық денсаулығына қауіпті бағалау.

K.A. ASKAROV ¹, B.S. IMASHEVA ¹, E.T. TOKBERGENOV ¹,
A.T. DOSMUKHAMETOV ², M.K. AMRIN ³, D.M. ASKAROV ⁴

¹ RSE at the National Public Health Center of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan.

² Branch of the RSE at the PCV «NCOZ» of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan «Scientific and Practical Center for Sanitary and Epidemiological expertise and monitoring», Almaty.

³ Branch of RSE «Infrakos» in Almaty.

⁴ NAO «Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov», Almaty.

ASSESSMENT OF THE HEALTH RISK OF THE POPULATION LIVING IN THE REGION OF THE LOCATION OF "ZHAIKMUNAI" LLP (URALSK CITY)

Abstract. Numerous studies by leading scientists of the OECD countries on the problem of environmental pollution and its impact on public health have allowed them to develop and implement management solutions in environmental legislation and in the field of public health protection. The studies conducted using risk assessment methods over the past decades on the territory of post-Soviet countries, including the Republic of Kazakhstan, were aimed at clarifying the cause-and-effect relationships between the level of pollution of various environmental

objects and the state of public health. So at present, Kazakhstan has developed an environmental quality management system that cannot fully ensure safety for public health and correctly determine priorities for improving the environmental situation in specific regions and across the country as a whole.

This article is devoted to the risk assessment of the health status of the population living near the facility of "Zhaikmunai" LLP, Uralsk, West Kazakhstan region, which was carried out within the framework of the project: "National Program for the introduction of personalized and preventive medicine in the Republic of Kazakhstan" IRN OR12165486.

COVID-19 pandemic impact on demographic indicators in the region for 2020-2021 was evaluated. Exposure of acute conditions associated with coronavirus infection and diseases caused by the pandemic threat were excluded from the causes of mortality of respiratory and cardiovascular diseases by the correlation method.

This study was conducted according to the methodology approved by the Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated May 14, 2020 No. 304 "On approval of the Methodology for assessing the risks of negative impact of environmental factors on the health of the population" (hereafter - Methodology).

The highest dose load of priority substances in the atmospheric air is determined from the maximum concentrations of carbon monoxide during the entire observation period. Relatively high values of the inhalation dose load are determined from the maximum concentrations of suspended particles, sulfur dioxide and nitrogen dioxide. They have the ability to cause adverse effects from the respiratory system.

The greatest values of the hazard coefficients for acute inhalation exposure to the body were determined at an unacceptable level for suspended particles, sulfur dioxide and nitrogen, nitrogen oxide, ozone, hydrogen sulfide and ammonia in all the years under consideration. In some years, unacceptable values of chronic non-carcinogenic hazard coefficients were for suspended particles and hydrogen sulfide.

Currently, there is an unfavorable situation in the city of Uralsk for certain health indicators. There is an increase in mortality from respiratory diseases, neoplasms and diseases of the circulatory system, the indicators of which were higher than the republican ones. The risk assessment was carried out on the basis of a list of pollutants determined in the atmospheric air by observation posts of Kazhydromet LLP, while unacceptable hazard coefficients were identified when summing acute and chronic effects from exposure to atmospheric pollutants on the respiratory organs.

Keywords: epidemiological study, environmental pollution object, public health risk assessment.

УДК 616.211 615.373:578.245
DOI 10.53065/kaznmu.2022.56.62.003

Д.А. БЕРИЛЛО ^{1,2}, Ж.Қ. ЖАҢАБАЙ²

¹Б.А. Атчабаров атындағы Іргелі және қолданбалы медицина ҒЗИ, Алматы

²С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті Алматы

СТАНДАРТТАЛҒАН ИНТЕРФЕРОН ИНЪЕКЦИЯЛЫҚ ЕРІТІНДІЛЕРІНІҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ АНАЛИЗИ

Түйін. Шашыраңқы склероз фармакологиялық терапиясында қолданылатын интерферон бета орта есеппен 8-10 жыл бойы аптасына 3 рет тағайындалуы қажет екендігі мәлім. Жоғары терапиялық әсерге осы белсенді затты парентеральді енгізу арқылы қол жеткізіледі. Осыған байланысты интерферонның инъекциялық дәрілік қалыптарының сапасына ерекше талаптар қойылады. Интерферон инъекциялық препаратындағы ауыр металдар мөлшері ұзақ уақыт қолдану барысында кумулятивті әсер салдарынан науқас денсаулығына теріс әсерін тигізу ықтималдығы жоғары болағандықтан, маңызды сапа көрсеткіші болып есептеледі. Осыны ескере отырып, зерттеу жұмысының мақсаты Rebif және ResiGen интерферон инъекциялық препараттар құрамындағы ауыр металдарға салыстырмалы талдау жүргізу болды. Стандартталған препараттардағы органикалық және бейорганикалық компоненттердің айырмашылықтарын анықтау үшін Фурье-трансформациялық инфрақызыл спектроскопия, гель-электрофорез әдісі, индуктивті байланысқан плазмасы бар масс-спектрометрия сияқты зерттеу әдістері қолданылды. Құрамында интерферон бар дәрілік қалыптарды сынау бойынша нормативтік талаптар келтірілген. Ұсынылған талдау алгоритмі ЖЭСХ анализінің нәтижесінде алынған мәліметтерге қоса, стандарттау және сертификаттау кезінде препараттардың алғашқы скринингінде кеңінен қолданыс таба алады. Препараттардың электрофорез анализі нәтижесінде интерферон бета агрегаттары мен тотығу өнімдері табылған жоқ, құрамындағы ауыр металдар мөлшері қалыпты шектен аспайды, алайда екі бренд препараттарындағы ауыр металдар қоспалар профилінде айтарлықтай ерекшеліктер бар. ИҚ спектрлерінің толықтай дерлік ұқсас болуы құрал қатесінің шегінде (10%) препараттар құрамының сәйкестігін көрсетеді.

Түйінді сөздер: гель-электрофорез, интерферон бета, ауыр металдар, құрамында ақуызы бар препараттарды стандарттау.

Кіріспе. Қазақстанда құрамында альфа -, бета -, гамма - және альфакон интерферондары бар әртүрлі дәрілік түрлерде: инъекциялық, ректальді және вагинальдік суппозиторийлер, көз және мұрын тамшылары және т. б., - дәрілік препараттар тіркелген [1-4]. Аталған дәрілік түрлердің ішінде суппозиторийлер басқа дәрілік түрлермен салыстырғанда, фармакокинетикалық көрсеткіштерінің оңтайлылығымен ерекшеленеді [4]. Инъекциялық дәрілік түрлер тазалығына стерильділік, туыстас қоспалардың болуына шектеулер, құрамында пирогендер мен бактериялық эндотоксиндердің, ауыр металдардың болмауы және т.б. сияқты жоғары талаптар қойылады [4-5].

Интерферондар иммуностимулятор ретінде қысқа мерзімді қолданысқа ие болса, шашыранқы склероз терапиясында интерферон бета аптасына 3 реттен, орта есеппен 8-10 жыл бойы қабылдауға тағайындалады [5-7]. Сенімді ғылыми ақпарат көздерінде интерферон бета-16 SARS-CoV-2 дертінің 7 күнге дейінгі ерте кезеңдерінде қолданған жағдайда, емдеу барысында оң әсер көрсететіндігі жайлы мағлұматтар кездеседі [8-10]. Терапевттік тұрғыдан иммунитеттің кешенді күшеюіне жол бермеген жөн, сол себепті оңтайлы шешім – жергілікті әсерді қамтамасыз ететін дәрілік түрлерді қолдану. Оған COVID19 жұқтырған пациенттердің фармакологиялық терапиясында қолданылған интерферон бета мұрын тамшыларының жоғары тиімділік көрсетуі дәлел бола алады [11]. Жақында жүргізілген зерттеу жұмысында интерферон бета ферменттік гидролизінің өнімдерін ЖЭСХ әдісімен бөлу арқылы пептидтік картаға түсіру әдісі сипатталған. Алынған нәтижелер алынған пептидтік карталардың ерекшелігі мен тұрақтылығын көрсетеді [12-13]. Құрамында декстран мен метилшеллоза полимерлеріне сутектік көрсеткіші 5,0–7,5-ке тең ортада сорбцияланған антибиотик пен адамның рекомбинантты альфа 2b интерфероны кешені бар, ұзартылған вирусқа қарсы, иммуномодуляциялайтын және антибактериалдық әсері бар инъекциялық препарат көптеген сапа көрсеткіштері бойынша стандартталған [14]. Адамның рекомбинантты альфа 2 интерфероны альбуминдермен байланысатыны белгілі және оның липосомаларды қармау белсенділігі шамамен 60%-ды құрайды, осыған байланысты липосомаларға альбуминсіз енгізілген интерферонның дәрілік түрі әзірленіп, Ресей Федерациясының МФ 11 басылымында көрсетілген сапа көрсеткіштері бойынша стандартталды [15-16]. Алайда препараттар құрамындағы ауыр металдарға талдау жүргізу шарты нормативтік құжатта жоқ.

Интерферонды биотехнологиялық өндіру процесінде ақуыз тазартудың бірнеше сатысынан өтеді. Егер қосымша заттардың немесе еріткіштердің сапасына қойылатын талаптар сақталмаса, дайын өнімнің бірқатар қоспалармен ластану қаупі бар. Бұл препараттағы белсенді заттың фармакологиялық белсенділігінің төмендеуі, тұрақтылығының нашаралауы

сияқты сапасына теріс әсер тигізетін салдарға әкелу ықтималдығын арттырады. Сондай қоспалардың қатарында ауыр металдардың болуы әбден мүмкін. Ауыр металдар адам ағзасында шамадан тыс мөлшерде жиналған жағдайда денсаулыққа теріс әсер етеді. Шашыраңқы склероз терапиясында интерферон препараттары ұзақ мерзімге тағайындалатындығын ескере отырып және әдебиет көздерінен бұрын соңды интерферонның коммерциялық препараттарында ауыр металдар құрамы сияқты сапа көрсеткіші егжей-тегжейлі зерттелмегеніне байланысты, бұл зерттеу жұмысының мақсаты бета-1А интерферонының RebiGen және Recigen коммерциялық препараттары мысалында құрамындағы ауыр металдар профиліне салыстырмалы талдау жүргізу болды. Бұл мақалада ұсынылған талдамалық әдістеме болашақта ЖЭСХ талдауының нәтижесінде алынған мәліметтерге қоса, стандарттау және сертификаттау кезінде препараттардың алғашқы скринингінде кенінен қолданыс таба алады.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Интерферон бета-1а негізділігін ЖЭСХ-масс-спектрометрия әдісімен анықтау мақсатында жүргізілетін анализ барысында дәрілік заттардың сапасы жөніндегі Еуропалық директорат шешімімен негізділіктің физикалық-химиялық параметрлерін растау үшін интерферон бета-1а (IFN β -1а) CRS(Y0001101) стандартты үлгі ретінде бекітілген, ал интерферон бета (Human, rDNA, glycosylated), NIBSC, code:00/572 биологиялық көрсеткіштерді анықтауда стандартты үлгі ретінде қолданылады [4]. Алайда, зерттеу жұмысы барысында сертификатталған стандартты үлгілермен жұмыс істеу мүмкіндігі болмады. Зерттеу «Астана қаласындағы шашыраңқы склерозбен ауыратындар қоғамы» қоғамдық бірлестігінің бастамасымен жүргізілді. Зерттеу объектілері болып табылатын дайын, стандартталған IFN β -1а Recigen және RebiGen өнімдерінің үлгілері Ташкенттен сатып алынды және оңтайлы суық тізбек температурасында тасымалданды және сақталды.

Лабхимпром (Алматы, Қазақстан) компаниясынан Акриламид(99.5%) (AAm) және метиленбисакриламид (99.5%) (BisAAm), аммоний персульфаты (98%), натрий додецилсульфаты (99%), метанол (99%) және сірке қышқылы (97%); Трис-(гидроксиметил)аминометан гидрохлориді (99%) және ИҚ спектроскопиясына арналған калий бромиді (99,9%) Лаборфарма (Алматы, Қазақстан) компаниясынан; PageRuler™ Plus алдын-ала боялған 25-180 кДа ақуыз градиент жолы (Thermo fisher Scientific), ақуыздың кумасси көк R250 бояуы, Тетраметилэтилендиамин (99%) SigmaAldrich (Германия) компаниясынан сатып алынды. Атомдық спектроскопияға PerkinElmerPure Plus компаниясының арнайы N5, партия номері N9300235, Matrix H₂O/0,2% HF/HNO₃ көп элементті калибрлеу стандартты ерітіндісі және Agilent Technologies компаниясының N1, партия номері N 6-95МКВУ2 көп элементті калибрлеу стандарты қолданылды.

Фурье-трансформациялық инфрақызыл спектроскопия (FTIR)

Спектрлер A Cary 660 FTIR (Agilent, USA) фирмасының ИҚ-Фурье спектрометрінде түсірілді. Зерттелетін компонент интерферон бета-1А препаратта нативті құрылымын сақтау мақсатында лиофильді әдіспен келтірілді және лиофилизацияланған ұнтақ спектрі тіркелді. 750-ден 4000 см⁻¹ диапазонындағы әр бренд интерферонының үш тәуелсіз ИҚ спектрі жазылды. 3 сканерлеудің нәтижелерінің орта мәні бір спектр түрінде келтірілді.

Интерферон бета-1а ерітіндісімен гель электрофорез әдісі

Электрофорез натрий додецилсульфаты бар бисакриламид АAm:BisAAm 40:1(моль/моль) тігілген полиакриламидті геледе аммоний персульфаты мен тетраметилэтилендиаминмен тотықтыру арқылы радикалды полимерлеуді белсендіре отырып орындалды. Сынама үшін 80 мкл интерферон мен 20 мкл 5X буферлік ерітіндісі араластырылды, әр лункаға 1.75 мкг Rebif немесе 25 мкл ерітіндіге сәйкес келетін ResiGen ақуызы құйылды. Интерферон бета-1а препараты сынамаларға арналған буферде 100° С температурада 5 мин қыздырылды және 4% старт гелі мен 20% градиентті полиакриламидті гелдерді пайдалана отырып, электрофорез қондырғысында (Bio rad Lab.) 1 сағат бойы тотықсызданбайтын жағдайларда (20 нк IFN-b-1A ақуызы салынды/трек) жүргізілді. Толығырақ әдістемесі дереккөзде сипатталған [17]. Ақуыз стандартты әдістеме бойынша 10% сірке қышқылы мен 50% метанолда дайындалған концентрациясы 0.05% көк кумасси ерітіндісі бояуы арқылы анықталды [17].

Индуктивті байланысқан плазмасы бар масс-спектрометрия (ИСП-МС)

ИСП-МС жүйесін реттегеннен және калибрлегеннен кейін белгілі концентрациялардағы Al, As, Ba, Be, Cd, Co, Cr, Cs, Cu, Fe, Ga, Li, Mn, Ni, Pb, Rb, Se, Sr, Tl, U, V, Zn, Hg стандартты ерітінділер градуирлеу қисығын тұрғызу мақсатында пайдаланылды. Бұл зерттеуде "Agilent Technologies", АҚШ фирмасының ҚР СТ ISO 17294-2-2006 сәйкес индуктивті-байланысқан плазмасы бар масс-спектрометр Agilent 7500 "ICP-MS", № JP512416, шығарылған жылы 2005, қолданылды. Массаларды өлшеу диапазоны 2 м.а.б.-тен 260 м.а.б.-ке дейін. Шындар аудандарының жүйелі өлшеулерінің сериясындағы стандартты квадраттық ауытқуының рұқсат етілген мәнінің шегі (қайталануы) 2% - дан аспайды және өлшемдердің белгісіздігі ±2,3% құрайды. Нәтижелер әр элемент үшін жеке алынып, бірнеше тәжірибиелердің нәтижелерінің орта мәні анықталды, әдістеме толығырақ бұрын сипатталған [18-19].

Интерферон бета-1а бір инъекциясындағы компоненттерді есептеу

Бета интерферонның құрылымдық брутто формуласы – $C_{908}H_{1408}N_{246}O_{252}S_7$. $M_w=22.5$ г/моль. Эндогендік интерферон-бұл бір тізбекті

дисульфидті байланысы бар 166 амин қышқылының қалдықтарынан тұратын ақуыз. Интерферон зат мөлшері $44 \text{ мкг} = 0.000044 \text{ г} = 0.000044 \text{ [г]} / 22500 \text{ [г/моль]} = 1.95 \text{ наномоль}$

ResiGen препаратындағы ауыр металдардың моль қосындысы 0.8648 наномольге тең.

Rebif препаратындағы ауыр металдардың моль қосындысы 0.8785 наномольге тең.

Ауыр металдармен интерферон кешенінің үлесі (ω (%)) = Ауыр металдар зат мөлшері/ интерферон зат мөлшері.

$$\omega (\%) = \Sigma \text{моль (металл иондары)} / \text{моль (интерферон)} * 100\% \quad (1)$$

$$\omega (\text{ResiGen кешені, \%}) = (0.8785 \text{ наномоль} / 1.95 \text{ наномоль}) * 100\% = 45.05\%$$

$$\omega (\text{Rebif кешені, \%}) = 0.0857 \text{ наномоль} / 1.95 \text{ наномоль} * 100\% = 4.4\%$$

Еуропалық Фармакопеяның 5.20. Элементтер қоспалары (01/2018:52000) жалпы мақаласына [20] сәйкес мышьяк үшін дәрілік препараттың жеке компонентіндегі элементтер қоспаларының шекті рұқсат етілген концентрациясы (ШЖК) 1,5 мкг/г аспауы тиіс. Ендеше ResiGen 0,5 мл ерітіндісінде 44 мкг бета-интерферон және 0.0012915 мкг мышьяк бар және 44 мкг интерферон - 0.0012915 мкг пропорциясы бойынша есептейміз:

$$1 \text{ г} = 1000000 \text{ мкг} - X$$

$X = 29.31 \text{ мкг/г}$ мышьяк – 1 грамм бета-интерферон протеинінің құрғақ компонентіне.

$$44 \text{ мкг интерферон} - 0,0005 \text{ мкг}$$

$$1 \text{ [г]} = 1000000 \text{ [мкг]} - x$$

$X = 11,36 \text{ [мкг/г]}$ сынап – 1 грамм бета-интерферон протеинінің құрғақ компонентіне.

Күнделікті енгізу деңгейі формула (2) [20] бойынша келесі тестілеу нәтижелерінің негізінде шприцтердегі 44 мкг үшін есептелген:

Максималды есептелген тәуліктік әсер [мкг/тәул.] = Элемент қоспасының максималды концентрациясы [мкг/л] x MDD [мл] / 1000 (2)

MDD = өнімнің ең жоғары тәуліктік дозасы, ол 0,5 мл көлеміне сәйкес келетін 44 мкг Rebifa-ға тең.

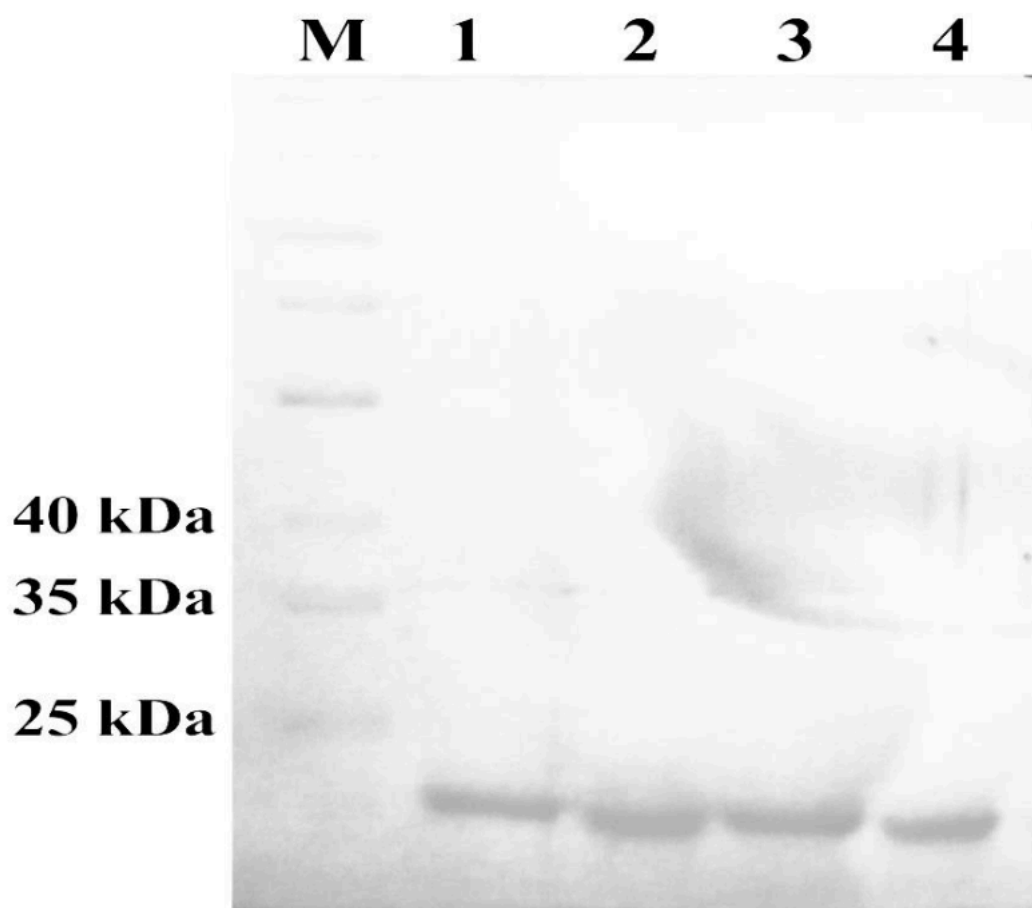
Ауыр металдардың орташа жылдық жинақталу деңгейі формула (3) бойынша есептелген:

$$\gamma (\text{моль}) = 3 / 7 \times 365 (\text{тәул.}) \times [\text{ион мөлшері (моль)}] \quad (3)$$

Интерферон бета препараты шашыраңқы склероз кезінде әр 48 сағат сайын енгізуді талап ететіндіктен, аптасына шамамен 3 рет 8-10 жыл бойы қабылдауға тағайындалады [5-7].

Алынған нәтижелер. IFN β -1a негізділігін анықтау мақсатында гель электрофорез әдісі қолданылды (сур. 1). Әдеби дерек көздеріне сәйкес интерферонның молекулалық массасы 22.5 кДа құрайды [21], бұл мәлімет Rebif және ResiGen брендтерінің екі препараттары үшін электрофорез

нәтижесінде алынған деректермен сәйкес келеді. Акриламидті геле қосымша дақтар байқалмады, демек, бұл интерферон ақуызы бар монокомпонентті композиция. Демек бұл интерферон ақуызы бар монокомпонентті композиция, алайда нақты жауап алу үшін IFN β -1a CRS(Y0001101) сертификатталған стандартты үлгісімен салыстыру қажет.



Сурет 1 - Интерферонның инъекциялық ерітінділерінің электрофорезінің нәтижелері 1) және 2) Rebif 44 мкг/0.5 мл; 3 және 4) ResiGen 44 мкг/0.5 мл

Ауыр металдарды анықтау бойынша жасалған анализ деректеріне сәйкес интерферон препараты Rebif, ResiGen брендімен салыстырғанда, тазалығы бойынша жақсы нәтижелер көрсетті.

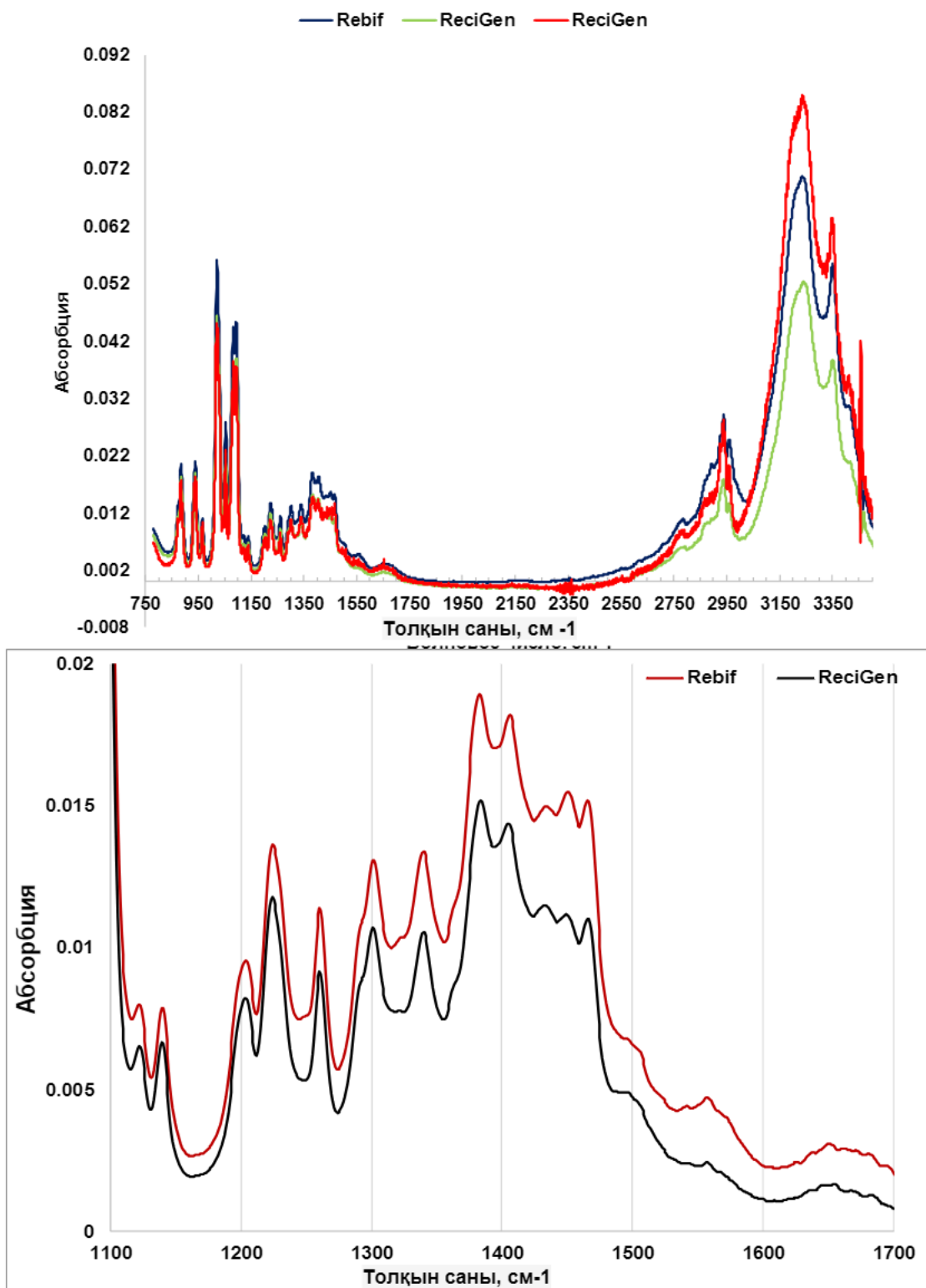
Дәрілік препараттың жеке компонентіндегі элементтер қоспаларының сынап үшін ШЖК 0,3 мкг/г-нан аспауы тиіс, ал құрғақ ақуызға қайта есептегенде интерферон ResiGen құрамындағы бета интерферон ақуызының құрғақ компонентінің грамына қатысты мышьяк мөлшері 29,3 мкг/г құрайды.

Кесте 1 - ИСП-МС әдісімен бета интерферон дәрілік препараттарының ерітінділеріндегі металдарды анықтау тәжірибиелері нәтижелерінің орта мәндері

Элемент	Интерферон құрамы					
	ReciGen, мкг/л	ReciGen, шприцте, мкг	ReciGen орта жылдық доза, мкг	Rebif, мкг/л	Rebif шприцте, мкг	Rebif орта жылдық доза, мкг
Алюминий Al	7,40 ± 0,17	0,0037	0,577	б	0	0
Хром Cr	13,8 ± 0,32	0,0069	1,076	7,11 ± 0,163	0,0037	0,5772
Марганец Mn	1,39 ± 0,032	0,0007	0,109	б	0	0
Темір Fe	75,8 ± 1,74	0,038	5,928	б	0	0
Никель Ni	4,63 ± 0,106	0,0023	0,359	1,70 ± 0,039	0,00085	0,1326
Мырыш Zn	2,88 ± 0,066	0,00144	0,2246	б	0	0
Мышьяк As	2,69 ± 0,062	0,00129	0,2012	б	0	0
Сынап Hg	1,05 ± 0,024	0,0005	0,078	б	0	0
Σ металл иондары, наномоль		0,8785	8,553	0,0857		0,71
Интерферон кешенінің ықтимал құрамы, %		45		4,4		

*б – байқалмады.

2 суреттен IFN β -1a Rebif және Recigen 1652 см⁻¹ аймағындағы пептидтік байланысқа (- C=O-NH -) тән жұтылу шыңын көреміз, бұл ақуыздың үшіншілік құрылымдық деңгейіне ұқсастықты көрсетеді.



Сурет 2 - Интерферон бета-1a Rebif және Recigen брендтерінің ИҚ-Фурье спектрлері, $n=3$. У осі бойынша-жұтылу шамасы, х осі бойынша - толқындық саны, $см^{-1}$.

Нәтижелерді талқылау. Альфа типіндегі адамның лейкоциттік интерферонын стандарттау кезінде қолданылатын әдістер кешенінің күрделілігін қарастырайық. Мысалы, ақуыздың негізділігін анықтау «Жасуша дақылдарын пайдалана отырып интерферон препараттарын сынаудың биологиялық әдістері» жалпы фармакопеялық мақаласына сәйкес жүзеге асырылады. Иммуноферменттік анализ әдісімен (ИФА) анықталатын овальбумин құрамы 0,05 мкг/мл-ден артық болмауы тиіс. Механикалық қоспалар (инъекциялық дәрілік түрлер үшін) «Парентеральді қолдануға арналған дәрілік түрлердегі және көзге арналған дәрілік түрлердегі көзге көрінетін механикалық қоспалар» жалпы фармакопеялық мақаласы (ЖФМ) және «Парентеральді қолдануға арналған дәрілік түрлердегі көзге көрінбейтін механикалық қоспалар» ЖФМ бойынша анықталады [21].

Ақуыз мөлшері нормативтік құжаттаманың талаптарына сәйкес болуы тиіс. Интерферонды анықтау «Ақуызды анықтау» ЖФМ-сына сәйкес биуретиктік реактив әдісімен немесе «Биологиялық дәрілік препараттардағы ақуызды колориметриялық әдіспен анықтау (Лоури әдісі)» (ақуызды алдын ала тұндырусыз жүргізілетін А әдісі) ЖФМ-сына сәйкес жүзеге асырылады. Препарат «Стерильділік» ЖФМ-сына сәйкес стерильді болуы тиіс. Микоплазмаларды анықтау «Микоплазмалардың болуын тексеру» ЖФМ-сына сәйкес орындалады. Препарат уыттылығын «Аномальді уыттылық» ЖФМ-сына анықтайды [21].

Осыған байланысты IFN β -1a рекомбинантты формалары белгілі бір сапа параметрлерін тексеруді қажет етпейтіндіктен, оларды қолдану перспективті болып табылады. Мысалы, препаратта болмауы тиіс: интерферон индукторы болып табылатын тірі вирус; В гепатиті вирусының беткі антигені; С гепатиті вирусының антиденелері; адам иммундық тапшылық вирусының антиденелері (АИВ-1 және АИВ-2); спецификалық қауіпсіздік сынды сапа параметрі [21]. Интерферонның спецификалық белсенділігін тексерудің микробиологиялық әдістері мақалада келтірілген [17]. Әдеби шолу нәтижесінде интерферон препараттары үшін ауыр металдардың мөлшерін сандық бағалау критерийлері табылған жоқ.

IFN β -1a ерекше қоспаларына интерферон тектес, молекулалық массасы төмен ақуыздар (димерлер, олигомерлер, денатуратталған-тотыққан формалар) жатады. Молекулалық массасы төмен ақуыздарды анықтау үшін натрий додецил сульфаты бар AAm-BisAAm гелімен тік электрофорез әдісі қолданылады, салыстыру үлгісі ретінде CRS(Y0001101) ерітіндісі алынады. Ақуыздың тотыққан формаларына препаратты сутегі асқын тотығы ерітіндісімен өңдеу арқылы ЖЭСХ көмегімен анықталады. Спецификалық емес қоспаларға ИФА әдісімен анықталатын продуцент штаммының ақуыздары мен ДНҚ жатады. Сондай-ақ бактериялық эндотоксиндер LAL тестімен анықталады [4]. Сынамалардың электрофорезінің 1-суретінен

гидродинамикалық радиусы мен изоэлектрлік нүктесі бірдей молекулалық массасы бар екі ақуыз да бар деп қорытынды жасауға болады. Алайда, бұл әдіс ақуыз концентрациясын дәл анықтауға мүмкіндік бермейді, ол үшін С4 ақуыздарын бөлу үшін бағаналы ЖЭСХ әдісімен зерттелінуі тиіс [17]. Сондай-ақ, бензил спирті, маннитол және метионин (антиоксидант) көмекші заттарды сапалық және сандық анықтау үшін стандартты үлгілермен салыстыра отырып, ЖЭСХ анализін қолдануға болады.

2-кестеде негізгі сапа көрсеткіштері мен әсер етуші субстанцияны және шығу тегі әртүрлі мүмкін қоспаларды зерттеу әдістері көрсетілген.

Кесте 2 - Rebif және ResiGen интерферондарының компоненттік құрамы (бір шприцте) және фармакопаялық зерттеу әдістері

Әсер етуші зат			Сапа көрсеткіштері мен анықтау әдістері
Интерферон бета-1а адам рекомбинантты	22.0 мкг (6 млн. ХБ)	44.0 мкг (12 млн. ХБ)	Сандық анықтау: 19.8-ден 24.2 мкг/шприц (22 мкг дозалау үшін) және 39.6-дан 48.4 мкг/шприц (44 мкг дозалау үшін) ЖЭСХ, С18 бағанасы, ҚР МФ I, Т. 1, 2.2.29 Туыстық қоспалар: димерлер мен жоғары молекулалық туыскандық заттар 35% артық емес. Эксклюзивтік хроматография әдісі, ҚР МФ Т. 2, 2.2.30
Көмекші заттар			
Бензил спирті	2.5 мг	2.5 мг	ЖЭСХ, С18 бағанасы, ҚР МФ I, Т. 1, 2.2.29
Маннитол	22.5 мг	22.5 мг	ЖЭСХ, С18 бағанасы, ҚР МФ I, Т. 1, 2.2.29
Метонин	0.06 мг	0.06 мг	0.05-0.07 мг/шприц (22 мкг және 44 мкг дозалары үшін) ЖЭСХ, С18 бағанасы, ҚР МФ I, Т. 1, 2.2.29 Эксклюзиялық хроматография әдісі, метиониннің тотыққан түрлерінің жалпы үлесі 11% - дан аспайды, ҚР МФ I, Т. 2, 2.2.30
Полоксамер 188	0.25 мг	0.25 мг	Эксклюзиялық хроматография әдісі, ҚР МФ I, Т. 2, 2.2.30
0,01 М натрий ацетатының буферлі ерітіндісі, рН 4,2			3.5-тен 4.5-ке дейін Потенциометриялық; ҚР МФ I, Т. 1, 2.2.3
Алынатын көлем	0.5 мл	0.5 мл	Кемінде 0.5 мл, ҚР МФ I, Т. 1, 2.9.17

Еуропалық Фармакопаяның 5.20. Элементтер қоспалары (01/2018:52000) жалпы мақаласына [20] сәйкес ResiGen препаратында I қауіптілік класының элементтері табылды, атап айтқанда 2,69 мкг/л мышьяк және 1,05 мкг/л сынап. Сондықтан биоэквиваленттілікке қосымша бақылау тәжірибелері және ұзақ мерзімді терапияда қауіпсіздік сынақтары қажет болуы мүмкін,

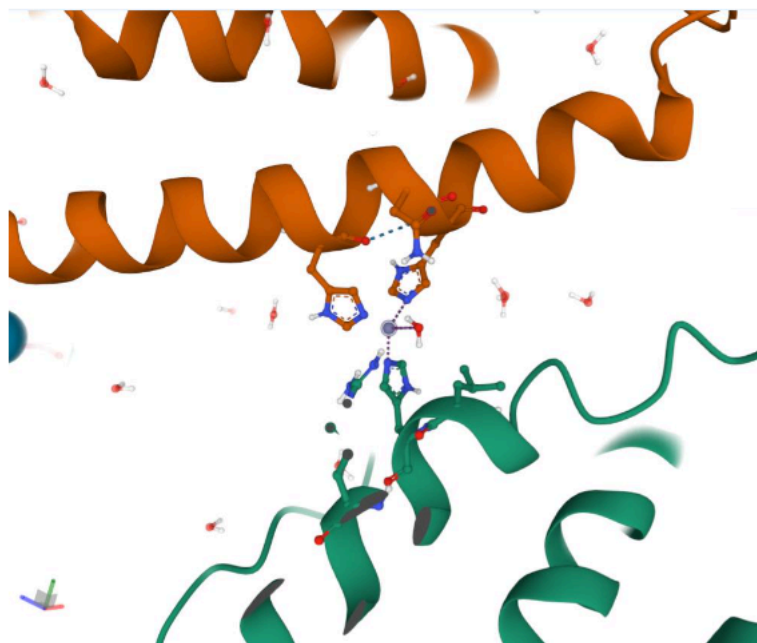
өйткені $IFN\beta$ -1a шашыранқы склерозды емдеу үшін қолданылады және созылмалы ұзақ мерзімде қабылдауды қажет етеді. Элементтер қоспаларының рұқсат етілген тәуліктік әсері мышьяк үшін 15 мкг/тәул., осы шамаға қайта есептегенде интерферонның бір шприцінде 0,00129 мкг мышьяк бар. Сынап үшін парентеральді дәрілік препараттарға арналған элементтер қоспаларының рұқсат етілген тәуліктік әсері тәулігіне 3 мкг-ға тең [22]. Интерферонмен шашыранқы склерозды емдеу бір жылдан бірнеше ондаған жылға дейін жалғасуы мүмкін екендігін назарға ала отырып [5], препараттағы ауыр металдар қоспаларының жалпы дозасына үлкен мән берілуі тиіс. Тиісті есептеулер жүргізу нәтижесінде аптасына 3 рет тағайындалатын ResiGen, 0.5 мл препаратының құрамында шамамен 0.0005 мкг/тәул. сынап бар, яғни инъекциялық препараттар үшін жалпы ұсыныстарға сәйкес ауыр металдың қауіпсіз дозасы болып табылады. Сондай-ақ, ResiGen және Rebif құрамында сәйкесінше 13,8 және 4,63 мкг/л концентрацияда никель сияқты 2А класының элементі табылды. Қауіптіліктің 3-класына жататын элемент – хром екі бренд препараттарында да табылды, алайда мөлшері рұқсат етілген шектен аспайды. Парентеральді енгізу кезінде рұқсат етілген тәуліктік әсері 20 мкг/тәул. дозасынан аспайды, осылайша, препараттың бір шприціне қайта есептегенде Rebif, 0,5 мл интерферонының құрамында 0,0023 мкг хром бар екендігі анықталды. Белгілі бір енгізу жолы үшін рұқсат етілген тәуліктік әсер ету мәні 500 мкг/тәул. дозасынан асатын жағдай бұл ережелерге бағынбайды. Сәйкесінше, ResiGen интерферонының бір дозасының құрамындағы 0,007 мкг хром концентрациясы қауіпті доза болып есептелмейді. Парентеральді дәрілік түрлер үшін хромның препарат құрамында болу ықтималдығын қауіптерді бағалау кезінде тексерген жөн (ЕФ ЖФМ 5.20. Элементтер қоспалары (01/2018:52000)) [20, 22].

Бета интерферонның құрылымдық формуласы $C_{908}H_{1408}N_{246}O_{252}S_7$, молекулалық массасы 22500 г/моль және құрылымында 7 күкірт атомы бар [21], сондықтан ауыр металдармен, атап айтқанда сынаппен, хелатты кешен түзуге жоғары аффинділігімен ерекшеленеді [23-24].

Сонымен, есептеулерге сәйкес (формула 1), зерттелген Rebif препараты, никель мен хромның мөлшерін ескере отырып, белсенді емес интерферонның шамамен 4,4% - ын қамтуы мүмкін. Оған қоса, ResiGen препаратының құрамында 0,8785 наномоль ауыр металдар бар, бұл интерферонның 45.05% - ы ақуыз кешенінің басқа конформациясында болуы мүмкін дегенді білдіреді, сондықтан бұл препараттың нативті биологиялық белсенділігі болмауы ықтимал деген болжамға келдік. Ауыр металл катиондарымен әрекеттесу белсенді орталықтың тосқауылдануына немесе конформацияның өзгеруіне әкелуі мүмкін [25-28], бұл интерферонның биологиялық белсенділігінің төмендеуіне ықтималдығын жоғарылатады.

Фурье-трансформациялық инфрақызыл спектроскопиясын ақуыздың үшіншілік құрылымындағы α -спиральдар, β -қабаттар үлесін анықтауға мүмкіндік береді, алайда құрылғының сезімталдылық дәрежесіне байланысты зерттелетін қоспалар арасында 10% - дан астам құрамдық өзгешелік болуы тиіс. Сол себепті бірнеше функционалды топтарды (карбоксил, амин, имидазол, тиол) байланыстыратын ауыр металл қоспаларының әртүрлі құрамынан және хелат кешендерінің пайда болуынан туындаған өзгерістер байқалған жоқ. Жалпы алғанда, ИҚ-Фурье спектрінің екеуі де өте ұқсас, айырмашылық тек қарқындылықта, 1562 см^{-1} аймағындағы жұтылу шыңы амидтің екіншілік пептидтік байланысына тән. Әдеби мәліметтерге сәйкес, IFN β -1a құрылымында α -спиральдардың басым болуын растайтын 1650 см^{-1} аймағында біріншілік амидке тән сигнал шыңы болуы тиіс [29], әдеби деректермен сәйкессіздік спектрді түсірудің режимінің өзгешелігімен байланысты (сур. 2). FTIR-анализ екі сынамада да пептидтің нативті түрде болуын растайды. Құрамында ацетат, метионин, полоксамер, маннитол сияқты қосымша заттардың жоғары концентрациясының болуына байланысты және саусақ іздері аймағында функционалды топтардың сигналдарының қабаттасуына байланысты бұл спектрлерден толығырақ ақпарат алу қиынға соғады.

Сондай-ақ, ИҚ спектрлеріндегі айырмашылықтар әр дәрілік түрлердегі көмекші заттардың әр түрлі құрамымен және қоспалардың әртүрлі профилімен байланысты болуы мүмкін. Дегенмен, екі препараттың ақуыздарының үшіншілік құрылымын зерттеу және салыстыру үшін IFN β -1a стандартты үлгісі болуы керек. Молекулалық иондардың ыдырау кешенінің құрамы мен орналасуын анықтау ЖЭСХ мен Масс-детекторымен талдау арқылы жүзеге асады. Сондай-ақ, циркулярлық дихроизм деректері [29], рентгендік құрылымдық талдау, потенциал көрсеткіші және ерітіндідегі ақуыздың гидродинамикалық радиусы ұсынылған гипотезаны жоққа шығару немесе растау үшін нақты деректер алуға мүмкіндік береді. IFN β -1a бұлшықетке және тері астына енгізген кезде орташа абсолют биожетімділік тиісінше 30% және 27% - ды құрайтынын ескерген жөн. Тері астына қайта инъекция енгізуден кейін жинақталу коэффициенті 2,4 құрайды, ал соңғы жартылай шығарылу кезеңі 66 сағатты құрайды [30]. Сондықтан биоэквиваленттілік тестін жүргізу кезінде пациенттердің биологиялық сұйықтықтарындағы метаболиттер мен ауыр металдардың мониторингін жүргізу маңызды болып табылады.



Сурет 3 - Екі доменнің байланыстырушы орталығы ретінде бөлінген Zn^{2+} кешені бар IFN β -1 үш өлшемді (3D) құрылымы [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]

IFN β -1a құрамында Tyr₁₂₅ OH...Asn-1 N δ 2, Tyr₁₂₆ OH...Asn₁₅₃ O δ 1 және Tyr₁₂₅ OH...Glu₁₄₉ O ϵ 2 арасындағы үш сутегі байланысы бар, бұл D және E спиральдарының өзара әрекеттесуін жеңілдетеді. Сонымен қатар, B доменінің His₉₃ және His₉₇ және A доменінің His121 шекарасында тетраэдрлік түрде координацияланатын мырыш ионы бар (сурет. 3), су молекуласы 4-координациялық орталығымен байланысқан [33]. His121 және Glu₄₃ (A домені) және His₉₇ және Pdt₉₄ (B домені) арасында пайда болатын сутегі байланысы жүйесі мырыштың байланыс аймағын тұрақтандыруға ықпал етеді [34]. Поливалентті иондардың шамадан тыс концентрациясының болуы сутегі байланыстарының пайда болуына және кешеннің тұрақтануына кедергі келтіруі мүмкін [33].

Қорытынды. Қоспалар көрсеткіштері бойынша, ІСН Q3D нұсқаулығына сәйкес, интерферонның екі препаратында да жекелеген бос металл иондарының құрамы белгіленген шектерден аспайды. Препараттар стандарттау және тіркеу процесінен өтуі мүмкін, яғни ауыр металдардың қауіпсіз шекті мөлшерден аспауына байланысты, қабылдау барысында жанама әсерлер тудыру ықтималдығы өте төмен. Алайда, жалпы параметрлерді және ықтимал синергетикалық әсерді ескеру қажет. Шашыраңқы склерозды интерферонмен емдеу бірнеше жылға созылады және пациенттерге әр 48 сағат сайын тағайындалады, осыған байланысты қоспалар уақыт өте келе жиналып, созылмалы уытты әсер етуі мүмкін немесе көптеген

жағымсыз реакциялармен асқинуларға әкеліп соғуы мүмкін. Мысалы, байланысқан, яғни хелатталған күйдегі инъекциялық препараттар құрамындағы поливалентті металдар шектен тыс мөлшерде болған жағдайда, көптеген фармацевтикалық ақуыздардың нативті құрылымы өзгеріске ұшырайды, ал жоғары концентрацияда макромолекулалардың агрегациясына әкеледі. Интерферонға қатысты алынған моль бойынша металл иондарының құрамы 45% деңгейінде болуы туралы келтірілген деректер әсер етуші заттың едәуір бөлігі белсенді емес формада болуы немесе басқа фармакологиялық белсенділігі болуы мүмкін деген болжам жасауға негіз бола алады. Сол себепті мұндай жағдайлар үшін биоэквиваленттілік зерттеулерін жүргізу және қауіпсіздікті (созылмалы уыттылықты) тексеру қажет. Қосымша ретінде интерферонның үш өлшемді құрылымын циркулярлы дихроизм және рентгендік құрылымдық талдау әдістерімен салыстыруға болады. ResiGen және Rebiif препараттарында болуы ықтимал органикалық қоспаларды және интерферонның салыстырмалы қоспаларын түпкілікті негізділігін анықтау және сандық бағалау үшін массалық детектор мен ЖЭСХ әдісімен (С4 бағанада) талдау жүргізу қажет. Салыстыру үлгісі ретінде интерферон бета стандартты үлгісі алынған жөн.

Зерттеудің ашықтығы

Аталған зерттеу ҚР БҒМ OR12165486, 2021-2023 жылдарға арналған "Дербестендірілген және превентивті медицинаның ұлттық бағдарламасы" жобасы аясында орындалды.

Алғыс

Автор әл-Фараби атындағы ҚазҰУ биология және биотехнология факультетінің Молекулярлық биология және генетика зертханасының аға оқытушысы др. Смекенов Изат Темірғалиұлына электрофорезбен көмектескені үшін алғыс білдіреді.

Мүдделер қақтығысы

Автор мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді. Автор бір брендті басқасына қарағанда жарнамалағысы келмейді және осы компаниялардың бірімен ешқандай міндеттемелер және/немесе қақтығыстар болмағандығын мәлімдейді.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Zhang L., Liu Y., Yu, Z. Study on the anti-herpes simplex virus activity of a suppository or ointment form of *Astragalus membranaceus* combined with interferon alpha 2b in human diploid cell culture // Chinese journal of experimental and clinical virology. – 1998. - 12(3). – P.269-271.
- 2 Naruna Y., Inoue A. Minimal dose interferon suppository treatment suppresses viral replication with platelet counts and serum albumin levels increased in chronically hepatitis C virus-infected patients: a phase 1b, placebo-controlled, randomized study // J Interferon Cytokine Res. – 2014. - 34(2). P.111-116.

- 3 Kim H. J., Jo A., Jeon Y. J., An S., Lee K.M., Yoon S.S., Choi J.Y. Nasal commensal *Staphylococcus epidermidis* enhances interferon- λ -dependent immunity against influenza virus // *Microbiome*. – 2019. - 7:80. – P.1-12.
- 4 Устинникова О.Б., Гайдерова, Л.А., Байкова М.Л., Лобанова Т.Н., Щербаченко И.М., Голощапова Е. О., Бондарев В.П. Обзор методических подходов к оценке качества лекарственных средств на основе рекомбинантных интерферонов // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. – 2017. - №17(3). – С.152-157.
Ustinnikova O.B., Gajderova, L.A., Bajkova M.L., Lobanova T.N., Shherbachenko I.M., Goloshharova E. O., Bondarev V.P. Obzor metodicheskix podkhodov k ocenke kachestva lekarstvenny`x sredstv na osnove rekombinantny`x interferonov // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. – 2017. - №17(3). – С.152-157.
- 5 Шмидт, Т. Е. Патогенетическое лечение рассеянного склероза // *Медицинский совет*. – 2010. - №9(10). – С.74-79.
Shmidt, T. E. Patogeneticheskoe lechenie rasseyannogo skleroza // *Medicinskij sovet*. – 2010. - №9(10). – S.74-79.
- 6 Jacobs L. D., Cookfair D. L., Rudick R. A., Herndon R. M., Richert J. R., Salazar A. M., Whitham R. H. Intramuscular interferon beta- 1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis // *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. – 1996. - 39(3). – P. 285-294.
- 7 Durelli L., Verdun E., Barbero P., Bergui M., Versino E., Ghezzi A., Zaffaroni M. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN) // *The Lancet*. – 2002. - 359 (9316). – P.1453-1460.
- 8 Shalhoub S. Interferon beta-1b for COVID-19 // *The Lancet*. – 2020. – 395 (10238). P.1670-1671.
- 9 Monk P. D., Marsden R. J., Tear V. J., Brookes J., Batten T. N., Mankowski M., Rodrigues P. M. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2021. - 9(2). – P.196-206.
- 10 Dorgham K., Neumann A. U., Decavele M., Luyt C. E., Yssel H., Gorochov, G. Considering personalized interferon beta therapy for COVID19. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2021. - 65(4). P.1-3.
- 11 Menezes S. M., Braz M., Llorens-Rico V., Wauters J., Van Weyenbergh J. Endogenous interferon-beta but not interferon-alpha or interferon-lambda levels in nasal mucosa predict clinical outcome in critical COVID-19 patients independent of viral load // *medRxiv preprint*. – 2021. – URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.23.21253748v1.full.pdf>
- 12 Голощапова Е. О., Минеро А. С., Рунова О. Б., Устинникова О. Б. Разработка методики пептидного картирования для оценки подлинности рекомбинантного интерферона бета-1b // *Биофармацевтический журнал*. – 2021. - №13(1). – С.21-26.
Goloshharova E. O., Minero A. S., Runova O. B., Ustinnikova O. B. Razrabotka metodiki peptidnogo kartirovaniya dlya ocnki podlinnosti rekombinantnogo interferona beta-1b // *Biofarmaceuticheskij zhurnal*. – 2021. - №13(1). – С.21-26.
- 13 Голощапова Е. О., Рунова О. Б., Минеро А. С., Фадейкина О. В., Волкова Р. А., Дегтерев М. Б., Устинникова О. Б. Разработка и аттестация фармакопейного стандартного образца для подтверждения подлинности первичной структуры очищенного рекомбинантного интерферона бета-1b методом пептидного

- картирования // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2021. - №22(1). – С.23-37.
- Goloshhapova E. O., Runova O. B., Minero A. S., Fadejkina O. V., Volkova R. A., Degterev M. B., Ustinnikova O. B. Razrabotka i attestaciya farmakopejnogo standartnogo obrazca dlya podtverzheniya podlinnosti pervichnoj struktury` ochishhennogo rekombinantnogo interferona beta-1b metodom peptidnogo kartirovaniya // БИОпрепараты`. Profilaktika, diagnostika, lechenie. – 2021. - №22(1). – С.23-37.
- 14 Пат. RU2404798 Russian, A61K 38/21 (2006.01), A61P 31/12 (2006.01), A61P 31/04 (2006.01), A61P 37/02 (2006.01). COMPOSITION CONTAINING HUMAN RECOMBINANT INTERFERON ALPHA-2b, AND MEDICINAL AGENT OF PROLONGED ACTION FOR VETERINARY SCIENCE ON ITS BASIS, HAVING ANTIVIRUS AND IMMUNOMODULATORY ACTION / Gavrikov A.V., Kaluzhskij V. E. Application filed by ЗАО "Мосагроген". - RU2009109060/15A, applic. 13.03.2009, publ. 27.11.2010, Bull 33,
- 15 Золин В. В. Липосомальный противовирусный препарат рекомбинантного альфа-2В интерферона человека: получение и свойства: автореф. дис. канд медицинских наук: 03.02.02. - Кольцово, 2010. - 33 с.
Zolin V. V. Liposomal`ny`j protivovirusny`j preparat rekombinantnogo al`fa-2V interferona cheloveka: poluchenie i svojstva: avtoref. dis. kand medicinskih nauk: 03.02.02. - Kol`czovo, 2010. - 33 s.
- 16 Борщевский Г. И., Дихтярев С. И. Стандартизация технологии изготовления липосомальной формы рекомбинантного интерферона альфа-2β // Фармаком. – 2009. -№ 3. - С. 53-58.
Borshhevskij G. I., Dixtyarev S. I. Standartizaciya texnologii izgotovleniya liposomal`noj formy` rekombinantnogo interferona al`fa-2β // Farmakom. – 2009. -№ 3. - S. 53-58.
- 17 Meager A., Dolman C., Dilger P., Bird C., Giovannoni G., Schellekens H., Wadhwa M. An assessment of biological potency and molecular characteristics of different innovator and noninnovator interferon-beta products // Journal of Interferon & Cytokine Research. – 2011. - 31(4). – P.383-392.
- 18 Lewen N., Mathew S., Schenkenberger M., Raglione T. A rapid ICP-MS screen for heavy metals in pharmaceutical compounds // Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. – 2004. - 35(4). – P.739-752.
- 19 Second Supplement to USP 38–NF 33, Chemical Tests / (233) Elemental Impurities - Procedures. – URL: <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/chemical-medicines/key-issues/c233.pdf>.
- 20 Общая Фармакопейная статья (ОФС) 5.20. Примеси элементов XX/XXXX:52000 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://rceth.by/Documents/7cz9drN%D0%A5%D0%A5_%D0%A5%D0%A5%D0%A5%D0%A5_5200020201228.pdf.
Obshhaya Farmakopejnaya stat`ya (OFS) 5.20. Primesi e`lementov XX/XXXX:52000 [E`lektronny`j resurs]. – Rezhim dostupa: https://rceth.by/Documents/7cz9drN%D0%A5%D0%A5_%D0%A5%D0%A5%D0%A5%D0%A5_5200020201228.pdf.
- 21 Фармакопейная статья ФС.3.3.1.0040.15. Интерферон человеческий лейкоцитарный. – введ. впервые 10:2015. – 5с.
Farmakopejnaya stat`ya FS.3.3.1.0040.15. Interferon chelovecheskij lejkcocitarny`j. – vved. vpervy`e 10:2015. – 5s.

- 22 ICH Harmonised Guidelines, Guideline for Elemental Impurities Q3D(R1). – 2019. - URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-32.pdf.
- 23 Арустамян О. М., Ткачишин В. С., Алексейчук А. Ю. Влияние соединений кадмия на организм человека // Медицина неотложных состояний. – 2016. - №7. – С.78.
Arustamyán O. M., Tkachishin V. S., Alekseychuk A. Yu. Vliyanie soedinenij kadmiya na organizm cheloveka // Medicina neotlozhny'x sostoyanij. – 2016. - №7. – С.78.
- 24 Tamás M. J., Sharma S. K., Ibstedt S., Jacobson T., Christen P. Heavy metals and metalloids as a cause for protein misfolding and aggregation// Biomolecules. – 2014. - 4(1). – С.252-267.
- 25 Derrick T. S., Kashi R. S., Durrani M., Jhingan A., Middaugh C. R. Effect of metal cations on the conformation and inactivation of recombinant human factor VIII // Journal of pharmaceutical sciences. – 2004. - №93(10). – С.2549-2557.
- 26 Новикова Н. Н. Ковальчук М. В., Юрьева Э. А., Коновалов О. В., Рогачев А. В., Степина Н. Д., Якунин С. Н. Рентгенофлуоресцентные измерения в условиях полного внешнего отражения для исследования взаимодействия белков с ионами металлов в биологических системах // Кристаллография. – 2012. - №57(5). – С.727-727.
Novikova N. N. Koval'chuk M. V., Yur'eva E. A., Konovalov O. V., Rogachev A. V., Stepina N. D., Yakunin S. N. Rentgenofluorescentny'e izmereniya v usloviyax polnogo vneshnego otrazheniya dlya issledovaniya vzaimodejstviya belkov s ionami metallov v biologicheskix sistemax // Kristallografiya. – 2012. - №57(5). – С.727-727.
- 27 Zborovskaya I. A., Trofimenco A. S., Gontar L. P. Антителообразование к ДНК-азе I при системной красной волчанке: возможный механизм нарушения функции фермента // Научно-практическая ревматология. – 2007. - №45(3). – С.59-63.
- 28 Балабекова М. К., Нурмухамбетов А.Н., Тухапшин Р.Р., Рыспекова Н.Н., Токушева А.Н., Трубачев В.В., Альдекеева Ж.Е. Современный взгляд на механизмы формирования экологенной иммунодепрессии // Вестник КазНМУ. – 2017. - №1. – С.375-380.
Balabekova M. K., Nurmuxambetov A.N., Tuxaptshin R.R., Ry'spekova N.N., Tokusheva A.N., Trubachev V.V., Al'dekeeva Zh.E. Sovremenny'j vzglyad na mexanizmy` formirovaniya e`kologennoj immunodepressii // Vestnik KazNMU. – 2017. - №1. – С.375-380.
- 29 Fan H., Ralston J., Dibiasse M., Faulkner E., Middaugh C. R. Solution behavior of IFN- β -1a: An empirical phase diagram based approach // Journal of pharmaceutical sciences. – 2005. - 94(9). С.1893-1911.
- 30 Buchwalder P. A., Buclin T., Trincharde I., Munafó A., Biollaz J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of IFN- β 1a in healthy volunteers.// Journal of Interferon & Cytokine Research. – 2000. - №20(10). – С.857-866.
- 31 Тулегенова А. У. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Изд-во: Жибек жолы, 2008. - Т. 1 - 2.
Tulegenova A. U. Gosudarstvennaya farmakopeya Respubliki Kazaxstan. Izd-vo: Zhibek zholy', 2008. - Т. 1 - 2.
- 32 Sehn D., Bittrich S., Deshpande M., Svobodová R., Berka K., Bazgier V., Velankar S., Burley S.K., Koča J., Rose A.S. Mol* Viewer: modern web app for 3D visualization and analysis of large biomolecular structures // Nucleic Acids Research. – 2021. – С.1-7.

- 33 Kozlowski H., Potocki S., Remelli M., Rowinska-Zyrek M., Valensin D. Specific metal ion binding sites in unstructured regions of proteins // *Coordination Chemistry Reviews*. - 2013. - 257(19-20). – P.2625-2638.
- 34 Karpusas M., Nolte M., Benton C. B., Meier W., Lipscomb W. N., Goelz S. The crystal structure of human interferon β at 2.2-Å resolution // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. - 1997. - 94(22). – С.11813-11818.

Редакцияға түсті 01.06.2022
Редакциялауға түсті 27.06.2022

Автор туралы мәлімет

PhD, Берилло Д. А. фармацевтикалық және токсикологиялық химия, фармакогнозия және ботаника кафедрасының доценті, "С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы. e-mail: berillo.d@kaznmu.kz., <https://orcid.org/0000-0003-2534-9367>

Жаңабай Ж.Қ. 7М07201 "Фармацевтикалық өндіріс технологиясы" білім беру бағдарламасы бойынша "С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ магистратура және PhD докторантура бөлімінің 2 курс магистранты.

Д.А. БЕРИЛЛО  ^{1,2}, Ж.Қ. ЖАҢАБАЙ²

¹НИИ Фундаментальной и прикладной медицины им. Б.А. Атчабарова, Алматы


²Казакский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ ИНТЕРФЕРОНА

Аннотация. Известно, что при лечении рассеянного склероза в фармакологической терапии, пациентам назначается интерферон бета, который требует 3-разового введения в неделю на протяжении 8–10 лет. Высокий терапевтический эффект наблюдается при парентеральном введении данного активного вещества. В связи с этим к инъекционным лекарственным формам интерферона предъявляются особые требования к качеству. Следует учесть, что содержание тяжелых металлов также является важным параметром качества, так как при длительном применении может наблюдаться кумулятивный эффект в организме, что неблагоприятно сказывается на здоровье пациента. В связи с вышеизложенным целью данного исследования было проведение сравнительного анализа тяжелых металлов в инъекционных препаратах интерферона брендов Rebif и Recigen. Для определения различий по органической и неорганической составляющей в стандартизированных препаратах были применены методы инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье, гель-электрофореза, масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой. Представлены нормативные требования на испытания интерферон содержащую лекарственную форму. Предложенный алгоритм анализа может найти широкое применение при первичном скрининге препаратов при стандартизации и сертификации, дополнительно к данным, полученным в результате ВЭЖХ анализа с масс

детектором. По результатам анализа электрофореза препаратов агрегатов интерферон бета и продуктов окисления протеина не найдено, содержание тяжелых металлов в пределах нормы, однако препараты двух брендов сильно отличаются по профилю примесей тяжелых металлов. ИК- спектры были практически идентичны , что свидетельствует идентичности состава препаратов в пределах ошибки инструмента (10%).

Ключевые слова: гель-электрофорез, интерферон бета, тяжелые металлы, стандартизация протеинсодержащих препаратов.

D.A. BERILLO ^{1,2}, ZH.K. ZHANGABAY²

¹В.А. Atchabarov Research Institute of Fundamental Medicine, Almaty

²Asfendiyarov Kazakh national medical university, Almaty

COMPARATIVE ANALYSIS OF STANDARTIZIED INJECTION SOLUTIONS OF INTERFERON

Abstract. It is known that in the treatment of multiple sclerosis in pharmacological therapy, patients are prescribed interferon beta. Patients requires 3 doses per week for an average of 8–10 years. A high therapeutic effect at parenteral administration of the interferon beta was observed by clinical studies. In this regard, special quality requirements are imposed on injectable dosage forms of the interferon. It should be taken into account that the content of heavy metals is also an important quality parameter, since long-term administration can lead to a cumulative effect in the body, that can have adverse effects on the patient's health. The aim of this research was to conduct a comparative analysis of injectable interferon preparations of the Rebif and ReciGen brands. To determine differences in organic and inorganic components for standardized preparations of interferon beta Fourier transform infrared spectroscopy, SDS gel electrophoresis, inductively coupled plasma with mass spectrometry were carried out according to regulatory requirements. The proposed analytical approach can be widely used in the primary screening of drugs for standardization and certification purposes, in addition to the pharmacopeia's method of HPLC analysis with mass-detector or compare to the standard sample. Protein aggregates were not found in the formulation, the content of heavy metals was within the permitted range, however the impuritie profiles of injections of these brands differ greatly. The IR spectrum was almost similar, that indicates the identical composition of the preparations within the error of the instrument (10%).

Keywords: gel electrophoresis, interferon beta, heavy metals, standardization of protein-containing preparations.

УДК 387.1

DOI 10.53065/kaznmu.2022.38.48.004

С.С. КУРМАНГАЛИЕВА , К.Б. КУРМАНГАЛИЕВ , Е.Ш.
БАЗАРГАЛИЕВ , Х.И. КУДАБАЕВА , А.К. ТУРДАЛИНА , С.Ф.
ЗЕЛЕНЦОВА 

НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе

АНАЛИЗ ОЦЕНОЧНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ ОБУЧАЮЩИХСЯ КАК СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ОБРАЗОВАНИЯ

Аннотация. Одной из ведущих компетенций студентов медицинских вузов является умение саморазвиваться. Необходимо выделение и осознание обучающимися качества и уровня усвоения, того, что уже усвоено и что еще необходимо усвоить. Оценке уделяется значительное место в образовательном процессе, тогда как способность к самооценке, самооценочная компетенция обучающихся, практически не формируется и не развивается. Авторы оценили адекватность самооценки студентов младших курсов медицинского университета и получили предварительные данные для использования их в образовательном процессе. Исследовалась взаимосвязь между самооценкой, взаимооценкой студентов (оценка одногруппников) и оценкой выпускника (студента интернатуры). За эталон принята оценка квалифицированной медицинской сестры. 190 студентов первого курса специальности «Общая медицина» прошли разработанный симуляционный тренинг «Внутримышечная инъекция». Затем проведена оценка навыка самим студентом, другими студентами в сравнении с эталоном. По всем показателям оценочного листа наблюдалось снижение самооценки и выраженное завышение взаимооценки.

Ключевые слова: самооценка, взаимооценка, оценочная компетенция, медицинское образование, навыки.

Актуальность. Сейчас от студентов требуется наличие таких качеств и компетенций, как умение самостоятельно организовывать работу и обучаться, адекватно и качественно оценивать уровень своих результатов. Проблема формирования адекватной самооценки обучающегося еще

недостаточно проработана как теоретически, так и практически. При обучении в центре практических навыков тренерам необходима оценочная компетентность обучающихся, их умение выделять критерии достижения цели. Оценочная компетентность – это качество личности, системное образование способностей субъекта при осуществлении оценочной, контролирующей, рефлексивной деятельности, а также способность совершенствовать свои умения в меняющихся условиях [1,2]. Данная компетентность включает знания по самооценке, оценке своих возможностей, работы, восприятию и анализе оценки совместной с другими деятельности, оценке и контролю других обучающихся в процессе коллективной, совместной и индивидуальной учебной деятельности [3]. Самооценка определяется как «процесс, с помощью которого обучающийся ставит перед собой задачу получить отзыв и информацию из внешних источников, используя оценочные данные для улучшения своей успеваемости» [4]. Самооценка способствует диалогу между обучающимся и наставником.

Мониторинг собственной производительности дает студентам возможность обрести уверенность в себе и самообучаться [3]. Оценочная компетенция предполагает способность обучающегося к эффективной оценке и самооценке, пониманию цели оценки ситуации, возникающей при работе с преподавателем и студентами, между студентами. Кроме того, это позволяет ему брать на себя большую ответственность, что ценно в развитии самостоятельности [5]. Анализ различных подходов к педагогической оценке продемонстрировал ее функции: мотивационную, диагностическую, воспитательную и информационную [6]. Оценке уделяется значительное место в образовательном процессе, тогда как способность к самооценке у студентов практически не формируется и не развивается. Исследования показывают, что самооценка может не соответствовать наблюдаемым результатам [6,7].

При самостоятельном обучении необходимо выделить потребности в обучении, определить цели и после прохождения соответствующего обучения, провести самооценку достигнутых результатов. Таким образом, правильно сформированная самооценка - это необходимый навык для обучения на протяжении всей жизни. Формирование самооценки является одной из стратегических целей новой европейской программы образования и обучения 2020 [8].

Цель исследования: провести анализ оценочной компетентности (само- и взаимооценка) у обучающихся 1 курса медицинского университета по специальности «Общая медицина» при освоении практического навыка «Внутримышечная инъекция». Задачи исследования: 1) Разработать

унифицированную модель симуляционного обучения студентов, систему оценки знаний и практических навыков, 2) Внедрить разработанный симуляционный тренинг с последующим его анализом и оценкой результатов обучения. Включить в систему оценивания навыков само- и взаимооценку.

Материалы и методы. Выбор направления исследования - медицинское образование, симуляционное обучение. Данное исследование проведено в рамках внутривузовского грантового проекта ««Научно-исследовательское обоснование эффективности симуляционного обучения клиническим дисциплинам в медицинском вузе и его интеграция в образовательные программы»». Проект одобрен решением локальной этической комиссии.

Анализ применяемой программы симуляционного обучения студентов, системы оценки знаний и практических навыков проведен в ходе описательного поперечного исследования с использованием чек-листа для студентов. Объект исследования - студенты 1 курса специальности «Общая медицина» ЗКМУ им. Марата Оспанова. Исследование проводилось в центре практических навыков ЗКМУ им. Марата Оспанова. Согласно статистическим расчетам, методом случайной выборки выбраны 190 студентов. Согласно протоколу исследования, отобранные студенты прошли 2-х часовой разработанный симуляционный тренинг «Внутримышечная инъекция» с последующим исследованием оценочной компетентности. Тренинг проводился сертифицированными тренерами в группах обучающихся по 6-7 человек. По завершению тренинга в симуляционном процедурном кабинете проводилась приемка навыка. За окном одностороннего наблюдения по чек-листу навык оценивался студентом из этой же группы обучения, студентом-интерном (выпускником) и квалифицированной медицинской сестрой. После сдачи навыка студентом заполнялся четвертый оценочный лист самооценки. Все обучающиеся, студент -выпускник и медицинская сестра информированы о цели исследования. Все участники исследования подписали разработанное и утвержденное информированное согласие. Информация обрабатывалась конфиденциально.

Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных проводилась с помощью программы SPSS. Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей, средних значений, стандартных отклонений и ошибки среднего значения. Показатели центральной тенденции и разброс представлены в виде медианы (Me) и двух квартилей. Для оценки статистической достоверности различий между группами с распределением отличным от нормального, для количественных показателей использовался метод Краскела-Уоллиса. Для оценки достоверности различий в двух группах с нормальным

распределением использовался критерий Стьюдента, уровень достоверности был принят как достаточный при $p < 0,05$.

Соответствие между самооценками и взаимооценками студентов и медицинской сестрой проводилось статистическими методами путем сравнения оценок по каждому показателю в разработанном чек-листе (таблица 1).

Таблица 1 - Чек лист тренинга «Внутримышечная инъекция»

1.	Проверить срок годности и целостность стерильной упаковки шприца
2.	Проверка лекарственного средства (ЛС) (целостность и срок годности ампулы)
3.	Сборка шприца
4.	Вскрытие ампулы с ЛС
5.	Набор шприцем ЛС
6.	Смена иглы
7.	Удаление воздуха из шприца
8.	Обработать поле инъекции 2-хкратно
9.	Определить место инъекции (верхний наружный квадрант ягодицы)
10.	Фиксация места инъекции: взять шприц в доминантную руку срезом иглы вверх, мизинец фиксирует канюлю иглы, остальные пальцы удерживают цилиндр. Большим и указательным пальцами второй руки растянуть кожу пациента в месте инъекции
11.	Произвести пункцию: одним быстрым движением, ввести иглу под углом 90° к месту инъекции на $2/3$ её длины с первой попытки, не касаясь обработанного места ничем, кроме иглы
12.	Введение ЛС
13.	Извлечение иглы из места инъекции
14.	Прижатие ватным шариком места инъекции
15.	Дезинфекция и утилизация расходного материала

Оценивание проводилось по 10 бальной системе согласно разработанным критериям оценки. Таким образом, необходимо выделить коэффициент соответствия между всеми оценками, поскольку самооценка широко используется в клинической практике, но литературы по соответствию самооценки и эталонными оценками, недостаточно [9]. Врачи, способные корректно оценить себя, могут подвергаться большому риску оказания неоптимальной помощи пациентам.

Результаты и обсуждения. В дополнение к традиционной оценке конечного результата, в образовательном процессе большое значение для обучающихся имеет альтернативная оценка, а именно, развитию

когнитивных, аффективных и психомоторных навыков, которая способствует развитию студентов.

Для успешного формирования у обучающихся готовности к самооценке, в учебном процессе необходимо соблюдение следующих условий: включение в процесс оценки учебных достижений наряду с оценкой, проводимой преподавателем, самооценки обучающегося [2]. Сравнение двух оценок предоставляют информацию о размере и направлении неточностей в освоении знаний. Парные сравнения также дают оценку отдельным компонентам знаний. Оценку необходимо проводить по одним и тем же критериям, единой шкале.

Для исследования взята текущая оценка, так как она может быть адекватной и влиять на качество обучения. Согласно имеющимся исследованиям, в случае если самооценка влияет на итоговый (экзаменационный) балл, у обучающегося может появиться соблазн переоценить себя, чтобы получить высший балл, что демонстрирует тенденцию к завышению оценки [8]. В данном исследовании точность самооценки, взаимооценки и оценки выпускником определяется как степень согласования с оценкой эксперта (квалифицированной медицинской сестры). В литературных данных выявлены исследования аналогичного дизайна по определению точности самооценки в виде степени согласованности оценок студента и эксперта [10,11].

Самооценка определяла, насколько студент оценивает освоение навыка или свои способности. Проанализированы все показатели оценочного листа. По первым четырем показателям (проверка срока годности и целостности упаковки шприца, проверка ЛС, сборка шприца, вскрытие ампулы) отмечалось достоверное различие оценок медсестры и одногруппников ($p < 0,01$). По оценке выпускником и самооценке достоверных различий от оценки медсестры не выявлено. Показатели центральной тенденции и разброс представлены в виде медианы, двух квартилей и статистической ошибки (таблица 2).

По пункту «Набор шприцем ЛС» достоверность различия между показателем медсестры и одногруппниками растет ($p < 0,007$), определяется различие с оценкой интерна и одногруппника ($p < 0,04$), а также между самооценкой и оценкой одногруппника ($p < 0,01$), причем наблюдается снижение самооценки.

Адекватная самооценка характеризуется реалистичным взглядом индивида на самого себя, умением объективно оценивать свои способности, свойства и качества. В случае, если мнение студента о себе соответствует тому, что он в действительности из себя представляет, то говорят о наличии у него адекватной самооценки. В нашем исследовании наблюдается выраженное снижение самооценки по всем показателям оценочного листа.

Таблица 2 - Показатели центральной тенденции и разброс оценки

Навык	мед сестра		студент-интерн		взаимооценка		самооценка	
	(Me), (Q)	δ	(Me), (Q)	δ	(Me), (Q)	δ	(Me), (Q)	δ
Проверить срок годности и целостность стерильной упаковки шприца	Me=9 [8;10]	1,51	Me=9 [8;10]	1,31	Me=9,5 [8;10]	1,44	Me=9 [7;10]	1,87
Проверка ЛС	Me=9 [8;10]	1,59	Me=9 [8;10]	1,35	Me=10 [8;10]	1,47	Me=9 [8;10]	1,92
Сборка шприца	Me=9 [8;10]	1,61	Me=9 [8;10]	1,38	Me=10 [8;10]	1,52	Me=9 [8;10]	1,62
Вскрытие ампулы с ЛС	Me=9 [7;10]	1,59	Me=9 [8;10]	1,42	Me=10 [8;10]	1,44	Me=9 [7;10]	1,93
Набор шприцем ЛС	Me=9 [7;10]	1,64	Me=9 [8;10]	1,38	Me=10 [8;10]	1,23	Me=9 [7;10]	1,85
Смена иглы	Me=9 [7;10]	1,71	Me=9 [8;10]	1,39	Me=10 [8;10]	1,25	Me=9 [7;10]	1,75
Удаление воздуха из шприца	Me=9 [8;10]	1,53	Me=9 [8;10]	1,18	Me=10 [9;10]	1,26	Me=9 [9;10]	1,76
Обработать поле инъекции 2-хкратно	Me=9 [7;10]	1,72	Me=9 [8;9,5]	1,74	Me=10 [9;10]	1,24	Me=9 [9;10]	1,64
Определить место инъекции	Me=9 [8;9,5]	1,75	Me=9 [8;9,5]	1,65	Me=10 [8;10]	1,34	Me=9 [8;10]	1,74
Фиксация места инъекции:	Me=9 [7;9]	2,13	Me=9 [8;9]	1,78	Me=9 [8;10]	1,38	Me=9 [8;10]	1,98
Произвести пункцию:	Me=9 [7;9]	2,21	Me=9 [8;9]	1,73	Me=9 [8;10]	1,53	Me=9 [7,5;10]	1,99
Введение ЛС	Me=9 [7;9]	2,31	Me=9 [8;9]	1,69	Me=9,5 [8;10]	1,39	Me=9 [8;10]	1,96
Извлечение иглы из места инъекции	Me=9 [8;9]	1,81	Me=9 [8;9]	1,81	Me=9,5 [9;10]	1,41	Me=9 [8;10]	1,89
Прижатие шариком место инъекции	Me=9 [7;9]	2,03	Me=9 [8;9]	1,75	Me=9 [9;10]	1,35	Me=9 [8;10]	1,24
Дезинфекция и утилизация расходного материала	Me=9 [7;9]	2,01	Me=9 [8;9]	1,58	Me=9 [9;10]	1,28	Me=9 [6;10]	2,88

По трем следующим показателям - смена иглы, удаление воздуха из шприца, обработка поля инъекции - также наблюдается достоверное различие в оценке медсестры и одногруппников ($p < 0,001$), а также студента - выпускника и одногруппников ($p < 0,004$). Нередко преподаватели, применяя инновационные методики обучения, к оцениванию студентов привлекают одногруппников. Как видно, именно их оценка наиболее неадекватна и завышена. Lauderet al. заявили, что в клиническом контексте оценка компетентности требует, чтобы компетентность студента оценивал кто-то

другой, но не студент [12]. В исследовании медсестер сообщалось о противоречивых результатах между самооценкой и оценкой, проведенной квалифицированными медицинскими сестрами [13].

По показателям, требующим работы непосредственно с пациентом - определении места инъекции, фиксации и пункции иглы - отмечается выраженное снижение самооценки. Оценка медсестры и выпускника студента приближены. Оценка одногруппников сохраняется высокой. Достоверность различий оценки медсестры и одногруппника составляет $p < 0,002$, врача-интерна и одногруппника - $p < 0,006$, одногруппника и самооценки - $p < 0,02$. Достоверных различий в оценках медсестры и выпускника не выявлено (рисунок 1).

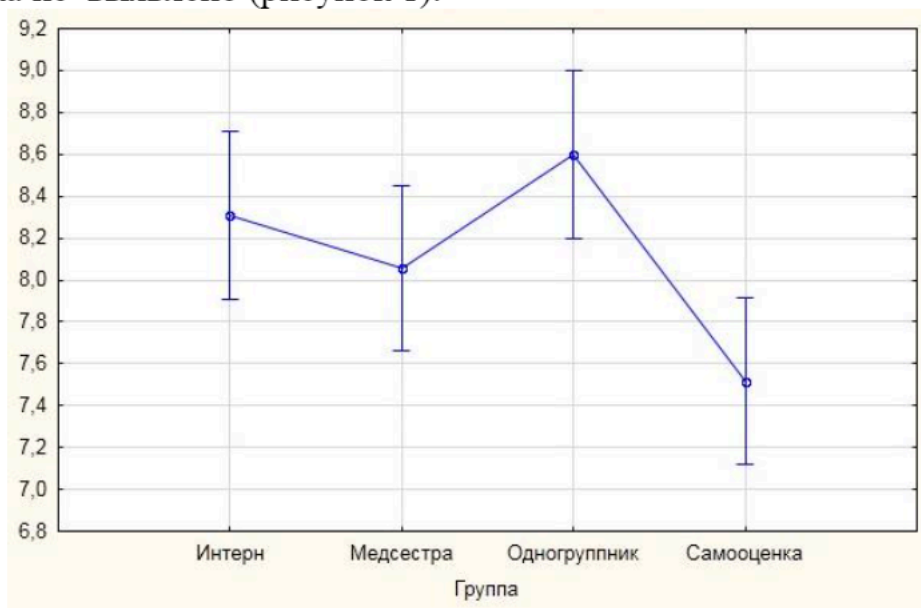


Рисунок 1 – Оценки «Произвести пункцию» медицинской сестры, студента-выпускника, одногруппника и самооценка

Процесс самооценки требует навыков оценки собственных способностей согласно требуемым стандартам, выполнения поставленных задач, а также навыков поиска и использования конструктивной обратной связи. Для правильной самооценки студенту необходимо постоянно видеть эталон правильного выполнения процедуры для развития и закрепления навыка. Эталон правильного исполнения процедуры был разработан заранее и в процессе тренинга неоднократно продемонстрирован студентам.

По показателям дезинфекция и утилизация расходного материала- т.е. манипуляций, не требующих работы с манекеном - наблюдалось явное завышение оценок одногруппниками, достоверность различий между оценками медсестры и одногруппников составила $p < 0,01$, интерна и одногруппника – $p < 0,04$ и одногруппника и самооценки – $p < 0,002$. Оценки

медсестры, интерна и самооценка по этим показателям заметно сблизились (рисунок 2).

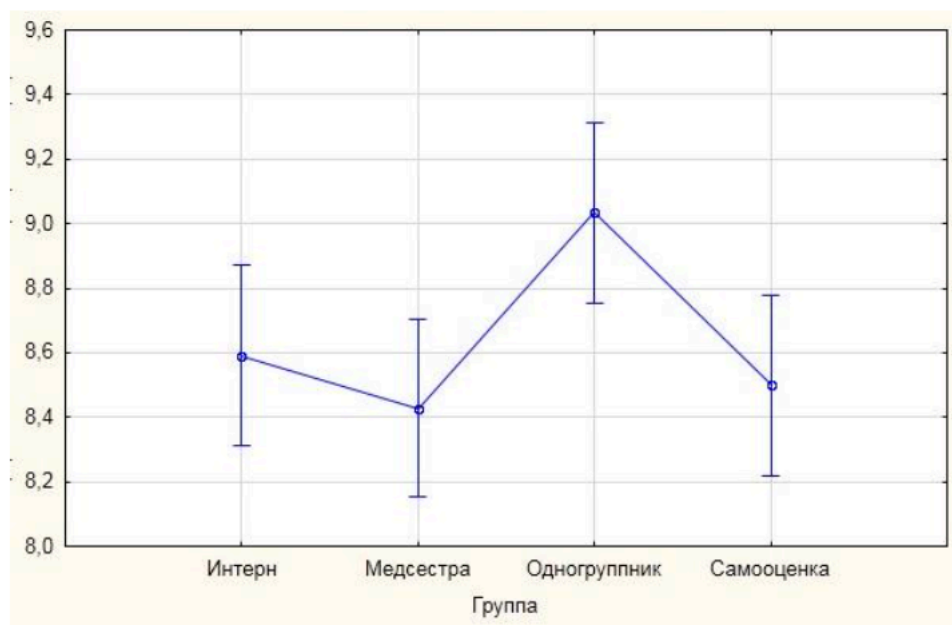


Рисунок 2 - Сближение оценки медсестры, интерна и самооценки по «дезинфекции и утилизации расходного материала»

Для повышения адекватности самооценки, всем студентам предоставлены критерии оценивания. Несмотря на это видна статистически достоверная разница в само- и эталонном оценивании (оценка медицинской сестры). Исследования показывают, что студенты на более ранних этапах медицинского образования менее точны в самооценке, чем студенты старших курсов [14]. Что позволяет предположить, что способность к самооценке может возрастать с опытом и практикой. Студенты, недооценивающие себя, возможно, не уверены в себе или слишком скромны в своей самопрезентации, еще не имеют лидерских качеств или не могут вызвать достаточного доверия при работе с пациентами [15].

Оценка позволяет как преподавателю, так и обучающемуся, получить важную информацию не только о том, какие знания или навыки приобретаются к концу процесса, но и о том, что обучающиеся считают важным, и как они используют свое время и усилия при обучении [14].

В исследованиях *I. Simonova* показано, что индивидуальные потребности и особенности обучающихся отслеживаются при реализации образовательных программ, но игнорируются их предпочтения в процессе оценивания. Иными словами, важно демонстрировать аналогичный подход к процессам оценки, а также создавать учебную среду, учитывающую различные интересы и ожидания [15].

Адекватная самооценка позволяет врачам понимать свои сильные и слабые стороны и понять, на каких областях сосредоточиться при непрерывном медицинском образовании.

Таким образом, самооценка является необходимой компетенцией в медицинском вузе и важной способностью врача, необходимой ему на протяжении всей карьеры.

Выводы. Крайне важно разработать процессы и систему оценивания в образовании, чтобы выработать желаемое поведение обучающихся и определить, были ли достигнуты намеченные цели. В исследованиях показано, что предпочтение обучающихся различных методов оценивания оказывают существенное влияние на их академическую успеваемость.

У студентов должна быть возможность отработать навыки самооценки, получать реалистичную и конструктивную обратную связь от наставников. Оценка соответствия между само- и оценкой медицинской сестры очень важна, поскольку самооценка широко используется в клинической практике. Данное исследование показало большие расхождения между само- и оценкой медицинской сестры. В то же время отмечаются меньшие расхождения между оценкой выпускника и медицинской сестры, самооценкой и оценкой одногруппника.

Самооценка рекомендуется, например, регистрационным советом в Австралии для анализа отзывов пациентов и подтверждения компетентности врача [16]. Самооценка студентов рассматривается как средство, помогающее обучающимся осознать свои сильные и слабые стороны, понять цели обучения и быть ответственными за каждый этап работы. Данное исследование позволило улучшить знания в области оценивания обучающихся.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Осуществлялось в рамках внутривузовского грантового проекта «Научно-исследовательское обоснование эффективности симуляционного обучения на клинических дисциплинах медицинского вуза и его интеграция в образовательные программы».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пасечник И.Н., Блашенцева С.А., Скобелев Е.И. Симуляционные технологии в анестезиологии-реаниматологии: первые итоги // Виртуальные технологии в медицине. – 2013. - №2(10). – С.16-21.
Pasechnik I.N., Blashenceva S.A., Skobelev E.I. Simulyacionny'e tehnologii v anesteziologii-reanimatologii: pervy'e itogi // Virtual'ny'e tehnologii v medicine. – 2013. - №2(10). – S.16-21.
2. Чудинский Р.М., Лукьянчикова Н.В. Формирование оценочной компетентности обучающихся на ступени основного общего образования // Соц. экон. явления и процессы. – 2013. - № 2 (048). – С.165-170.
Chudinskij R.M., Luk'yanchikova N.V. Formirovanie ocenочноj kompetentnosti obuchayushhixsya na stupeni osnovnogo obshhego obrazovaniya // Socz. e'kon. yavleniya i processy'. – 2013. - № 2 (048). – S.165-170.
3. Boud D., Lawson R., Thompson D. G. The calibration of student judgement through self-assessment: Disruptive effects of assessment patterns // Higher Education Research & Development. – 2015. - V34(1). – P.45–59.
4. Eva K. W., Regehr, G. I'll never play professional football''and other fallacies of self-assessment // Journal of Continuing Education in the Health Professions. – 2008. - V28(1). – C.14-19.
5. Pereira D., Flores M. A., Simão A. M. V., Barros A. Effectiveness and relevance of feedback in higher education: A study of undergraduate students // Studies in Educational Evaluation. – 2016. – V49. – C.7–14.
6. Miller T. M., Geraci L. Training metacognition in the classroom: The influence of incentives and feedback on exam predictions // Metacognition and Learning. – 2011. - 6(3). – C.303–314.
7. Kajander-Unkuri S., Leino-Kilpi H., Katajisto J., Meretoja R., Saarikoski M., Salminen L. Congruence between graduating nursingstudents' self-assessments and mentors' assessments of students' nurse competence // Collegian. -2016. – V 23(3). – C.303-312.
8. Journal of Clinical Nursing, Education and Training 2020. Council of the European Union.2020;14 (1):82—94.
9. Ward M., Gruppen L., Regehr G. Measuring self-assessment: current state of the art // Pract Advances in health sciences education: theory and practice. – 2002. – V7. – C.63–80.
10. Lynn D.J., Holzer C., O'Neill P. Relationships between self-assessment skills, test performance, and demographic variables in psychiatry residents. Advances in health sciences education: theory and practice. – 2006. – 11. – C.51–60.
11. Regehr G., Eva K. Self-assessment, self-direction, and the self-regulating professional // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 2006. - V449. – P.34–38.
12. Lauder W., Holland K., Roxburgh M., Topping K., Watson R., Johnson M., et al. Measuring competence, self-reported competence and self-efficacy in pre-registration students // Nursing Standard. – 2008. - V 22(20). – P.35—43.
13. Löfmark A., Smide B., Wikblad K. Competence of newly-graduated nurses — A comparison of the perceptions of qualified nurses and students // Journal of Advanced Nursing. – 2006. - V53(6). – P.721—728.
14. Alenezi H. Evaluating Dental Students' Preferences of the Current Assessment Methods Used in Dental Education and their Impact on Learning Approaches: A Dissertation. Degree of Doctor of Education / University of the Pacific. –California, 2018. – 197 p.
15. Simonova I. Assessment preferences and learning styles in ESP // Journal of Language and Cultural Education. – 2016. - V4(3). – P.142-153.

16. Registration standard: Continuing professional development AHP.0002.0001.0194. Nursing and Midwifery Board of Australia. - 2016. – URL: <https://agedcare.royalcommission.gov.au/system/files/2020-10/AHP.0002.0001.0194.pdf>.

Поступил в редакцию 01.06.2022.

Поступил на редактирование 25.06.2022.

Сведения об авторах

1. Курмангалиева Саулеш Сейтжановна – к.м.н., руководитель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: saule_cc@mail.ru, сот. тел. 8 701 592 98 50; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9502-1490>.
2. Курмангалиев Кайрат Булатович – к.м.н., руководитель Центра практических навыков НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: kairat_121@mail.ru, сот. тел. 8 701 346 02 61; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3579-9003>.
3. Базаргалиев Ерлан Шаймерденович – к.м.н., асс. профессор, руководитель кафедры внутренние болезни 2 НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: erlan_73@inbox.ru, сот. тел: 8 702 144 79 39; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4350-3455>
4. Кудабаяева Хатима Ильясовна - к.м.н., асс. профессор, профессор кафедры внутренние болезни 2 НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: hatima_aktobe@mail.ru, сот. тел. 8 777 618 64 51; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5508-916X>
5. Турдалина Айгуль Каиргалиевна – ассистент кафедры кафедры внутренние болезни 2 НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: takmg65@mail.ru, сот. тел. 8 777 965 00 65; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7756-0714>
6. Зеленцова Сания Фазлахматовна - ассистент кафедры кафедры внутренние болезни 2 НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: zhanna.dandagarieva@mail.ru, сот. тел. 8 705 455 12 92; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7356-2950>

С.С. КУРМАНГАЛИЕВА , К.Б. КУРМАНГАЛИЕВ , Е.Ш. БАЗАРГАЛИЕВ ,
Х.И. КУДАБАЕВА , А.К. ТУРДАЛИНА , С.Ф. ЗЕЛЕНЦОВА 

«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ Актобе

БІЛІМ САПАСЫН АРТТЫРУ ТӘСІЛІ РЕТІНДЕГІ БІЛІМ АЛУШЫЛАРДЫҢ БАҒАЛАУ ҚҰЗЫРЕТТІЛІГІН ТАЛДАУ

Түйін. Медициналық ЖОО білім алушыларының жетекші құзыреттерінің бірі - өзін-өзі дамыту болып табылады. Білім алушылардың игерген білімдерін және әлі де үйренуі керек дағдыларын бөлу және түсіну, ақпараттың меңгерілу сапасы мен деңгейін анықтау. Бағалау білім беру процесінде маңызды орын алғанымен, өзін-өзі бағалау қабілеті және

білім алушылардың өзін-өзі бағалау біліктілігі іс жүзінде қалыптаспайды және дамымайды. Авторлар медицина университетінің төменгі курс студенттерінің өзін-өзі бағалау дәлдігін анықтай отырып, білім беру процесінде қолдану үшін алдын-ала мәліметтер алуға тырысты. Бұл мақалада өзін-өзі бағалау, студенттерді өзара бағалау, түлекті бағалау және квалификацияланған медициналық мейірбике арасындағы байланыс зерттеледі. Зерттеу "Жалпы медицина" мамандығының бірінші курсына оқитын 190 студентінде жүргізілді. Студенттердің іріктелген топтары "бұлшықетішілік инъекция" атты симуляциялық тренингтен өтті. Бағалау құзыреттілігі өзін-өзі бағалау, өзара бағалау, түлекті бағалау (студент-интерн) бойынша зерттелді, бағалау эталоны ретінде квалификацияланған медициналық мейірбикенің бағасы алынды. Студенттер өздерінің өзін-өзі бағалау дағдыларын меңгеруге, жетекшілерден нақты және сындарлы кері байланыс ала алуы керек. Зерттеуімізде бағалау парағында барлық өзін-өзі бағалау көрсеткіштерінің төмендеуі мен өзара бағалау көрсеткіштерінің айқын жоғарылауы (топ мүшелерінің берген бағасы) болды.

Түйінді сөздер: өзін-өзі бағалау, өзара бағалау, бағалау құзыреттілігі, медициналық білім, дағдылар.

S.S. KURMANGALIYEVA , K.B. KURMANGALIYEV , Y. SH. BAZARGALIYEV , KH.I. KUDABAYEVA , A.K. TURDALINA , S.PH. ZELENTOVA 

Non-Commercial Joint Stock Company Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University.







ANALYSIS OF STUDENTS' COMPETENCY ASSESSMENT AS A WAY TO IMPROVE THE QUALITY OF EDUCATION

Abstract. Self-development is one of the leading competencies of medical students. It is necessary to highlight and realize what has already been learned and what still needs to be learned, awareness of acquiring quality and level. Assessment plays significant role in the educational process, while self-assessment ability, competency for self-assessment of students, is practically not formed neither developed. The authors evaluated accuracy of self-assessment of undergraduate medical students and obtained preliminary data to use in the educational process. The interrelation between self-esteem, mutual estimation of students, estimation of graduate (an internship student) was studied. The estimation of a qualified nurse was taken as a reference. 190 first-year students of the "General Medicine" underwent developed simulation training "Intramuscular Injection". Decreased self-assessment and pronounced overestimation of self-assessment were observed for all indicators of evaluation sheet.

Key words: self-assessment, mutual assessment, competency assessment, medical education, skills.

УДК 571.27 : 578.76 : 616-002-008.953-092

DOI 10.53065/kaznmu.2022.24.95.005

А.В. ЛУШОВА ^{1,2}, С.А. КАН ¹, Н. АБДОЛЛА ¹, Р.Т. ТЛЕУЛИЕВА¹,
А. КАЛИ ¹, Ю.В. ПЕРФИЛЬЕВ ¹, Е.О. ОСТАПЧУК ¹

¹ РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина» КН МОН РК, Алматы

² НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби», Казахстан, г. Алматы

АКТИВНОСТЬ МОНОЦИТОВ И НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ПОЖИЛЫХ

Аннотация. Увеличение доли пожилых людей в общей численности населения отмечается практически во всем мире. С возрастом увеличивается частота инфекционных и онкологических заболеваний, а также снижается эффективность вакцинации. Считается, что это вызвано нарушениями в работе иммунной системы, называемых иммуностарением, и связано со снижением активности адаптивного иммунного ответа и развитием системного хронического воспаления как инфекционной, так и неинфекционной природы, возрастным воспалением, которое прежде всего связывают с нарушением механизмов клеточного клиренса необходимых для разрешения воспаления после инфильтрации патогена или повреждения ткани, и, как следствие, хронической активации врожденного иммунного ответа. При этом, именно возрастные дисфункции моноцитов и нейтрофилов, которые выражаются в повышении уровня провоспалительных медиаторов и нарушении фагоцитоза, играют одну из основных ролей в возрастном воспалении – инфламэйджинге (inflammaging).

Целью данного обзора является обобщение имеющихся данных об изменениях фенотипа и функциональной активности моноцитов и нейтрофилов при старении и обсуждение их роли в развитии инфекционных заболеваний у пожилых людей.

Ключевые слова: моноциты, нейтрофилы, возрастные изменения иммунной системы, иммуностарение, inflammaging, респираторные инфекционные заболевания, фенотипические маркеры, врожденный иммунный ответ.

Введение. Согласно иммунологической теории старения нарушения в работе иммунной системы входят в число основных причин старения организма. Проблема иммуностарения крайне актуальна, поскольку нарушение функционирования иммунной системы связывают с развитием множества патологий, затрагивающих все физиологические системы организма. При старении происходят изменения в системе адаптивного и врожденного иммунитета, обусловленные стимуляцией под воздействием клинических и субклинических повторяющихся инфекций, а также за счет продолжительного взаимодействия иммунцитов с антигенами [1, 2]. Типичным признаком старения является состояние хронического слабовыраженного воспаления, также известного как «возрастное воспаление» (inflammaging), которое характеризуется повышением базального уровня противоспалительных медиаторов [3]. Результатом этих изменений является ослабление иммунного ответа на инфекции и снижение эффективности вакцинации у пожилых людей [4]. Исследователями уделено значительное внимание пониманию возрастных изменений адаптивного иммунного компартмента, особенно Т-клеток, однако многие особенности возрастного воспаления связаны с нарушением регуляции врожденного иммунитета, который обеспечивает первую линию защиты организма от патогенов и опосредует сигналы для регуляции активности адаптивного иммунного ответа. Центральная роль в этих процессах отводится нейтрофилам и многофункциональной клеточной популяции моноцитов [5], поскольку все больше данных свидетельствует о том, что клетки врожденной иммунной системы являются центральными модуляторами инициации и поддержания адекватного патоген-специфического ответа через адаптивную иммунную систему.

В данном обзоре приводятся обобщенные данные о фенотипических и функциональных изменениях моноцитов и нейтрофилов, ассоциированных со старением, а также детальный анализ роли данных изменений при возрастном воспалении, отягощенном течением респираторных вирусных инфекционных заболеваний у пожилых людей.

1. Фенотип и функции моноцитов и нейтрофилов

Моноциты представляют собой агранулярные лейкоциты, которые являются клетками-предшественниками макрофагов и дендритных клеток, а также важным эффекторным звеном врожденного иммунного ответа. Моноциты выполняют различные эффекторные функции, включая участие в распознавании патогенов через толл-подобные рецепторы (TLR) и другие рецепторы патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PRR) с последующей секрецией противоспалительных цитокинов, презентацией антигена клетками адаптивного иммунного ответа, ремоделированием тканей

и заживлением ран. Кроме того моноциты участвуют в разрешении воспаления за счет эффероцитоза и продукции противовоспалительных цитокинов и липидных медиаторов [6].

Популяцию моноцитов человека делят на классические ($CD14^+CD16^-$), промежуточные ($CD14^+CD16^+$) и неклассические ($CD14^{dim}CD16^+$) [7, 8]. Предполагается, что данные субпопуляции имеют различные эффекторные функции. Классические моноциты являются основной популяцией, 80-90% которой циркулирует в периферической крови. Они осуществляют следующие функции: участвуют в восстановлении тканей, фагоцитозе, поддержании коагуляции, также проявляют антиапоптотические функции. Помимо этого они способны мигрировать в ткани в гомеостатических условиях, затем либо мигрируют в лимфатические узлы для презентации антигена, либо дифференцируются в популяцию тканевых макрофагов [8]. Помимо вышеперечисленного $CD14^+$ моноциты обладают способностью продуцировать в ответ на патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) и дистресс-ассоциированные молекулярные паттерны (DAMPs) воспалительные цитокины, например, интерлейкин-6 (IL-6) и хемокины, такие как IL-8, С-С мотив лиганда 2 и лиганда 3 (CCL2, CCL3), тем самым привлекая иммунные клетки в область воспаления [6]. Также данная популяция моноцитов способна поддерживать воспаление за счет экспрессии противовоспалительных S-100 белков, например, S100A12 и S100A8/9 [8]. $CD14^+$ моноциты, которые не мигрируют из крови, дифференцируются в промежуточные моноциты $CD14^+CD16^+$ [6].

Промежуточные моноциты в основном отвечают за пролиферацию и стимуляцию Т-клеток [8]. Они экспрессируют более высокие уровни поверхностных маркеров, участвующих во взаимодействии антиген-презентирующих клеток (АПК) и Т-клеток [8]. К примеру, данная субпопуляция секретирует в больших количествах IL-1 β и фактор некроза опухоли- α (TNF- α) при стимуляции PAMP [6]. Помимо этого, они повышают производство активных форм кислорода (ROS) [8].

Говоря про субпопуляцию неклассических моноцитов, следует отметить, что они отвечают за непосредственную пролиферацию и стимуляцию $CD4^+$ Т-клеток и продукцию ими IL-4 [8]. Другие их функции включают “патрулирование” эндотелия для распознавания вирусов. Кроме этого, $CD16^+$ моноциты эффективны при антителозависимом фагоцитозе, поскольку экспрессируют Fc-рецептор для распознавания иммуноглобулинов группы G (IgG) [6]. Ранее было показано, что при стимуляции $CD16^+$ моноцитов наблюдается снижение уровня их экспрессии TNF- α , IL-1 β , CCL2, IL-10, IL-8, IL-6 и CCL3 [9, 10]. Однако, следует отметить, что исследования функций субпопуляций моноцитов человека, задокументированные в

литературе, несколько противоречивы, по причине различий в ответе в зависимости от контекста их активации.

Для активации моноцитов должно произойти распознавание ими антигена, которое может быть опосредовано PRR, в частности TLR, находящимися на поверхности моноцитов и осуществляющими взаимодействие с PAMP, возникающими при обнаружении ими чужеродных патогенов, а также с DAMP, возникающими при обнаружении аутологичных поврежденных клеток. В настоящее время известно 11 типов TLR и у каждого из них свой лиганд, например, TLR2 связывает бактериальные и вирусные липопротеины и пептидогликан, а TLR3, -4, -5, -7 и -9 распознают двухцепочечную РНК, липополисахариды, бактериальный флагеллин, имихимод и бактериальную ДНК, соответственно [11]. Помимо TLR в подсемейство PRR входят NOD-подобные рецепторы (NLR), RIG-I-подобные рецепторы (RLR) и лектиновые рецепторы С-типа (CLR) [11]. RLR, например, белок, ассоциированный с дифференцировкой меланомы-5, (MDA5) и NLR рецепторы выступают в роли цитоплазматических сенсоров, запускающих противовирусный и антибактериальный ответы [12]. Основной функцией PRR является активация сигнальных путей цитокиновых генов, вызывающий увеличение уровня экспрессии провоспалительных цитокинов [11]. К примеру за счет PRR запускается сигнальный каскад, включающий фосфорилирование молекул, таких как митоген-активируемая протеинкиназа (MAPK), что приводит к активации факторов транскрипции ядерного фактора-каппа-энхансера легкой цепи активированных В-клеток (NF- κ B) и интерферон-регуляторных транскрипционных факторов (IRF), способствующих транскрипции провоспалительных цитокинов, таких как TNF, IL-6 и IL-1 β , а также интерферонов (IFN) [12], что в свою очередь вызывает активацию клеток врожденного иммунитета [11].

Активация моноцитов, циркулирующих в периферической крови, и последующая их миграция в ткани происходит во время острой инфекции. Для того, чтобы активированные моноциты переместились к очагу воспаления или инфекции, они должны прикрепиться к эндотелию. Данный процесс осуществляется за счет взаимодействия интегринов (CD11a, CD11b, Cd11c и Cd18), экспрессируемых на клеточной мембране и молекул межклеточной адгезии-1, -2 (ICAM-1, ICAM-2), экспрессируемых на поверхности эндотелиальных клеток [10].

Нейтрофилы представляют собой гранулярные лейкоциты. Несмотря на то, что нейтрофилы являются короткоживущими клетками, они играют важную роль в острой защитной воспалительной реакции на инфекцию.

Нейтрофилы являются гетерогенной популяцией по причине того, что во время их созревания наблюдаются значительные изменения их иммуфенотипических характеристик [13, 14]. Исходя из этого к основным

субпопуляциям нейтрофилов относят незрелые, находящиеся в костном мозге, незрелые, находящиеся в периферической крови, зрелые, зрелые активированные и стареющие [14]. Незрелым нейтрофилам характерна экспрессия CD15 и CD11b, и дальнейшее повышение количества CD16 и CD10 по мере их созревания [13]. Для активированных нейтрофилов характерна экспрессия цитокинов и хемокинов, включая TNF- α , интерферон-индуцируемый белок-10 (IP-10), макрофагальный воспалительный белок 1 α (MIP1 α), стимулятор В-лимфоцитов (BLyS), IL-12, IL-8, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и др. [15]. У человека для нейтрофилов характерны суточные изменения в экспрессии CD11b, CD54, CD62L и C-X-C хемокинового рецептора типа 4 (CXCR4) [16]. В частности, стареющим нейтрофилам свойственно уменьшение экспрессии молекулы адгезии CD62L (L-selectin) и увеличение CXCR4, CD11b и CD49d [13, 17].

Помимо вышеперечисленных субпопуляций нейтрофилов, существуют и другие, которые различают экспрессии различных молекулярных маркеров [10]. К таким молекулярным маркерам относятся олфактомедин 4 (OLFM4), экспрессия которого может негативно влиять на эффективность уничтожения бактериальных патогенов; поверхностный гликопротеин CD177 (NB1), для которого характерно высокоаффинное связывание с молекулой адгезии 1 тромбоцитарно-эндотелиальных клеток (PECAM-1/CD31) и способность ассоциироваться с сериновой протеазой PR3, демонстрируя повышенную инфильтрацию тканей; а также CD54, который способствует обратной трансэндотелиальной миграции нейтрофилов из тканей в кровотоки для вовлечения их в системное распространение воспаления [10]. Детали различия в функциях субпопуляций нейтрофилов не до конца изучены, однако можно выделить основные функции нейтрофилов, такие как фагоцитоз, производство ROS, высвобождение липидных медиаторов и воспалительных белков, в частности цитокинов, и апоптоз [18]. Помимо этого, нейтрофилы способны запускать каскад иммунных и воспалительных реакций в организме [18].

Как и моноциты, нейтрофилы активируются после распознавания патогенов, проникших и реплицирующихся в тканях хозяина, к которым относятся формил-пептиды, липопротеины и пептидогликаны, а также при действии воспалительных сигналов, к примеру, хемоаттрактантов и цитокинов, продукция которых индуцируется при повреждении тканей организма чужеродным патогеном [19]. Нейтрофилы экспрессируют большое количество рецепторов для распознавания патогенов и воспалительных медиаторов, в частности TLR и G-белковые сопряженные рецепторы (GPCR) [19]. Нейтрофилы экспрессируют все TLR, кроме TLR3, при связывании которых с лигандами нейтрофилы активируются и начинают продуцировать цитокины и хемокины, стимулирующие прайминг антигены и приводящие к

замедлению апоптоза [22]. К GPCR относятся рецепторы группы формил-пептидов, обнаруживающие бактериальные продукты и повреждение тканей. Данные рецепторы также распознают “классические хемоаттрактанты, например, фрагмент системы комплемента C5a, а также CXCR1, CXCR2 и, в меньшей степени CCR1 и CCR2 [20]. Вышеуказанные рецепторы, связанные с G-белком, вызывают сильную активацию хемотаксической миграции нейтрофилов в область воспаления [20]. Помимо вышеперечисленных рецепторов, нейтрофилы также экспрессируют различные Fc-рецепторы, участвующие, в первую очередь, в распознавании Ig-опсонизированных патогенов и в воспалительных процессах, опосредованных иммунными комплексами [20]. Наибольшую важность представляют низкоаффинные Fc γ -рецепторы нейтрофилов, к которым относятся Fc γ RI (CD64), Fc γ RIIA (CD32) и Fc γ RIIB (CD16). Кроме этого, нейтрофилы экспрессируют высокоаффинные Fc-рецепторы, такие как Fc α R и Fc ϵ R [20].

Процесс активации нейтрофилов включает несколько этапов: адгезию к эндотелиальным клеткам, миграцию в область воспаления (хемотаксис), фагоцитоз, дегрануляцию, образование ROS и продукцию цитокинов [18]. Для того, чтобы произошла адгезия к эндотелиальным клеткам, необходимо, чтобы перед этим произошла стимуляция эндотелия. Daskalopoulos, E. с соавт. показали, что моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), CD54 и IL-1 β , продуцируемые тромбоцитами, стимулируют эндотелиальные клетки и способствуют инфильтрации нейтрофилов и моноцитов через кровеносные сосуды [21]. Нейтрофилы перемещаются вдоль эндотелиальных клеток, благодаря взаимодействию между гликопротеиновым лигандом P-селектина 1 (PSGL-1) на мембране нейтрофилов и P-/E-селектином, экспрессируемым эндотелиальными клетками [19]. Миграция нейтрофилов через эндотелиальный барьер к месту воспаления происходит в результате действия хемокинов, выделяемых инфицированными клетками хозяина и продуктами распада бактерий [18, 19]. При этом, попадая в область воспаления, нейтрофилы тоже начинают продуцировать хемокины, такие как IL-8, гранулоцитарный хемотаксический протеин 2 (GCP-2) и компоненты системы комплемента C5a/C3a, которые участвуют в привлечение других лейкоцитов в очаг воспаления [18, 19].

2. Возрастные изменения фенотипа и функциональной активности моноцитов

Давно известно, что существенные различия в количестве циркулирующих моноцитов у пожилых людей по сравнению с молодыми людьми отсутствуют. Однако, исследователи предположили, что с возрастом изменяется фенотип этих клеток. Ранние исследования показали значительное повышение числа CD16⁺-моноцитов у пожилых людей по сравнению с молодыми. Затем, при помощи транскрипционного

профилирования Nyugen J. с соавт. выдвинул предположение, что моноциты, для которых характерна экспрессия CD16⁺ (неклассические и промежуточные), влияют на процесс старения в результате изменений в поверхностной экспрессии ими различных молекул [22]. Также Nyugen J. с соавт. [22] и Hearps A.C. с соавт. [23] обнаружили увеличение доли моноцитов, обладающих, как промежуточным, так и неклассическим фенотипом. В дальнейшем Merino A. с соавт. [24] и Ong S.M. с соавт. [25] выдвинули предположение, что CD16⁺-моноциты относятся к стареющей популяции моноцитов, с более короткими теломерами, повышенным воспалительным потенциалом и экспрессией микро-РНК – *miR-146a*, ассоциированными со старением организма.

Опубликованные ранее клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о корреляции между нарушением антиген-презентирующей функции и способностью продуцировать воспалительные медиаторы моноцитами с уменьшением или отсутствием экспрессии на мембране моноцитов молекулы антигена лейкоцитов человека изотипа DR (HLA-DR), являющейся основной молекулой комплекса гистосовместимости класса II [26], при этом нарушение антиген-презентирующей функции моноцитов влияет на синапс между врожденным и адаптивным иммунным ответом при инфекционных заболеваниях [27]. Механизм нарушения регуляции уровня экспрессии HLA-DR моноцитами остается неизученным, но есть предположение, что определенную роль в этом могут играть противоспалительные сигналы [26]. В 2020 году Kowalska W. с соавт. в ходе своего исследования получила данные, демонстрирующие, что низкий уровень экспрессии HLA-DR в субпопуляции неклассических моноцитов (CD14^{dim}CD16⁺) ассоциирован с нарушением механизма стимуляции иммунной системы в ответ на воздействие различных антигенов [28]. Кроме этого, снижение уровня экспрессии поверхностной молекулы HLA-DR на моноцитах является диагностическим показателем иммунодепрессии у критически больных пациентов [29, 30].

Существуют данные, что помимо изменения уровня экспрессии HLA-DR, у пожилых людей снижается уровень экспрессии мембран-ассоциированных молекул CD50 и CD62L на моноцитах [23, 31]. CD50 является членом надсемейства Ig кальций-независимых трансмембранных гликопротеинов и представляет собой молекулу адгезии и играет важную роль в формировании адгезии между АПК и Т-лимфоцитами, а также индуцирует ко-стимулирующие сигналы, необходимые для запуска специфического иммунного ответа, поэтому снижение экспрессии данной молекулы связывают с ухудшением презентации антигена у пожилых людей [31]. CD62L является важным рецептором, необходимым для адгезии клеток на эндотелии [10, 23, 31, 32]. Кроме этого, получены данные,

свидетельствующие о том, что у пожилых людей происходит уменьшение субпопуляций моноцитов, на поверхности которых экспрессируются интегрины CD11a, CD11b, CD11c и CD18, взаимодействующие с CD54 и CD102 на эндотелиальных клетках, что также вносит вклад в нарушение миграции моноцитов в очаг воспаления [10, 33].

Возрастные изменения связаны также со значительным снижением экспрессии CD115 и TLR4. Влияние снижения CD115 на функцию моноцитов недостаточно изучено, но есть предположения, что оно может вызвать нарушения дифференцировки от противовоспалительных макрофагов M2, индуцируемой колониестимулирующим фактором макрофагов (M-CSF) в сторону воспалительных макрофагов M1 [23]. Также Hearn A.C. с соавт. впервые показали, что с возрастом повышается уровень экспрессии на моноцитах молекулы CD163, являющейся предиктором многочисленных возраст-ассоциированных заболеваний [23]. Stohlawetz H с соавт. при изучении экспрессии молекул CD54 и CD49d на моноцитах, получили данные о том, что с возрастом происходит повышение экспрессии данных молекул, приводящее к внутреннему дефициту трансэндотелиальной миграции моноцитов у пожилых людей [34]. Также было показано значительное повышение экспрессии CD32 на моноцитах пожилых людей [34]. CD32 является рецептором-II для области Fc (FcγRII) и имеет важное значение в выведении IgG - опсонизированных частиц из кровотока. Stohlawetz H. с соавт. выдвинули предположение, согласно которому повышение уровня экспрессии CD32 на моноцитах пожилых связано со снижением уровня IgG в плазме крови, приводящее к снижению интернализации CD32 [34].

В настоящее время имеется ограниченное количество данных о возрастных изменениях функциональной активности моноцитов. De Maeyer с соавт. получили данные, согласно которым можно предположить, что эффективность ответа субпопуляции промежуточных моноцитов пожилых людей, которые мигрировали в место повреждения ткани, значительно ниже по сравнению с моноцитами молодых людей [6]. De Maeyer с соавт. считают, что данный дефект в ответе моноцитов пожилых людей обусловлен более низкой экспрессией ими Т-клеточного иммуноглобулина муцинового рецептора-4 (TIM-4), распознающего апоптотические клетки, приводящее к неспособности их фагоцитировать, что, в свою очередь, приводит к устойчивому развитию воспаления в месте повреждения и более длительному заживлению тканей [6]. Кроме этого, у моноцитов пожилых людей наблюдается нарушение секреции провоспалительных цитокинов в ответ на лиганды TLR1/2 [22, 23]. Следует также отметить, что имеющиеся данные о возрастных изменениях функциональной активности моноцитов

противоречивы, предполагается, что это связано с различиями в экспериментальных подходах.

3. Возрастные изменения фенотипа и функциональной активности нейтрофилов

В пожилом возрасте наблюдается нарушение многих функций нейтрофилов, таких как синтез промежуточных продуктов активных форм кислорода и фагоцитарная активность [31, 34]. De Martinis M. с соавт. изучили также экспрессию молекул клеточной адгезии CD50 и CD62L на поверхности нейтрофилов у пожилых людей [31]. Ими было установлено, что на поверхности моноцитов и нейтрофилов происходит снижение уровня экспрессии данных молекул [31]. Сниженная экспрессия CD50 на нейтрофилах может определять состояние гиперактивации, способствующее поддержанию возрастного воспаления у пожилых людей [31]. Помимо этого, изменения в уровне экспрессии CD62L на поверхности нейтрофилов у пожилых людей приводят к нарушению клеточной адгезии, являющейся первой линией ответа на острые воспалительные стимулы, предполагают, что данное явление может способствовать повышенной восприимчивости пожилых людей к острым инфекциям [31]. Кроме этого, для пожилых людей характерен пониженный уровень экспрессии молекулы CD16, что происходит уже во время созревания клеток в костном мозге, способствующее снижению фагоцитоза [31, 35].

Verschoor C. P. с соавт. продемонстрировали, что у пожилых людей нейтрофилы периферической крови обладают повышенным уровнем поверхностной экспрессии CD11b и HLA-DR [36]. Известно, что экспрессия HLA-DR нейтрофилами стимулируется гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF) и IFN- γ [37], а повышение уровня поверхностной экспрессии HLA-DR нейтрофилами характерно также для пациентов с системными воспалительными заболеваниями [38]. Следует отметить, что вышеуказанный маркер CD11b играет важную роль во врожденном иммунном ответе. Одной из ее основных функций является участие в фагоцитозе, адгезии иммунных клеток к эндотелию и миграции через стенки кровеносных сосудов [35, 36]. Помимо этого, было показано, что CD11b связывает бактериальные липополисахариды и положительно регулирует сигнальные пути, индуцированные TLR4, а экспрессия на нейтрофилах способствует фагоцитозу и образованию ROS [36]. Nogueira-Neto J. с соавт. показали, что у пожилых людей наблюдается значительное увеличение экспрессии CD11b по сравнению с молодыми донорами, исходя из этого предположили, что повышенная экспрессия CD11b связана с системными хроническими воспалительными состояниями, характерными для пожилых людей [36, 39].

Недавно опубликованные исследования показали, что функции, опосредованные рецепторами нейтрофилов, таких как N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин рецептор (fMLP), Fc, TLRs и C3b, с возрастом меняются, и было установлено, что причиной этих функциональных изменений являются изменения в их сигнальных путях [40, 41]. Было показано, что эти изменения в сигналах внутриклеточных путей является причиной возрастного ухудшения функциональной активности нейтрофилов [40]. Помимо этого, нарушение в передаче сигналов от TLR сигнальными путями нейтрофилов также является причиной большей восприимчивости к инфекциям в пожилом возрасте [41].

Обобщая вышесказанное, в литературе накоплено достаточно результатов, доказывающих, что функциональная активность моноцитов и нейтрофилов нарушается при старении. Учитывая то, что возраст является независимым фактором риска развития хронических воспалительных заболеваний, а также обуславливает большую восприимчивость к инфекционным заболеваниям и развитием их тяжелых форм [31, 42], нарушения активности моноцитов и нейтрофилов могут вносить в это свой вклад.

4. Роль возрастных изменений фенотипа и функциональной активности моноцитов в развитии респираторных инфекций

Пожилые люди входят в группу риска усугубления хронических заболеваний и развития осложнений при респираторных инфекционных заболеваниях. De Maeuer R. с соавт. описал нарушение в первичном и вторичном пути передачи сигнала RIG-I в моноцитах при старении, в результате уменьшения содержания адаптерного белка фактора 3, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухолей (TRAF3) и IRF8, результатом которого является снижение выработки IFN I типа, приводящее к высокой восприимчивости пожилых людей к респираторным инфекциям [6]. Кроме того, Saare M. с соавт. обнаружили, что возрастные изменения также затрагивают цитокиновый профиль моноцитов после стимуляции лигандами TLR. В частности, при исследовании моноцитов ими было показано, что у пожилых людей вырабатывается более слабый ответ IFN- β и IL-1 β при респираторных инфекциях, включая вирус гриппа А [43].

Известно, что у пожилых людей с осложнениями после гриппа отмечается значительно более высокий процент летальных исходов по сравнению с молодыми людьми [6, 44]. Одним из примеров серьезного осложнения при вирусной инфекции гриппа является грипп-ассоциированная энцефалопатия. Hasegawa S. с соавт. показал, что у пациентов с грипп-ассоциированной энцефалопатией и плохим прогнозом уровень экспрессии молекулы растворимого CD163 в сыворотке крови был значительно выше по сравнению с пациентами без осложнений. Кроме этого, Hearps A.C. с соавт.

продемонстрировал увеличение экспрессии CD163 на моноцитах у пожилых людей в сравнении с молодыми [44].

Было показано, что во время респираторной-синцитиальной вирусной инфекции (RSV) наблюдается увеличение доли субпопуляции CD14⁺CD16⁺ моноцитов в периферической крови, в то время как субпопуляции CD14⁺CD16⁻ и CD14^{dim}CD16⁺ моноцитов уменьшаются [45]. Kimpen J. описал данные, полученные в ходе исследований моноцитов человека, на которые воздействовал RSV. Обобщенным выводом данных исследований было заключение о том, что RSV обладает возможностью вызвать активацию моноцитов, в результате которой происходит подавление иммунитета из-за уменьшения уровня экспрессии молекулы CD54 и ее лиганда, функционально-ассоциированного антигена лимфоцитов 1 (LFA-1) и нарушениями в ответе IFN- γ [46]. Помимо этого, Ahoit I. с соавт. обнаружил, что во время инфекции RSV происходит снижение уровня экспрессии HLA-DR, коррелирующее со степенью тяжести заболевания и длительностью госпитализации [26, 45].

Как уже отмечалось выше, уровень экспрессии HLA-DR при старении снижен на всех субпопуляциях моноцитов. Уменьшение доли CD14⁺HLA-DR⁺ и CD14⁺HLA-DR^{high} ассоциировано с тяжелой формой синдрома, приобретенной иммуносупрессии с высоким риском развития вторичных инфекций, поскольку снижение поверхностной экспрессии моноцитарной HLA-DR ухудшает активацию Т-клеток из-за нарушения антиген-презентирующей функции моноцитов [26]. Помимо всего перечисленного, снижение экспрессии HLA-DR на моноцитах ассоциировано с развитием тяжелой формы и летальности при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызываемой вирусом SARS-Cov-2 [47, 48, 49, 50]. Полученные в ходе клинических исследований данные в совокупности подтверждают предположение о том, что презентация антигенов играет важную роль при COVID-19 и ее потенциальном влиянии на вторичные инфекции и выживаемость у пациентов [49, 51].

Таким образом, основываясь на имеющихся в литературе данных, можно предположить, что пожилые люди больше подвержены риску развития тяжелых форм респираторных инфекций, развитию на их фоне вторичных, нозокомиальных инфекций и т.д. по сравнению с молодыми людьми по причине ухудшения антиген-презентирующей функции моноцитов и снижения продукции ими провоспалительных медиаторов.

5. Роль возрастных изменений фенотипа и функциональной активности нейтрофилов в развитии респираторных инфекций

Популяция нейтрофилов является преобладающей среди клеток врожденного иммунитета, которые мигрируют в дыхательные пути при вирусных инфекциях. Наиболее хорошо изучены эффекторные механизмы

нейтрофилов, способствующие защите организма, и роль нейтрофилов в защите от бактериальных и грибковых инфекций [52]. При этом роль нейтрофилов в защите организма от вирусов, реплицирующихся внутриклеточно, мало изучена. До сих пор неясно, какую роль играют нейтрофилы в борьбе с вирусами, обеспечивают ли они защиту от внутриклеточного патогена и какими иммунологическими механизмами это обусловлено [52]. Кроме этого, активность нейтрофилов при респираторных инфекциях у пожилых людей практически не изучена. Однако известно, что возраст ассоциирован со снижением точности миграции, фагоцитоза и высвобождением внеклеточных ловушек нейтрофилов умирающими клетками (NETosis) [52]. Данные изменения приводят к снижению эффективности очистки организма от патогенов и увеличению повреждений тканей из-за чрезмерной протеазной активности у пожилых людей [52].

Ранее было показано, что у пожилых людей при остром воспалении, развивающемся в результате ответа на вирусные инфекции, уровень экспрессии нейтрофилами у пожилых людей молекулы адгезии CD62L значительно снижен, что ассоциировано со снижением привлечения T-клеток через градиент хемокинов CXCL11 в область инфицирования [53]. Кроме этого, было показано, что у пожилых людей, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), также наблюдается снижение поверхностной экспрессии молекул CD11a, CD11b, CD62L и CD162 на нейтрофилах [54]. Поскольку данные молекулы относятся к молекулам клеточной адгезии, то снижение уровня их экспрессии на нейтрофилах приводит к нарушению внутриклеточной адгезии нейтрофилов к эндотелию, что ассоциировано с уменьшением инфильтрации этих клеток в область воспаления, и большим процентом заболеваемости различными респираторными инфекциями среди пожилых людей, развитием на их фоне вторичных инфекций и т. д. [31].

Поверхностная экспрессия HLA-DR на нейтрофилах имеет важное значение для развития воспалительных реакций и клиренса патогенов при заболеваниях, патогенез которых ассоциирован с участием суперантигенов [55]. При этом наибольшая инфильтрация CD16⁺HLA-DR⁺-нейтрофилов будет наблюдаться в наиболее воспаленных участках [56]. Существующие данные предполагают, что у пожилых людей вероятность большей восприимчивости к респираторным инфекциям, а также развитие осложнений и хронических воспалений, ассоциированных с участием суперантигенов, выше по сравнению с молодыми людьми, поскольку между уровнем экспрессии HLA-DR на нейтрофилах и эффективностью ответа T-лимфоцитов существует позитивная корреляция [56].

Fjaertoft, G. с соавт. изучали уровень поверхностной экспрессии молекулы CD64 на нейтрофилах при гриппе А и осложнениях, вызванных

данной инфекцией [57]. Авторами было установлено, что доля нейтрофилов, экспрессирующих CD64 повышена при гриппе А, как отягощенном развитием вторичных инфекций, так и без развития осложнений [57]. Поскольку молекула CD64 относится к Fc-рецепторам и является высокочувствительным маркером активации нейтрофилов при инфекционных заболеваниях, можно предположить, что у пожилых людей при уменьшении уровня экспрессии данной молекулы наблюдаются нарушения в активации нейтрофилов и быстром ответе на инфекции, приводящие к большому риску вторичного инфицирования и летальным исходам.

Следует отметить, что повышенная экспрессия NLR на нейтрофилах, являющихся маркером острой инфекции и системного воспаления, говорит об усилении воспалительной реакции у пациентов с COVID-19, а также коррелирует с плохим прогнозом и развитием тяжелой формы COVID-19 [53].

Кроме того, при обострении ХОБЛ происходит увеличение продукции нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) у людей с острой дыхательной недостаточностью, у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и при тяжелой форме гриппа А, что приводит к росту повреждений легочных эндотелиальных и эпителиальных клеток, и, в конечном итоге, развитию пневмонии [53].

Заключение. Описаны данные о фенотипических и функциональных изменениях моноцитов и нейтрофилов, ассоциированных со старением, и показан детальный анализ роли этих изменений при отягощенном возрастном течении респираторных инфекционных заболеваний у пожилых людей. Возрастные изменения фенотипов и функций моноцитов и нейтрофилов являются одной из характеристик иммуностарения, они также ассоциированы с высокой восприимчивостью к респираторным инфекциям, высоким риском развития вторичных инфекций и большей вероятностью летальных исходов. Обобщены литературные данные, указывающие на то, что моноцитам и нейтрофилам пожилых людей свойственен слабый иммунный ответ на различные патогены, поскольку у них наблюдаются нарушения во внутриклеточной адгезии к эндотелию из-за уменьшения уровня экспрессии молекул интегринов и клеточной адгезии. Помимо возрастных изменений иммуностарение ассоциировано также с нарушениями функций в сигнальных путях моноцитов и нейтрофилов, приводящих к замедленной активации иммунных клеток, устойчивому воспалению в месте повреждения ткани, снижению эффективности иммунного ответа и неспособностью нормально осуществлять клиренс патогенов.

Однако полной картины влияния возрастных изменений популяций моноцитов и нейтрофилов все еще нет, поскольку опубликованные на

сегодняшний день данные описывают не все функциональные и фенотипические изменения данных клеток. Кроме этого, все еще остается неясным механизм снижения активности моноцитов и нейтрофилов, ассоциированный с отягощенным возрастом течением респираторных инфекционных заболеваний. Дальнейшее изучение возрастных изменений звеньев врожденного иммунитета позволит выявить все молекулы, принимающие участие в иммуностарении, и даст возможность разработать новые подходы лечения респираторных инфекций у пожилых людей для предупреждения развития вторичных инфекций и снижения процента летальных исходов.

Конфликт интересов

Не заявлен.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование

Работа выполнена в рамках гранта AP09259390 «Изучение влияния антигенов коронавируса SARS-Cov-2 на противовоспалительную активность нейтрофилов, макрофагов и Т-регуляторных клеток» Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ventura M.T., Casciaro M., Gangemi S., Buquicchio R. Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation // *Clinical and Molecular Allergy*. – 2017. – V 15(21). – С. 1-8.
2. Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Polymorbidity, ageing of immune system and low-grade systemic inflammation: a challenge for modern medicine // *Medical Immunology (Russia)*. – 2020. – V 22(4). – С. 609-624.
3. Sansoni P., Vescovini R., Fagnoni F., Biasini C., Zanni F., Zanlari L., Passeri, M. The immune system in extreme longevity // *Experimental Gerontology*. – 2008. – V 43(2). – С. 61-65.
4. Fulop T., Larbi A., Dupuis G., Frost E. H., Cohen A. A., Witkowski J. M., Franceschi C. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes? // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – V 8. – С. 1960.
5. Albright J.M., Dunn R.C., Shults J.A., Boe D.M., Afshar M., Kovacs E.J. Advanced age alters monocyte and macrophage responses // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2016. – V 25(15). – С. 805–815.
6. De Maeyer R.P.H., Chambers E.S. The impact of ageing on monocytes and macrophages // *Immunology Letters*. – 2021. – V 230. – С. 1-10.
7. Heimbeck I., Hofer T.P., Eder C., Wright A.K., Frankenberger M., Marei A., Boghdadi G., Scherberich J., Ziegler-Heitbrock L. Standardized single-platform assay for human

- monocyte subpopulations: lower CD14⁺CD16⁺⁺ monocytes in females // *Cytometry A*. – 2010. – V 77(9). – С. 823-30.
8. Ozanska A., Szymczak D., Rybka J. Pattern of human monocyte subpopulations in health and disease // *Scandinavian Journal of Immunology*. – 2020. – V 92(1). – С. 1-13.
 9. Cros J., Cagnard N., Woollard K., Patey N., Zhang S.-Y., Senechal B. Geissmann F. . Human CD14^{dim} monocytes patrol and sense nucleic acids and viruses via TLR7 and TLR8 receptors // *Immunity*. – 2010. – V 33(3). – С. 375–386.
 10. Benjamin J.T., Torres B.A., Maheshwari A. Neonatal leukocyte physiology and disorders // *Avery's Diseases of the Newborn*. – 2018. – №83. – С. 1187-1197.e4.
 11. Farina C., Theil D, Semlinger B., Hohlfeld R., Meinel E. Distinct responses of monocytes to Toll-like receptor ligands and inflammatory cytokines // *International immunology* – 2004. – V 16(6). – С. 799-809.
 12. Barut G.T., Lischer H.E.L., Bruggmann R., Summerfield A., Talker S.C. Transcriptomic profiling of bovine blood dendritic cells and monocytes following TLR stimulation // *European journal of immunology*. – 2020. – V 50(11). – С. 1691-1711.
 13. Богданова В.Д., Андрюков Б.Г., Ляпун И.Н., Бынина М.П. Фенотипические субпопуляции нейтрофилов: новые диагностические и иммуномодулирующие стратегии // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. – 2019. – V 77(1). – С. 5-10.
Bogdanova V.D., Andryukov B.G., Lyapun I.N., By'nina M.P. Fenotipicheskie subpopulyacii nejtrofilov: novy'e diagnosticheskie i immunomoduliruyushhie strategii // *Zdorov'e. Medicinskaya e'kologiya. Nauka*. – 2019. – V 77(1). – S. 5-10.
 14. Поташнев М.П., Гущина Л.М., Мороз Л.А. Фенотипическая и функциональная гетерогенность субпопуляций нейтрофилов в норме и при патологии // *Иммунология*. – 2019. – № 40(5). – С. 84-96.
Potapnev M.P., Gushhina L.M., Moroz L.A. Fenotipicheskaya i funkcional'naya geterogennost' subpopulyacij nejtrofilov v norme i pri patologii // *Immunologiya*. – 2019. – № 40(5). – S. 84-96.
 15. Fortin C.F., McDonald P.P., Lesur O., Fülöp T. Aging and neutrophils: there is still much to do // *Rejuvenation Research*. – 2008. – V 11(5). – С. 873–882.
 16. Ai Z., Udalova I.A. Transcriptional regulation of neutrophil differentiation and function during inflammation // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2020. – V 107(3). – С. 419-430.
 17. Adrover J.M., Nicolás-Ávila J.A., Hidalgo A. Aging: a temporal dimension for neutrophils // *Trends in Immunology*. – 2016. – V 37(5). – С. 334–345.
 18. Curi R., Levada-Pires A.C., da Silva E. Borges, Poma S. de Oliveir, Zambonato R.F., Domenecha P., Mendes de Almeida M., Grittea R.B., Souza-Siqueiraa T., Gorjãoa R., Newsholmeb P., Pithon-Curi T.C. The critical role of cell metabolism for essential neutrophil functions // *Cell Physiol Biochem*. – 2020. – V 54(4). – С. 629-647.
 19. Teng T.-S., Ji A., Ji X.-Y., Li Y.-Z. Neutrophils and immunity: from bactericidal action to being conquered // *Journal of Immunology Research*. – 2017. – V 9671604. – С. 1-14.
 20. Futosi K., Fodor S., Mócsai A. Neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways // *International Immunopharmacology*. – 2013. – V 17(3). – С. 638–650.
 21. Daskalopoulos E.P., Hermans K.C.M., van Delft L., Altara R., Blankesteyn W.M. The role of inflammation in myocardial infarction // *Inflammation in Heart Failure*. – 2015. – V 3. – С. 39–65.

22. Nyugen J., Agrawal S., Gollapudi S., Gupta S. Impaired functions of peripheral blood monocyte subpopulations in aged humans // *J. Clin. Immunol.* – 2010. – V 30(6). – C. 806–813.
23. Hearps A.C., Martin G.E., Angelovich T.A., Cheng W.J., Maisa A., Landay A.L., Crowe S. M. Aging is associated with chronic innate immune activation and dysregulation of monocyte phenotype and function // *Aging Cell.* – 2012. – V 11(5). – C. 867-75.
24. Merino A., Buendia P., Martin-Malo A., Aljama P., Ramirez R., Carracedo J. Senescent CD14+CD16+ monocytes exhibit proinflammatory and proatherosclerotic activity // *Journal of immunology.* – 2011. – V 186(3). – C. 1809-15.
25. Ong S.M., Hadadi E., Dang T.M., Yeap W.H., Tan C.T., Ng T.P., Larbi A., Wong S.-C. The pro-inflammatory phenotype of the human non-classical monocyte subset is attributed to senescence // *Cell Death Dis.* – 2018. – V 9(3). – C. 266.
26. Döcke W.D., Höflich C., Davis K.A., Röttgers C., Meisel C., Kiefer P., Weber S.U., et al. Monitoring temporary immunodepression by flow cytometric measurement of monocytic HLA-DR expression: a multicenter study // *Clinical Chemistry.* – 2005. – V 51(12). – C. 2341-7.
27. Dickel S., Grimm C., Amschler K., Schnitzler S.U., Schanz J., Moerer O., Payen D., Tampe B., Winkler M.S. Case report: interferon- γ restores monocytic human leukocyte antigen receptor (mHLA-DR) in severe COVID-19 with acquired immunosuppression syndrome // *Front Immunol.* – 2021. – V 7(12). – C. 645124.
28. Kowalska W. Expression of CD163 and HLA-DR molecules on the monocytes in chronic lymphocytic leukemia patients // *Folia Histochem Cytobiol.* – 2020. – V 58(1). – C. 17-24.
29. Döcke W.D., Randow F., Syrbe U., Krausch D., Asadullah K., Reinke P., Kox, W. Monocyte deactivation in septic patients. Restoration by IFN-gamma treatment. // *Nat. Med.* – 1997. – V 3(6). – C. 678–681.
30. Venet F., Tissot S., Debard A.-L., Faudot C., Crampé C., Pachot A., Monneret G. Decreased monocyte human leukocyte antigen-DR expression after severe burn injury. Correlation with severity and secondary septic shock // *Crit. Care Med.* – 2007. – V 35(8). – C. 1910–7.
31. De Martinis M., Modesti M., Ginaldi L. Phenotypic and functional changes of circulating monocytes and polymorphonuclear leukocytes from elderly persons // *Immunology and Cell Biology.* – 2004. – V 82(4). – C. 415–420.
32. Arbonés M.L., Ord D.C., Ley K., Ratech H., Maynard-Curry C., Otten G., Teddert T.F. Lymphocyte homing and leukocyte rolling and migration are impaired in 1-selectin (CD62L) deficient mice // *Immunity.* – 1994. – V 1(4). – C. 247-60.
33. Chiricolo M., Morini M.C., Mancini R., Beltrandi E., Belletti D., Conte R. Cell adhesion molecules CD11a and CD18 in blood monocytes in old age and the consequences for immunological dysfunction // *Gerontology.* – V 1995. – № 41(4). – C. 227-34.
34. Stohlawetz H., Koller H., Resch S., Pietschmann. Immunophenotypic characteristics of monocytes in elderly subjects // *Scandinavian Journal of Immunology.* – 1998. – № 48(3). – C. 324–326.
35. Lopes A.B., Lopes L.B., da Silveira Antunes R.N., Fukasawa J.T., de Aguiar Cavaretto D., Calamita Z. Effects of immunosenescence on the lower expression of surface molecules in neutrophils and lymphocytes // *Current Aging Science.* – 2018. – V 11(2). – C. 118-125.
36. Verschoor C.P., Loukov D., Naidoo A., Puchta A., Johnstone J., Millar J., Bowdish D.M.E. Circulating TNF and mitochondrial DNA are major determinants of neutrophil phenotype in the advanced-age, frail elderly // *Molecular Immunology.* – 2015. – V 65(1). – C. 148–156.

37. Carulli G., Papineschi F., Benedetti E., Vanacore R., Azzarà A., Petrini M. Phenotypic changes in neutrophils after rhG-CSF administration in nonHodgkin's lymphoma patients undergoing PBSC transplantation or conventional chemotherapy // *Haematologica*. – 1999. – V 84(3). – C. 281-3.
38. Iking-Konert C., Vogt S., Radsak M., Wagner C., Hänsch G.M., Andrassy K. Polymorphonuclear neutrophils in Wegener's granulomatosis acquire characteristics of antigen presenting cells // *Kidney Int*. – 2000. – V 160(6). – C. 2247–62.
39. Nogueira-Neto J., Cardoso A.S.C., Monteiro H.P., Fonseca F.L.A., Ramos L.R., Junqueira V.B.C., Simon K.A. Basal neutrophil function in human aging: Implications in endothelial cell adhesion // *Cell Biology International*. – 2016. – V 40(7). – C. 796–802.
40. Solana R., Tarazona R., Gayoso I., Lesur O., Dupuis G., Fulop T. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans // *Seminars in Immunology*. – 2012. – V 24(5). – C. 331–341.
41. Shaw A.C., Panda A., Joshi S.R., Qian F., Allore H.G., Montgomery R.R. Dysregulation of human Toll-like receptor function in aging // *Ageing Research Reviews*. – 2011. – V 10(3). – C. 346-53.
42. Wessels I., Jansen J., Rink L., Uciechowski P. Immunosenescence of polymorphonuclear neutrophils // *The Scientific World Journal*. – 2010. – V 10. – C. 145-60.
43. Saare M., Tserel L., Haljasmägi L., Taalberg E., Peet N., Eimre M., Peterson P. Monocytes present age-related changes in phospholipid concentration and decreased energy metabolism // *Aging Cell*. – 2020. – V 19(4). – e13127.
44. Hasegawa S., Matsushige T., Inoue H., Takahara M., Kajimoto M., Momonaka H., Ichiyama T. Serum soluble CD163 levels in patients with influenza-associated encephalopathy // *Brain and Development*. – 2013. – V 35(7). – C. 626–629.
45. Ahout I.M.L., Jans J., Haroutiounian L., Simonetti E.R., van der Gaast-de Jongh C., Diavtopoulos D.A., Ferwerda G. Reduced expression of HLA-DR on monocytes during severe respiratory syncytial virus infections // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2016. – V 35(3). – C. e89–e96.
46. Knoll R., Schultze J.L., Schulte-Schrepping J. Monocytes and macrophages in COVID-19 // *Front Immunol*. – 2021. – № 21(12). – 720109.
47. Silvin A., Chapuis N., Dunsmore G., Goubet A.G., Dubuisson A., Derosa L., et al. Elevated calprotectin and abnormal myeloid cell subsets discriminate severe from mild COVID-19 // *Cell*. – 2020. – V 182(6). – C. 1401-1418.e18.
48. Spinetti T., Hirzel C., Fux M., Walti L.N., Schober P., Stueber F., et al. Reduced monocytic human leukocyte antigen-DR expression indicates immunosuppression in critically ill COVID-19 patients // *Anesth Analg*. – 2020. – V 131(4). – C. 993-999.
49. Wang F., Hou H., Yao Y., Wu S., Huang M., Ran X., et al. Systemically comparing host immunity between survived and deceased COVID-19 patients // *Cell Mol Immunol*. – 2020. – V 17(8). – C. 875-877.
50. Payen D., Cravat M., Maadadi H., Didelot C., Prosic L., Dupuis C., et al. A longitudinal study of immune cells in severe COVID-19 patients // *Front Immunol*. – 2020. – V 23(11). – 580250.
51. Kimpen J.L.L. (2001). Respiratory syncytial virus and asthma. The role of monocytes // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2001. – V 163(3). – C. 7–9.
52. Sapey E., Patel J.M., Greenwood, H.L., Walton G.M., Hazeldine J., Sadhra C., Thickett D.R. Pulmonary infections in the elderly lead to impaired neutrophil targeting, which is improved

- by simvastatin // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2017. – V 196(10). – С. 1325–1336.
53. Borges L., Pithon-Curi T.C., Curi R., Hatanaka E. COVID-19 and neutrophils: the relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps // Mediators of Inflammation. – 2020. – V 8829674. – P.1-7.
54. Mallia P., Message S. D., Contoli M., Gray K.K., Telcian A., Laza-Stanca V., Johnston S.L. Neutrophil adhesion molecules in experimental rhinovirus infection in COPD // Respiratory Research. – 2013. – V 14(1). – С. 72.
55. Reinisch W., Lichtenberger C., Steger G., Tillinger W., Scheiner O., Gangl A., Maurer D., Willheim M. Donor dependent, interferon- γ induced HLA-DR expression on human neutrophils in vivo // Clinical and Experimental Immunology. – 2003. – V 133(3-2). – 476-484.
56. Bisson-Boutelliez C., Miller N., Demarch D., Bene M.C. CD9 and HLA-DR expression by crevicular epithelial cells and polymorphonuclear neutrophils in periodontal disease // Journal of Clinical Periodontology. – 2001. – V 28(7). – С. 650–656.
57. Fjaertoft G., Pauksen K., Håkansson L., Xu S., Venge P. Cell surface expression of Fc γ RI (CD64) on neutrophils and monocytes in patients with influenza A, with and without complications // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. – 2005. – V 37(11-12). – С.882–889.

Поступил в редакцию 10.06.2022.

Поступил на редактирование 24.06.2022.

Сведения об авторах

Лушова Анжелика Витальевна – лаборант лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Казахстан, магистрант кафедры молекулярной биологии и генетики, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3816-8370>

Кан София Александровна – магистр, лаборант лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Казахстан, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1876-6878>







Абдолла Нуршат – PhD, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Казахстан, Научный центр биомедицины, Алматы, Казахстан ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4769-7824>

Тлеулиева Райхан Тлеулиевна – кандидат биологических наук, и.о. заведующей лабораторией молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Казахстан

Кали Айкын – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Казахстан, Научный центр биомедицины, Алматы, Казахстан ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5129-1165>

Перфильева Юлия Викторовна – ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Казахстан, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6803-0773>

Остапчук Екатерина Олеговна – ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Казахстан, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3771-423X> - Автор для корреспонденции

А.В. ЛУШОВА ^{1,2}, С.А. КАН ¹, Н. АБДОЛЛА ¹, Р.Т. ТЛЕУЛИЕВА¹, А. КАЛИ ¹, Ю.В. ПЕРФИЛЬЕВА ¹, Е.О. ОСТАПЧУК ¹

¹М.А.Айтхожин атындағы молекулярлық биология және биохимия институты, Алматы қ.

²«Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КЕАҚ, Алматы қ.

ЕГДЕ ЖАСТА КЕЗДЕСЕТІН РЕСПИРАТОРЛЫҚ ЖҰҚПАЛЫ АУРУЛАРДАҒЫ МОНОЦИТТЕР МЕН НЕЙТРОФИЛДЕРДІҢ БЕЛСЕНДІЛІГІ

Түйін. Жалпы халық құрамындағы егде жастағы адамдардың үлес салмағының артуы дерлік барлық елдерде байқалады, ал қартаю – жаһандық құбылыс. Қартаю инфекциялық және онкологиялық аурулардың жоғарылауымен, сондай-ақ вакцинация тиімділігінің төмендеуімен байланысты. Жас ұлғайған сайын байқалатын аурушандықтың артуы иммундық жүйенің жұмысындағы бұзылулармен және иммундық қартаю деп аталатын адаптивті иммундық жауап белсенділігінің төмендеуімен байланысты деп саналады. Алайда, иммунитеттің барлық аспектілері жасына қарай төмендемейді, қартаю сонымен қатар инфламэйджинг ("inflammaging") деп аталатын инфекциялық және инфекциялық емес сипаттағы жүйелі шежірелік тәрбиемен байланысты, ол ең алдымен қоздырғыштың инфильтрациясынан немесе тіндердің зақымдануынан кейін білім беруді шешу үшін қажет жасушалық тазарту механизмдерінің бұзылуымен байланысты және нәтижесінде, кеуде қуысының иммунологиялық реакциясын хроникалық белсендіру. Сонымен қатар, бұл арандатушылық медиаторлар деңгейінің жоғарылауында және фагоцитоздың бұзылуында көрінетін моноциттер мен нейтрофилдердің жасқа байланысты дисфункциялары, олар инфламажинде негізгі рөлдердің бірін атқарады. Бұл шолудың мақсаты - қартаю кезіндегі моноциттер мен нейтрофилдердің фенотипі мен функционалдық белсенділігінің өзгеруі туралы қазіргі уақытта қолда бар мәліметтерді жинақтау және олардың егде жастағы адамдарда жұқпалы аурулардың дамуындағы рөлін талқылау.

Түйінді сөздер: моноциттер, нейтрофилдер, иммундық жүйенің жасқа байланысты өзгерістері, иммундық қартаю, инфламэйджинг, респираторлық жұқпалы аурулар, фенотиптік маркерлер, туа біткен иммундық жауап.

A.V. LUSHOVA^{1,2}, S.A. KAN ¹, N. ABDOLLA ¹, R.T. TLEULIEVA¹, A. KALI ¹,
Y.V. PERFIlyEVA ¹, E.O. OSTAPCHU ¹ K¹

¹M.A. Aitkhozhin's Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Almaty

²JSC «Al-Farabi Kazakh National University», Almaty

MONOCYTE AND NEUTROPHIL ACTIVITY IN RESPIRATORY INFECTIOUS DISEASES IN ELDERLY





Abstract. The elderly increasing proportion in the general population is observed in almost all over the world. Aging is associated with an increased incidence of infectious diseases and cancers, as well as a decreased effectiveness of vaccinations. It is considered that increased morbidity observed with age is caused by immune system disfunction, called immunosenescence, and is associated with a decreased activity of adaptive immune response. However, not all aspects of immunity decline with age; aging is also associated with systemic chronic inflammation of both infectious and non-infectious nature, called "inflammaging," which is primarily associated with impaired cellular clearance mechanisms, which are necessary to resolve inflammation after pathogen infiltration or tissue damage, and, consequently, with chronic activation of the innate immune response. At the same time age-related dysfunction of monocytes and neutrophils manifested by increased levels of proinflammatory mediators and impaired phagocytosis plays one of the major role in the inflammatory response.

The purpose of this review is to summarize available data of phenotype and functional activity of monocytes and neutrophils changes during aging and discuss their role in the development of infectious diseases in elderly people.

Keywords: monocytes, neutrophils, age-related changes of immune system, immunosenescence, inflammaging, respiratory infectious diseases, phenotypic markers, innate immune response.

УДК: 616.8-089

DOI 10.53065/kaznmu.2022.96.10.006

Ч. С. НУРИМАНОВ , Е. Т. МАХАМБЕТОВ , Д. К. ЖАКСЫБАЕВ ,
С. А. УТЕУОВА .

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Нур-Султан

ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ КАВЕРНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ

Аннотация. Проведен ретроспективный анализ хирургического лечения 42 случаев кавернозных мальформаций, ассоциированных с эпилепсией. Впервые в Казахстане на основании статистических данных показано положительное влияние хирургического лечения кавернозных мальформаций на динамику судорожного синдрома. Оценка проводилась на основании шкалы Энгеля исходов хирургического лечения эпилепсии (Engel Outcome Scale), а также шкалы ILAE, предложенной международной лигой по борьбе с эпилепсией (ILAE Outcome Scale). Для анализа данных исхода лечения использовались статистические формулы χ^2 МакНемера, критерий Краскела — Уоллиса. Выявлено, что наилучшего результата удалось добиться при расположении кавернозных мальформаций в лобных долях, локализация же образования в височных долях явилась наименее благоприятной. Полного купирования судорог удалось добиться у 14 человек (33,3%). Также получены данные о том, что длительность судорог в анамнезе не влияет на исход лечения.

Ключевые слова: кавернозная ангиома, кавернозная мальформация, судороги, эпилепсия.

Введение. Кавернозная ангиома (КА), именуемая также кавернозная мальформация, или кавернома, представляет собой распространенную нейроваскулярную патологию. По литературным данным ее распространенность составляет около 10-15% от всех сосудистых мальформаций головного мозга. При этом встречаемость в популяции составляет 0,16-0,9% [1,2, 3]. В последние годы важное значение уделяется генетическим факторам развития кавернозных ангиом. Учеными выявлена связь между мутацией генов CCM1/KRIT1, CCM2/Malcavernin, и CCM3/PDCD10 и развитием кавернозной мальформации [4, 5]. Кавернозные ангиомы, как правило располагаются супратенториально. Поражения же ствола головного мозга составляют 8–22% от всех случаев [6]. Гистологически кавернозная мальформация представляет собой близко расположенные расширенные сосудистые каналы без вовлечения паренхимы головного мозга. Сосудистая стенка представлена эндотелием, могут встречаться включения кальцификатов. Отличительной особенностью является периферическое окаймление глиозной тканью с отложением гемосидерина и включением макрофагов. На МРТ это проявляется зоной гипоинтенсивного характера, окружающей образование (Рис. 1).

Макроскопически каверномы как правило имеют буро-желтую окраску. Просвет каверном окклюзирован, и, как правило, они не выявляются ангиографически, но могут присутствовать мелкие дренирующие сосуды. Поскольку образование считается высокоэпилептогенным, проведен ряд исследований риск-факторов, таких как вовлечение или удаленность от коры головного мозга, супра- или инфротенториального расположения, локализация с вовлечением мезиотемпоральной коры или неокортекса височной доли. Таким образом, выявлено, что супратенториальное расположение, вовлечение коры головного мозга, особенно мезотемпоральной коры височной доли, имеет более высокий риск структурной эпилепсии. Большая часть МРТ-исследований, где диагностировались каверномы (48%), выполнялись по другим причинам, не связанными с припадками, но эпилептические приступы являются вторыми по частоте начальной клинической картиной, составляющие > 25% случаев [7, 8]. Немаловажная роль в эпилептогенезе также отводится отложению гемосидерина [9,10].

Примерно от 35% до 40% всех пациентов испытывают длительную или даже фармакорезистентную форму эпилепсии [11]. Годовой риск кровотечения у пациентов составляет 0,7–2,5%. У пациентов с кровоизлиянием в анамнезе риск повторного кровоизлияния составляет 4,5% в год [12, 13].



Рисунок 1 - Кавернозная ангиома левой височной доли. МРТ-снимок до операции в аксиальной проекции в режиме T2 пациента А., 47 лет.

Цель исследования. Оценить течение судорожного синдрома после хирургического лечения у пациентов с супратенториальными кавернозными мальформациями. Выявить корреляцию исходов хирургического лечения с начала манифестации симптомов заболевания.

Материалы и методы. Работа основана на ретроспективном продольном клиническом анализе 42 случаев хирургического лечения пациентов с супратенториальными кавернозными ангиомами в АО «Национальный центр нейрохирургии» (НЦН) в период с 2009 по 2020 годы, имевших в анамнезе приступы судорог. В исследования включены лишь пациенты, имевшие соответствующее гистологическое заключение. Данные разделены на группы в зависимости от пола, возраста, локализации, частоты судорог, получаемой противосудорожной медикаментозной терапии в до и послеоперационном периоде, времени от начала клинической картины и до момента проведения операции. Все пациенты проходили исследование в дооперационном периоде на МРТ-аппаратах SIEMENS MAGNETOM Symphony 1,5 ТЛ и GE Signa Architect 3 ТЛ с соответствующими магнитно-резонансными картами для выявления каверном (SWI/T2*/SWAN) (рисунок 2а), ЭЭГ-мониторинг на аппарате NIHON KONDEN EEG-1200 Рис. 3а.

Хирургический доступ зависел от локализации, наличия вблизи функционально значимых зон, объема образования. Во всех случаях применялась нейронавигация, а при расположении в структурно значимых областях - дополнительно использовался нейромониторинг. В послеоперационном периоде проводились КТ-контроль, МРТ-исследования (рисунок 2 б, в). ЭЭГ-контроль проводился в долгосрочном периоде (рисунок 3б).

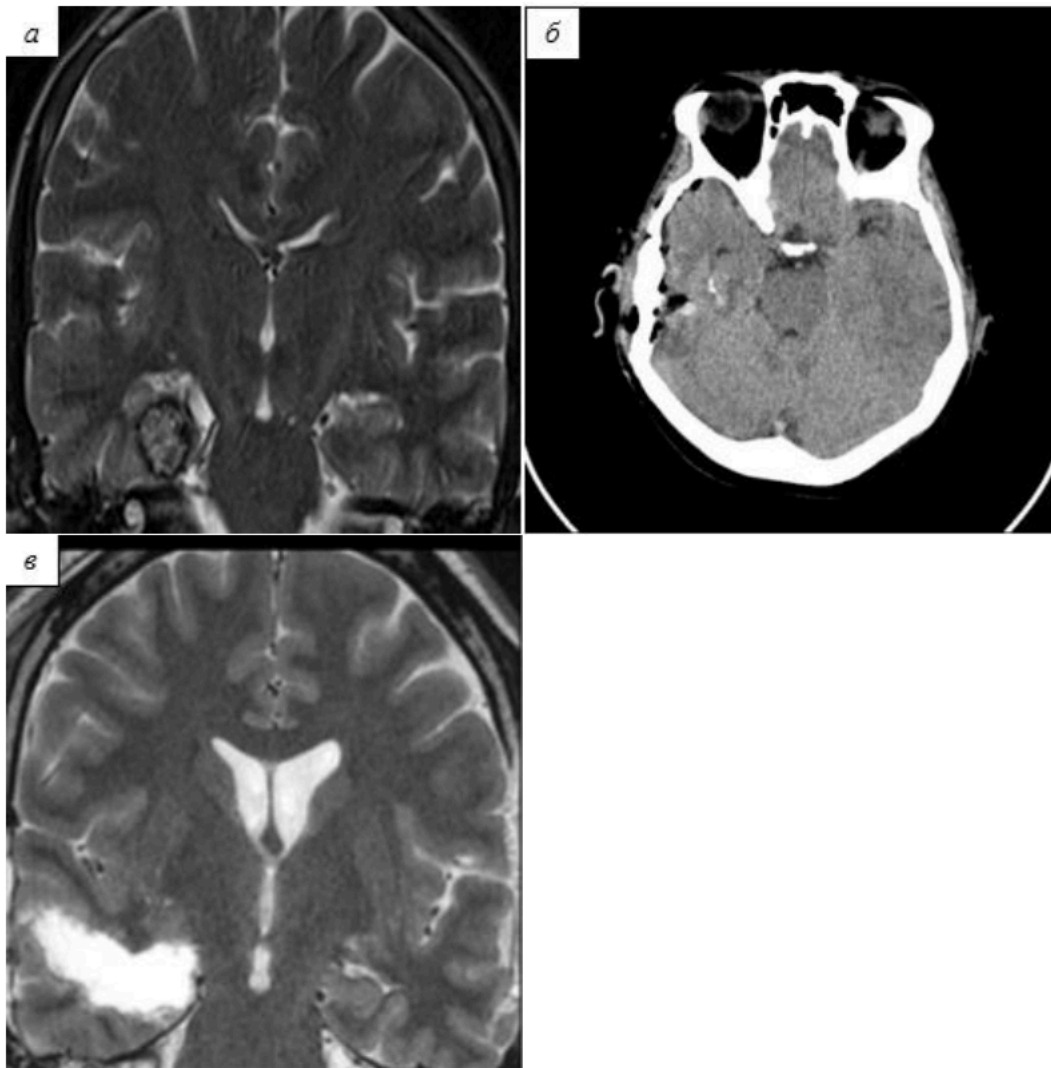


Рисунок 2 - Серия снимков пациента М, 31 год, с диагнозом кавернозная ангиома правой височной доли: а – МРТ-снимок до операции в коронарной проекции в режиме T2, б - КТ-контроль через 1 сутки после операции (аксиальная проекция), в - МРТ-контроль (режим T2 в коронарной проекции) через 2 года после операции

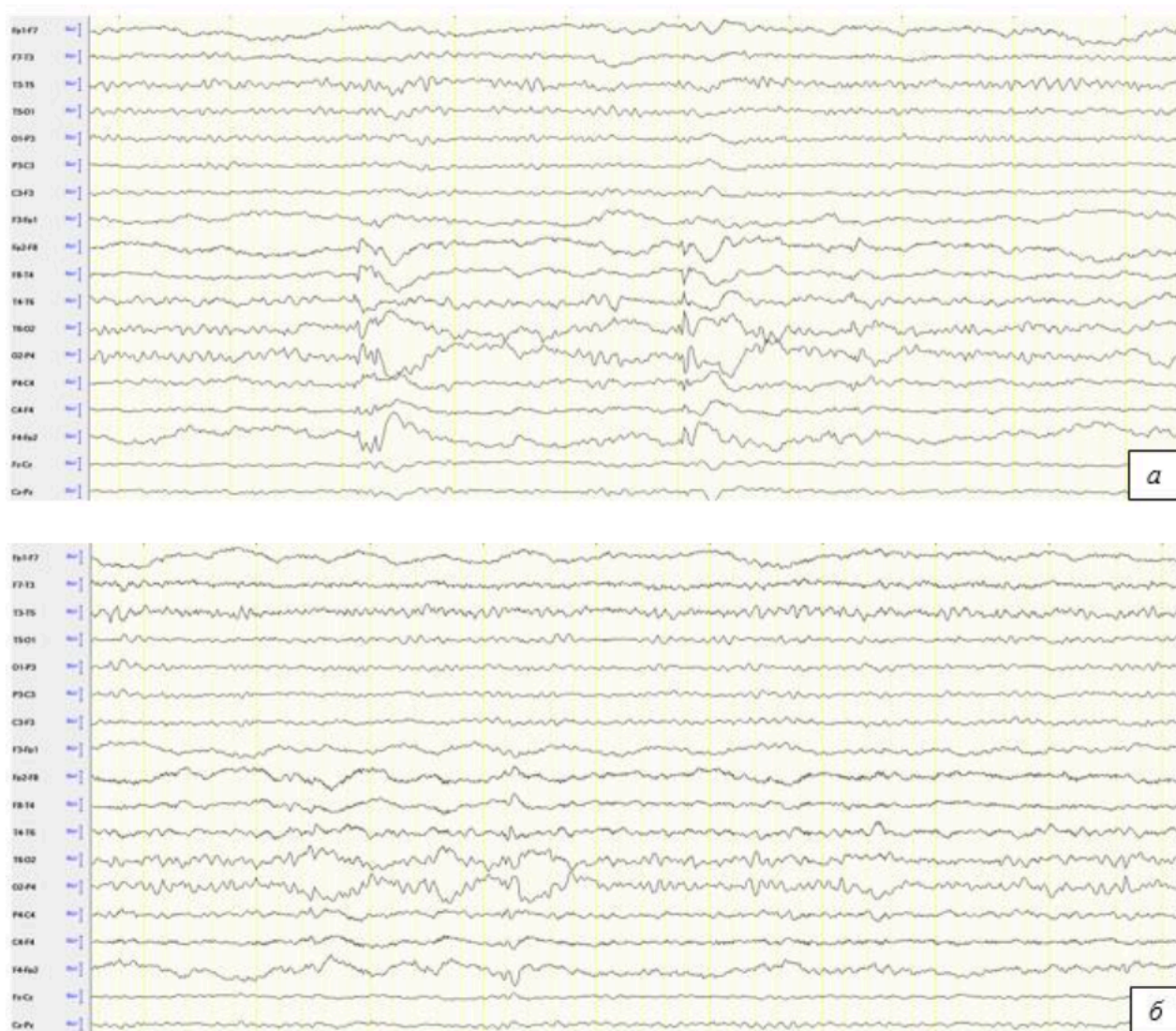


Рисунок 3 - ЭЭГ пациента В. (31 год) с диагнозом кавернозная мальформация теменной доли справа: а – ЭЭГ до операции; б – ЭЭГ-контроль через 3 месяца после операции.

На рисунке 3а видно, что на ЭЭГ-отмечается межполушарная асимметрия справа. Регистрируются короткие, частые разряды в виде комплексов острой медленно-волновой активности амплитудой до 150 мкВ, с медленными волнами преимущественно в лобно-теменно-затылочных отведениях справа. Тогда как после операции (рисунок 3б) в динамике отмечается положительная реакция в виде снижения амплитуды до 90 мкВ. Клинически отмечается снижение частоты приступов.

Оценка влияния операции на течение судорог проводилось по шкале исходов хирургического лечения эпилепсии, предложенной Engel J. и соавт. 1993, и шкале, предложенной международной лигой против эпилепсии ИЛАЕ,

2001 в качестве контроля. Ряд подобных исследований использовали обе шкалы для анализа. [14]

Сбор данных о динамике судорог после операции проводился с октября 2021 по март 2022 гг. Осмотр пациентов проводился посредством вызова пациента на консультацию к нейрохирургу либо через телефонный опрос. При исследовании также учитывался прием антиконвульсантов в до- и послеоперационном периоде.

Результаты. Средний возраст пациентов на момент операции составил $34 \pm 11,3$ года. В гендерном отношении доля мужчин и женщин составила 2:1, общее число мужчин составило 28 (66,7%), женщин - 14(33,3%). Некоторые работы также указывают на преобладание лиц мужского пола в исследуемых группах [15]. При этом средний возраст мужчин составил $32 \pm 10,9$ года, средний возраст женщин $39 \pm 10,8$ лет.

Относительно времени начала судорожного синдрома до момента операции сроки варьировались от 1 месяца до 12 лет. При этом среднее значение от момента начала судорожного синдрома до момента операции составило 1 год 9 месяцев, Me = 7 месяцев.

Расположение каверном в головном мозге, включая глубинные структуры, были разделены на следующие доли: лобная доля слева – 9 (21,4%) случаев, справа - 10 (23,8%) случаев. Височная доля слева - 6 случаев (14,3%), справа - 9 (21,4%) случаев. Теменная доля слева и справа - 3 (7,1%) и 4 (9,5%) случая, соответственно. Также имеется 1 (2,4%) случай каверномы затылочной доли справа (диаграмма 1).

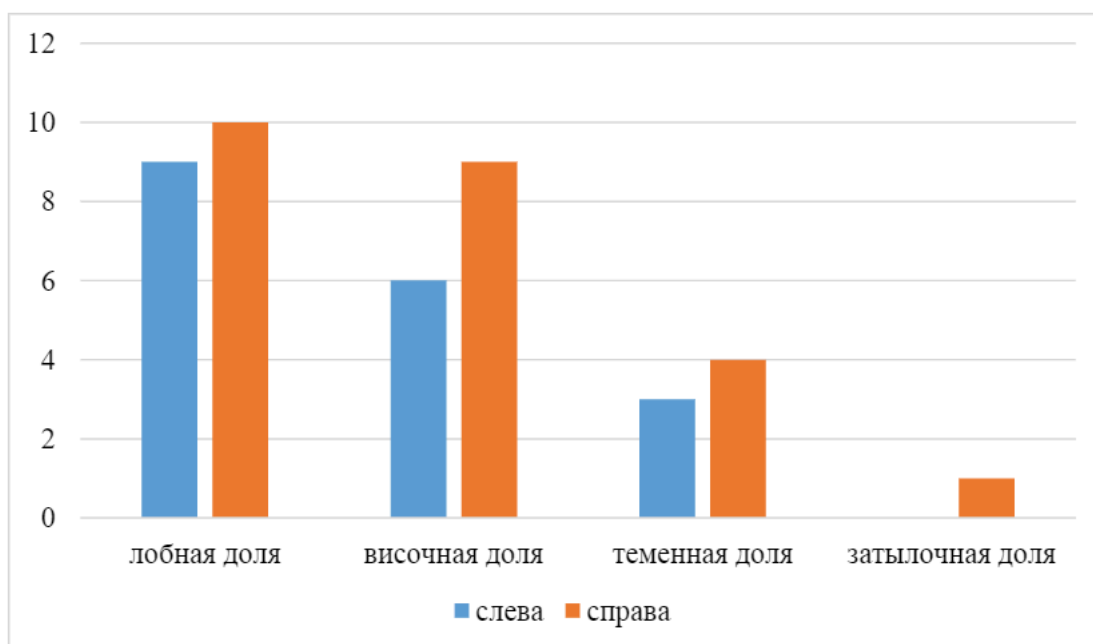


Диаграмма 1 - Данные о локализации образования

О видах эпилептических припадков. На долю абсансов пришлось 3 случая, сложных парциальных припадков - 14 случаев, простых парциальных припадков- 6 случаев, генерализованных судорог с моторным компонентом - 19 случаев (по классификации ILAE 2017).

Результаты проведенного анализа представлены в диаграммах 2 и 3.

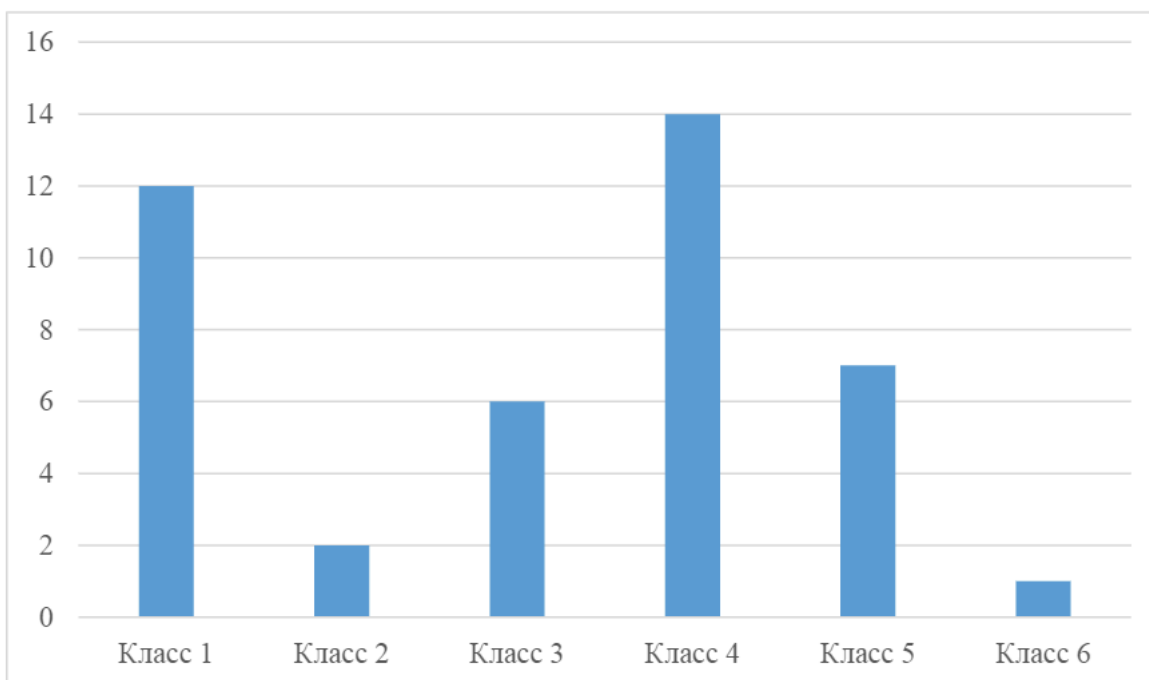


Диаграмма 2 - Шкала исходов по ILAE

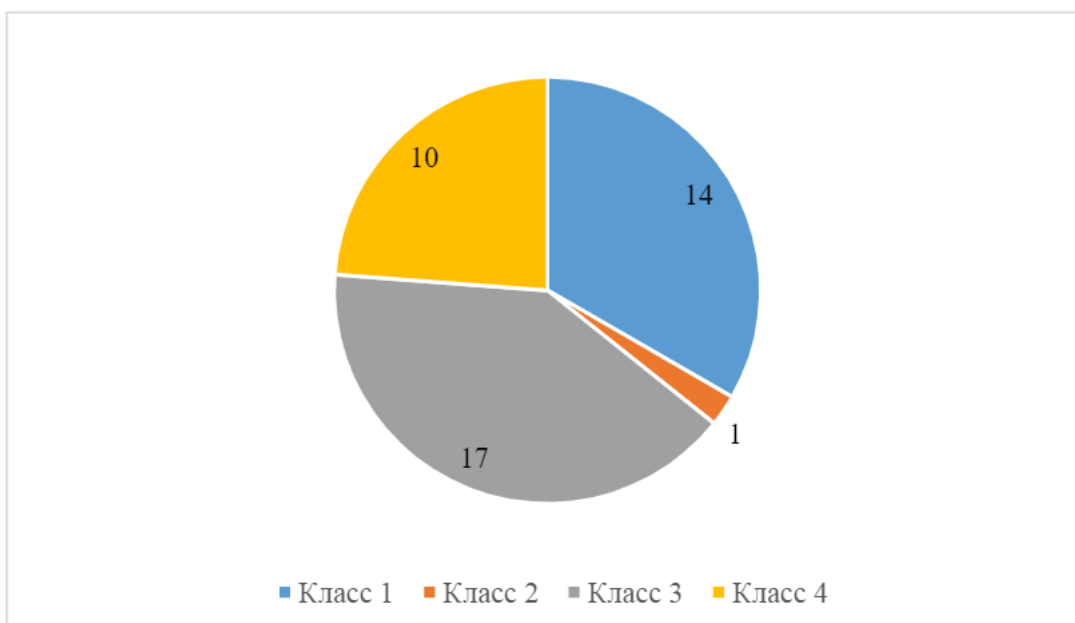


Диаграмма 3 - Шкала исходов по Энгелю

Как видно из приведённых диаграмм 2 и 3, у 14 пациентов отмечается полное отсутствие судорожных приступов в послеоперационном периоде (класс 1 и 2 по ILAE и класс 1 по шкале Энгеля), при этом до операции противосудорожную терапию из 14 не принимало 2 пациента, у которых в анамнезе имелись лишь упоминания об 1 или нескольких эпизодах судорог. В послеоперационном периоде отмена приема антиконвульсантов у всех пациентов проводилась в разный период времени согласно рекомендациям курирующих эпилептологов. Существенного улучшения удалось добиться у 18 пациентов - по шкале Энгеля классы 2 и 3, у 20 пациентов - по критериям ILAE классы 3 и 4- из которых 1 не принимал противосудорожную терапию в дооперационном периоде ; у 9 пациентов -по шкале Энгеля классы 4А и 4В; у 7 пациентов - по шкале ILAE класс 5- клиническая картина с незначительным эффектом или эффект отсутствовал; у 1 пациента -по шкале ILAE класс 6, по шкале Энгеля класс 4С- отмечалась существенная отрицательная динамика в виде усиления судорожного синдрома.

В дооперационном периоде 39 человек принимали антиконвульсанты. 3 человека не принимали противосудорожную медикаментозную терапию. В группу принимаемых препаратов входили наиболее часто используемые на сегодняшний день средства, включая комбинированную терапию несколькими препаратами из разных групп: блокаторы Na-каналов (карбамазепин), влияющие на метаболизм γ -аминомасляной кислоты (вальпроаты), и многие другие. Принимались препараты в разных дозировках. В послеоперационном периоде 14 пациентов полностью прекратили прием антиконвульсантов. Время полной отмены препарата происходило в разное время по рекомендации курирующих неврологов. (Таб. 1)

Таблица 1 - Результаты хирургического лечения

	Количество пациентов, принимавших антиконвульсанты	Количество пациентов, не принимавших антиконвульсанты
До операции	39	3
После операции	28	14

Для оценки эффективности хирургического лечения относительно консервативной медикаментозной терапии использовался биостатистический анализ χ^2 МакНемера с поправкой Йейтса для выборки зависимых групп.

Полученное значение χ^2 МакНемера с поправкой Йейтса составило 19,363. Таким образом, можно сделать вывод об эффективности хирургического лечения в сравнении с продолжающейся консервативной

медикаментозной терапией для лечения структурной эпилепсии на фоне кавернозных мальформаций ($p < 0,001$).

Также оценивалось влияние длительности судорог на результат хирургического лечения. Для анализа данных применялся статистический анализ Краскела — Уоллиса. Согласно критериям шкалы Энгеля ($p > 0,05$) и шкалы ILAE ($p > 0,05$) полученные результаты не показали статистической значимости влияния хирургического лечения на течение судорожного синдрома в зависимости от длительности заболевания.

Данные относительно локализации кавернозных ангиом и доля пациентов, у которых полностью пропали судороги, показаны в Таблице 2. Как видно из приведенной таблицы наибольшего успеха в купировании судорожного синдрома удалось добиться при локализации каверном в лобной доле слева - у 55,6 % (5 пациентов из 9), теменной доли справа – у 50% (2 из 4). Результаты относительно остальных отделов составили: в лобной доле справа - 33,3 % (3 пациентов из 9), теменной доли слева - 20% (1 из 5 пациентов), височной доли слева - 16,7% (1 из 6 пациентов), височной доли справа - 25% (2 пациентов из 8).

Таблица 2 - Расположение образования и доля пациентов, у которых полностью купированы судороги

Височная доля		Лобная доля		Теменная доля		Затылочная доля	
слева	справа	слева	справа	слева	справа	слева	справа
1 (N=6)	2 (N=8)	5 (N=9)	3 (N=9)	1 (N=5)	2 (N=4)	(N=0)	(N=1)

Где N – количество пациентов в группе, у которых образование располагалось в данной доле и стороне локализации.

Снижения дозировки принимаемых антиконвульсантов в послеоперационном периоде удалось добиться у 10 пациентов. В данную группу вошли лишь пациенты, чья исходная группа применяемых препаратов не отличалась до и после операции. 1 пациенту пришлось существенно увеличить дозу назначаемых антиконвульсантов с добавлением препаратов из других групп. У 4 пациентов назначенная терапия подверглась пересмотру с переходом на препараты других групп.

Заключение: Хирургическое лечение супратенториальных кавернозных мальформаций показало свою эффективность в контроле над структурной эпилепсией. Наилучшего результата лечения удалось добиться при расположении каверном в лобных долях. Локализация в височных долях коррелировала с наименьшей эффективностью хирургии. Длительность

заболевания до начала операции существенно не повлияла на хирургические исходы. Оперативное вмешательство у пациентов со структурной эпилепсией эффективно независимо от времени начала судорог.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке грантового финансирования по научным и научно-техническим проектам на 2020-2022 годы. Финансирование предоставлено Комитетом науки Министерством образования и науки Республики Казахстан в рамках гранта ИРН AP08052031 «Изучение генетических факторов риска развития артериовенозных мальформаций головного мозга».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Von der Brölie C., Malter M. P., Niehusmann P., Elger C. E., von Lehe M., Schramm J. Surgical management and long-term seizure outcome after epilepsy surgery for different types of epilepsy associated with cerebral cavernous malformations // *Epilepsia*. — 2013. — V 54(9). — P. 1699–1706
2. Bos D., Poels M. M. F., Adams H. H. H., Akoudad S., Cremers L. G. M., Zonneveld H. I., et al. Prevalence, Clinical Management, and Natural Course of Incidental Findings on Brain MR Images: The Population-based Rotterdam Scan Study // *Radiology*. — 2016. — V 281(2). — P. 507-515
3. Flemming K. D., Lanzino G. Cerebral Cavernous Malformation: What a Practicing Clinician Should Know // *Mayo Clinic Proceedings*. — 2020. — V 95(9). — P.2005-2020.
4. Pierre Labauge 1, Christian Denier, Françoise Bergametti, Elisabeth Tournier-Lasserre. Genetics of cavernous angiomas // *Lancet Neurol*. — 2007 — V 6(3). — P. 237-44
5. Bergametti F., Denier C., Labauge P., Arnoult M., Boetto S., Clanet M., et al. Mutations within the programmed cell death 10 gene cause cerebral cavernous malformations // *Am J Hum Genet*. — 2005. — V 76. — P. 42-51
6. Chalouhi N., Dumont A. S., Randazzo C., Tjoumakaris S., Gonzalez L. F., Rosenwasser R., & Jabbour P. Management of incidentally discovered intracranial vascular abnormalities // *Neurosurgical Focus*. — 2011. — V 31(6). — E1
7. Nikolaos M., Nohra C., et al. Management of Cerebral Cavernous Malformations: From Diagnosis to Treatment // *The Scientific World Journal*. — 2015. — V 2015(808314). — P.1-8.
8. Rosenow F., Alonso-Vanegas M. A., Baumgartner C., Blümcke I., Carreño M., Gizewski E. R. (2013). Cavernoma-related epilepsy: Review and recommendations for management-

- Report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies // *Epilepsia*. — 2013. — V 54(12) — P. 2025 -2035.
9. Ruan D, Yu X-B, Shrestha S, Wang L, Chen G. The role of hemosiderin excision in seizure outcome in cerebral cavernous malformation surgery: a systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE* — 2015. — V 10(8) — e0136619
 10. Lin Q., Jia Y.-Z., Pei J.-S., Xiao H., Zhang T.-T., Zhong Z.-H., Yang, P.-F. et al. Surgical Treatment and Long-Term Outcome of Cerebral Cavernous Malformations-Related Epilepsy in Pediatric Patients // *Neuropediatrics* — 2018. — V 49(03) — P. 173–179.
 11. Chang EF, Gabriel RA, Potts MB, et al. Seizure characteristics and control after microsurgical resection of supratentorial cerebral cavernous malformations // *Neurosurgery* — 2009. — V 65. — P. 31–38.
 12. Campbell P. G., Jabbour P., Yadla S., Awad I. A. Emerging clinical imaging techniques for cerebral cavernous malformations: a systematic review // *Neurosurgical Focus*. — 2010. — V 29(3). — P. 1–8.
 13. Gross, B. A., Du R. Hemorrhage from cerebral cavernous malformations: a systematic pooled analysis // *Journal of Neurosurgery* — 2017. — V 126(4) — P. 1079–1087.
 14. Stavrou I, Baumgartner C., Frischer J. M., Trattinig S., & Knosp E. LONG-TERM SEIZURE CONTROL AFTER RESECTION OF SUPRATENTORIAL CAVERNOMAS // *Neurosurgery* — 2008 — V 63(5) — P. 888–897.
 15. Mohamed K., Mohamed A. Supratentorial cavernoma and epilepsy: Experience with 23 cases and literature review // *Surg Neurol Int*. — 2019 — V 10. — P.117.

Поступил в редакцию 10.06.2022.

Поступил на редактирование 15.06.2022





Сведения об авторах:

Махамбетов Ербол Таргынович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением сосудистой и функциональной нейрохирургии АО «НЦН» г. Нур- Султан. e-mail: yermakh@gmail.com , ORCID -0000-0003-1180-4285

Нуриманов Чингиз Сагадатович – врач-нейрохирург отделения сосудистой и функциональной нейрохирургии АО «НЦН» г. Нур- Султан. e-mail: chingiz198705@gmail.com, ORCID - 0000-0002-8251-7980

Жаксыбаев Даурен Куандыкович – резидент 4 курса по специальности «Нейрохирургия, в том числе детская» АО «НЦН» г. Нур- Султан. e-mail: ddauren876@gmail.com , ORCID – 0000-0003-3292-2002

Утеуова Сауле Абылаевна – заведующий нейрофизиологической лабораторией АО «НЦН» г. Нур- Султан. e-mail: saule.uteuova@ncn.kz , ORCID -0000-0003-4136-0742

Ч. С. НУРИМАНОВ , Е. Т. МАХАМБЕТОВ , Д. К. ЖАКСЫБАЕВ ,
С. А. УТЕУОВ  А

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» акционерлік қоғамы, Нұр-Сұлтан қаласы

СУПРАТЕНТОРИАЛЬДІ КАВЕРНОЗДЫ МАЛЬФОРМАЦИЯНЫ ОПЕРАЦИЯЛЫҚ ЕМДЕУДЕН КЕЙІНГІ ҚҰРЫСУ СИНДРОМЫНЫҢ БАРЫСЫН БАҒАЛАУ

Аннотация: Эпилепсиямен байланысты кавернозды мальформацияның 42 жағдайын хирургиялық емдеуге ретроспективті талдау жүргізілді. Қазақстанда алғаш рет статистикалық деректер негізінде кавернозды мальформацияларды хирургиялық емдеудің құрысу синдромының динамикасына оң әсері көрсетілген. Бағалау Энгель эпилепсиясын хирургиялық емдеудің нәтижелері шкаласы, сондай-ақ эпилепсиямен күрес жөніндегі халықаралық лиганың ұсынған нәтижелері шкаласы негізінде жүргізілді. Емдеу нәтижесінің деректерін талдау үшін Макнемердің χ^2 статистикалық формулалары, бояу — Уоллис критерийі қолданылды. Сонымен қатар, фронтальды лобтарда кавернозды ақаулар болған кезде жақсы нәтижеге қол жеткізілгені анықталды, ал уақытша лобтарда қалыптасудың локализациясы ең аз қолайлы болды. Құрысуды толық басуға 14 адам қол жеткізді (33,3%). Сондай-ақ, анамнездегі құрысулардың ұзақтығы емдеу нәтижесіне әсер етпейтіні туралы деректер алынды.

Түйінді сөздер: кавернозды ангиома, кавернозды мальформация, құрысулар, эпилепсия.

CH. S. NURIMANOV , YE. T. MAKHAMBETOV , D. K. ZHAXYBAYEV ,
S.A. UTEUOVA 

JSC "National Centre for Neurosurgery", Nur-Sultan city




EVALUATION OF CONVULSIVE SYNDROME AFTER SURGICAL TREATMENT OF SUPRATENTORIAL CAVERNOUS MALFORMATIONS

Abstract. A retrospective analysis of surgical treatment of 42 cases of cavernous malformations associated with epilepsy was carried out. For the first time in Kazakhstan, a positive effect of surgical treatment of cavernous malformations on the dynamics of convulsive syndrome was shown on the basis of statistical data. The assessment was based on the Engel Outcome Scale of surgical treatment of epilepsy, as well as the outcome scale proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE Outcome Scale)., Statistical formulas Mcnemer's χ^2 and Kruskal—Wallis test were used to analyze the treatment outcome data. It was found that the best result was achieved when the cavernous malformations were located in the frontal lobes, while the localization of liason in the temporal lobes was the least favorable. Complete seizure relief was achieved in 14 patients (33.3%). There was also evidence that duration of seizures did not affect the outcome of treatment in history.

Key words: cavernous angioma, cavernous malformation, seizure, epilepsy.

УДК 618.4

DOI 10.53065/kaznmu.2022.99.94.007

В.Е. РАДЗИНСКИЙ ¹, О.К. ДОРОНИНА ¹, Н.М. СТАРЦЕВА ¹,
¹С.Ш. ИСЕНОВА ², Г.М.ИСИНА ², Б.Н.БИЩЕКОВА ²,
Б.И.АБДЫКАЛЫКОВА ²

¹ГАОУ высшего образования «Российский университет дружбы народов», г. Москва, РФ
²КазНМУ имени С.Д.Асфендиярова, г.Алматы, РК

ИНДУКЦИЯ РОДОВ МИФЕПРИСТОНОМ И ИНТРАЦЕРВИКАЛЬНЫМБАЛЛОННЫМ КАТЕТЕРОМ

Аннотация. Индукция родов становится одной из наиболее часто применяемых процедур в акушерской практике и в отдельных странах превышает 25% от их общего числа. Зрелая шейка матки является основным условием для благоприятного течения родов через естественные родовые пути. Помимо показаний для программированных родов, принципиально важен выбор метода индукции в зависимости от созревания шейки матки. Цель исследования - ретроспективная сравнительная оценка двух методов плановой индукции родов при доношенной беременности: 1) посредством установки интрацервикального баллонного катетера Фолея и 2) пероральным приемом Мифепристона. В исследование были включены: 220 пациенток, у которых плановая индукция родов выполнялась внутрицервикальным баллонным катетером Фолея (I группа) и 99 пациенток - пероральным приемом Мифепристона (II группа). В группе индукции катетером Фолея прогноз родоразрешения в течение 24 часов с момента начала индукции родов составил 74,1%, в группе Мифепристона - 21,2%. Роды через естественные родовые пути произошли у 85,9% пациенток группы индукции катетером Фолея и у 77,7% пациенток группы Мифепристона, что существенно ниже среднепопуляционных. Упорная слабость родовой деятельности (первичная и вторичная), явившаяся показанием для абдоминального родоразрешения, составила 6,8% у рожениц после индукции катетером Фолея и у 12,02% - после индукции Мифепристоном среди всех показаний для экстренных кесаревых сечений. Дистресс плода был выявлен у 10% рожениц после индукции катетером Фолея и у 3,03% - Мифепристоном. Таким образом, не отмечено значимых различий в частоте анализируемых осложнений после проведенных

программированных родов, вне зависимости от использованного нами метода индукции.

Ключевые слова: индукция родов, мифепристон, катетер Фолея, осложнения родов.

Введение. Индукция родов становится одной из наиболее часто применяемых процедур в акушерской практике и в отдельных странах превышает 25% от их общего числа. В 2021 на курсах Preis Scool под руководством Жан-Карло ди Ренцо было проведено активное и контрверсионное обсуждение различных методов индукции, первоочередной целью которых является достижение зрелости шейки матки [1]. В подготовке шейки матки к родам принимают участие сложные и многогранные механизмы, включающие провоспалительные и эндокринные компоненты (взаимодействие между плацентарными стероидами и цитокинами). Им принадлежит важная роль в изменениях, происходящих до родов в структуре шейки матки и повышении сократительности миометрия.

Немалый интерес представляет изучение индукции родов посредством перорального приема Мифепристона [2]. Это соединение прочно связывается с рецепторами прогестерона, глюкокортикоидов и в меньшей степени - андрогенов. Действие Мифепристона обусловлено как геномными (через активацию или блокировку ядерных и клеточных рецепторов прогестерона, глюкокортикоидов, андрогенов), так и негеномными (усиление кровотока в маточной артерии, расширение сосудов, ингибирование агрегации тромбоцитов) эффектами [3, 4]. Мифепристон ускоряет созревание шейки матки, стимулируя высвобождение оксида азота [5, 6], увеличивает сократительную активность матки за счет повышения возбудимости клеток миометрия, установления щелевых контактов между клетками, модуляции кальциевых каналов, а также за счет активного высвобождения простагландинов децидуальными клетками [6, 7]. Мифепристон не является прямым утеротоническим средством, но способствует родовозбуждению способом, наиболее приближенным к естественному. Фармакокинетика Мифепристона характеризуется быстрой абсорбцией и длительным периодом полувыведения, составляющим 25-30 часов [7]. Интрацервикальный баллонный катетер Фолея относится к эффективным механическим методам индукции родов и имеет ряд преимуществ, таких как более низкая стоимость, низкая частота вторичных изменений частоты сердечных сокращений плода [8, 9]. Безопасность и эффективность этого метода индукции родов показана в многочисленных исследованиях. Определен его механизм действия на шейку матки - посредством прямого механического давления, приводящего к расширению маточного зева с одновременным

высвобождением простагландинов, что способствует деструктуризации стромы шейки матки и усилению реакции миометрия на окситоцин [9, 10]. Из-за минимальных рисков и благоприятного профиля безопасности, связанного с интрацервикальным катетером Фолея, многие исследователи оценили его как самый безопасный метод индукции, особенно в условиях, когда мониторинг плода затруднен или ограниченно доступен. Преимуществом интрацервикального применения катетера Фолея является также его стабильность при комнатной температуре и меньшая болезненность, чем при применении двойного баллонного катетера [11].

Зрелая шейка матки является основным условием для благоприятного течения родов через естественные родовые пути и главной составляющей эффективности программированных родов. Оценка созревания шейки матки по шкале Бишопа и раскрытие маточного зева – основные стадии процессов, происходящих во время самопроизвольных родов. Помимо показаний для программированных родов, принципиально важен выбор метода индукции в зависимости от созревания шейки матки. Целью исследования является ретроспективная сравнительная оценка двух методов плановой индукции родов при доношенной беременности: 1) посредством установки интрацервикального баллонного катетера Фолея и 2) пероральным приемом Мифепристона.

Материалы и методы. Это ретроспективное когортное исследование, включавшее женщин с низким и средним перинатальным риском, госпитализированных по поводу плановой индукции родов при сроке беременности ≥ 39 недель и ≤ 41 недели, с одноплодной беременностью и затылочным предлежанием плода. Исследование проводилось на двух клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН: «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ» и «Филиал «Родильный дом №25» ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ»».

Данные получены при анализе электронных историй родов, включающих сведения об анамнезе, паритете, особенностях течения беременности и родов, оценке зрелости шейки матки при поступлении и в динамике, показаниях к программированным родам, методе индукции родов, способе родоразрешения, характере родовой деятельности и длительности родов, показаниях к родоразрешающим операциям, осложнениях родов и послеродового периода. Отдельно оценивались показатели новорожденного, такие как вес, оценка по шкале Апгар, родовые травмы, потребность в переводе в отделение интенсивной терапии новорожденных.

В исследование включены: 220 пациенток, у которых плановая индукция родов выполнена внутрицервикальным баллонным катетером Фолея (I группа) и 99 пациенток - с пероральным приемом Мифепристона (II группа). Отдельно анализировались данные перво - и повторнородящих

женщин. Все пациентки были сопоставимы по социальному статусу, имели спонтанную одноплодную беременность, головное предлежание плода, не имели противопоказаний к родоразрешению через естественные родовые пути. В исследуемую когорту не включались пациентки с кесаревым сечением в анамнезе, ВИЧ-инфекцией, тяжелой преэклампсией, задержкой роста плода, аномальными показателями КТГ, доплерометрии плацентарно-маточного и плодового кровотоков. Среди данных анамнеза оценивались: паритет, осложнения беременности, экстрагенитальные заболевания, оказывающие влияние на выбор методов преиндукции и индукции родов.

Для оценки степени зрелости шейки матки использовалась шкала Бишопа. Оценка <5 баллов соответствовала незрелой шейке матки, 6-7 баллов – умеренно зрелой, ≥ 8 баллов – зрелой шейке матки.

Схема подготовки шейки матки Мифепристомом: препарат назначался перорально в дозе 200мг (1 таблетка) один раз в сутки в течение 2-х дней с интервалом 24 часа. Оценка эффективности – через 48-72 часа.

Схема применения баллонного катетера Фолея 16-20F: вводился в цервикальный канал и наполнялся 40-60 мл стерильным изотоническим раствором хлорида натрия (в зависимости от необходимого объема). Катетер Фолея оставляли на 24 часа или до его выпадения.

Статистический анализ выполнялся с использованием лицензионного программного обеспечения StatPlus, Build 7.5.1/Core v.7.6.11.

Описательная статистика ($M \pm m$ (SD)), частоты и процентные составляющие признаков представлены с помощью дисперсионного анализа и 95% доверительного интервала (95% CI), который проводился при наличии нормального распределения в группах, анализа влияния факторов на исходы программированных родов - множественного регрессионного анализа.

Результаты. Возраст пациенток обследованных групп варьировался от 27 до 35 лет, средний возраст в группе I составил $31,05 \pm 0,38$, в группе II - $31,35 \pm 0,47$, $p=0,651$. Отсутствие различий свидетельствовало об однородности исследуемых групп по возрастному признаку (Табл. 1).

Срок беременности при плановой индукции родов также сопоставим в обеих группах, но имелись некоторые статистические различия: в группе I он составил $39,93 \pm 0,08$ (1,25), в группе II - $40,25 \pm 0,08$ (0,88), $p=0,022$. Показанием к программированным родам явились:

- тенденция к перенашиванию беременности (в группе I – 28,2%; в группе II – 40,4%, $p=0,023$);
- преэклампсия (в группе I – 30,5%, в группе II – 23,2%, $p=0,024$);
- гестационный сахарный диабет (в группе I – 38,2%, в группе II – 47,5%, $p=0,023$);
- иные экстрагенитальные заболевания (в группе I – 25,5%, в группе II – 10,1%, $p=0,023$).

Большинство пациенток в группе индукции катетером Фолея классифицированы как имеющие паритет ≥ 2 , 87,7% (n=193), в то время как в группе индукции родов Мифепристомом указанный паритет имели только 69,7% (n=69) пациенток. Влияние паритета на продолжительность индукции и способ родоразрешения показывает статистическую значимость паритета ≥ 2 для вагинальных родов в течение 24 часов с момента начала индукции родов (p=0,000).

Оценка шейки матки по Бишопу при поступлении показала значимые статистические различия при сравнении обеих клинических групп. Данный показатель в группе I составил $5,63 \pm 0,06$ (0,96), и в группе II - $3,75 \pm 0,13$ (1,29), p=0,000, что свидетельствует о том, что пациенткам с незрелой шейкой матки для индукции родов отдавалось предпочтение пероральному приему Мифепристона. При наличии умеренно зрелой шейки матки имелись хорошие условия для плановой индукции посредством постановки интрацервикального баллонного катетера Фолея.

Таблица 1 - Основные характеристики клинических признаков в исследованных группах

Исследованный признак	Группа I (n=220)		Группа II (n=99)		p	t
	M±m (SD)	95%CI	M±m (SD)	95%CI		
Возраст	31,05±0,38 (5,65)	30,31;31,8 1	31,35±0,47 (4,66)	30,42;32,28	0,651	*
Вес	80,18±0,89 (13,32)	78,41;81,9 4	80,12±1,40 (13,89)	77,36;82,90	0,976	*
Срок беременности	39,93±0,08 (1,25)	39,75;40,0 9	40,25±0,08 (0,88)	40,07;40,42	0,022	*
Бишоп (балл) до преиндукции	5,63±0,06 (0,96)	5,50;5,76	3,75±0,13 (1,29)	3,49;4,00533	0,000	*
Проведено часов в роддоме	164,21±3,15 (46,68)	158,01; 170,42	171,88±4,0 7 (40,58)	163,80;179,96	0,158	*
Открытие маточного зева при эпидуральной анестезии, см	2,55±0,11 (1,58)	2,34;2,75	2,13±0,17 (1,72)	1,79;2,48	0,055	*
Вес новорожденного ,г	3537,42±30,50 (452,43)	3477,30; 3597,54	3481,62± 40,09 (398,84)	3402,07; 3561,16	0,292	*

Примечание: t* - двунаправленный t-тест по поиску различий в группах

Изучение влияния метода индукции родов на их продолжительность показало наибольшее время родов у пациенток, у которых в качестве метода индукции использовался Мифепристон, так в этой группе время от первой дозы препарата до родов составило $59,47 \pm 20,0$ часов, против – $18,46 \pm 0,34$

($p=0,000$) в группе индукции катетером Фолея (отсчет времени с момента его установки).

Роды через естественные родовые пути произошли у 85,9% пациенток I группы, во II группе этот показатель оказался значительно меньшим - 77,7% (таблица 2).

Таблица 2 - Исходы индуцированных родов в исследуемых группах

Исследованный признак	Группа I (n=220)		Группа II (n=99)		
	N	%	N		p
Роды через естественные родовые пути	189	85,9	77	77,7	0,020
Вагинальные роды в течение 24 часов с начала индукции	163	74,1	21	21,2	0,022
Введение окситоцина для родовозбуждения	40	18,1	12	12,1	0,021
Отсутствие эффекта от индукции	31	14,1	22	22,3	0,02
Клинически значимая кровопотеря в родах	6	2,7	4	3,03	0,023
Клинически значимая кровопотеря в раннем послеродовом периоде	1	0,5	3	3,03	0,004
Травмы родовых путей	97	43,7	48	48,5	0,193
Хориоамнионит	1	0,5	3	3,03	0,023
Субинволюция матки	12	5,4	4	4,04	0,06
Послеродовый эндометрит	1	0,5	2	2,0	0,004
Оценка по Апгар на 5 минуте менее 7 баллов	1	0,5	1	0,1	0,004
Необходимость новорожденного в лечении в условиях ОИТРН	3	1,4	1	0,1	0,004

Примечание. ОИТРН – отделение интенсивной терапии и реанимации новорожденных.

При этом вагинальные роды в течение 24 часов с начала программированных родов произошли у 163 пациенток группы индукции интрацервикальным катетером Фолея, и у 21 пациентки в группе индукции Мифепристоном.

Некоторым пациенткам обеих групп потребовалось дополнительное введение окситоцина как для родовозбуждения (в группе I – 18,1%, в группе II – 12,1%), так и для родостимуляции (в группе I – 15,3%, в группе II – 11,1%, $p=0,025$). Родоактивация чаще требовалась в группе с индукцией катетером Фолея.

Показаниями к кесареву сечению явились:

- первичная слабость родовой деятельности (в группе I – 3,6%, (n=8), в группе II – 10,1% (n=10), $p=0,020$);

- вторичная слабость родовой деятельности (в группе I – 3,2%, (n=7), в группе II – 2,02% (n=2), p=0,022);
- дистресс плода (в группе I – 5,0%, (n=11), в группе II – 3,03% (n=3), p=0,023);
- аномалии КТГ плода (в группе I – 5,0%, (n=11), в группе II – 5,1% (n=5), p=0,05);
- отсутствие эффекта от родовозбуждения (в группе I – 2,3%, (n=5), в группе II – 5,1% (n=5), p=0,023).

Вакуум-экстракция плода была применена у одной пациентки в I группе (0,5%), и у двух - в II группе – (2,02%), (p=0,024).

Анализ осложнений родов и послеродового периода выявил более частую клинически значимую кровопотерю при родах и раннем послеродовом периоде у пациенток с индукцией Мифепристоном и составила: в группе I – 2,7%, в группе II – 4,04% и в группе I – 0,5%, в группе II – 3,03%. Суммарная кровопотеря до 999 мл отмечалась в группе I - 12,3%, (n=27), в группе II – 8,2% (n=18), p=0,021, а суммарная кровопотеря до 1500 мл составила 0,5%, (n=1) и 1,01% (n=1), p=0,004, соответственно.

По травматизму в родах статистически значимых различий не было. Инфекционно-воспалительные заболевания в исследуемой когорте зарегистрированы в единичных случаях. Рождение ребенка с оценкой по шкале Апгар менее 7 баллов на 5-ой минуте случилось только у одной родильницы в каждой группе. Состояние троих новорожденных в I группе и одного в группе II потребовало перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации.

Посредством анализа уравнений множественной линейной регрессии в группе преиндукции Мифепристоном изучены результаты совместного влияния на время от начала преиндукции до родов таких факторов, как доза Мифепристона, последующая преиндукция катетером Фолея, родовозбуждение окситоцином и амниотомия. Повторное введение 200мг Мифепристона потребовалось 82,2% (n=82) пациенткам. Продолжение преиндукции с использованием катетера Фолея также сильно влияло на ускорение наступления родовой деятельности ($\beta=16,39\pm 4,4$; 95% ДИ (7,69; 25,09), p=0,00032. Родовозбуждение окситоцином также - $\beta=16,39\pm 6,5$; 95% ДИ (3,54; 29,24), p=0,01. Амниотомия, часто применявшаяся после Мифепристона статистически значимо ускоряла роды ($\beta= 10,96\pm 4,2$; 95% ДИ (2,66; 19,27), p=0,01).

Анализ уравнения множественной линейной регрессии в группе преиндукции катетером Фолея показал значимое влияние на быстроту наступления родов фактора продолжительности непосредственной преиндукции катетером Фолея, без его извлечения ($\beta= 0,96\pm 0,08$; 95% ДИ

(0,79; 1,12), ($p=0,0000$) Удаление катетера Фолея, до его самопроизвольной экспульсии не ускорило наступление родов через естественные родовые пути и не показало статистически значимого влияния на время от начала преиндукции до родов $\beta= 0,02\pm 0,01$; 95% ДИ(-0,05; 0,004), $p=0,1$. Амниотомия, часто применявшаяся после Мифепристона и после катетера Фолея, статистически значимо ускоряла роды ($\beta= 10,96\pm 4,2$; 95% ДИ(2,66; 19,27), $p=0,01$ и $\beta= 3,31\pm 0,86$; 95% ДИ(1,61; 5,02), $p=0,0002$).

Обсуждение. Современные методы индукции родов, используемые в разных странах, активно дискутируются с позиций современного акушерства и обновлённых технологий. Особый интерес вызывает проблема целесообразности и эффективности программированных родов в случае перенашивания беременности при возникновении показаний для досрочного родоразрешения пациенток с преэклампсией и экстрагенитальными заболеваниями. Считая программированные роды альтернативой абдоминального родоразрешения и надёжным методом снижения перинатальных осложнений, проведена оценка разных методов подготовки шейки матки, в том числе, исходя из ее степени зрелости. В данной работе проанализирована эффективность индуцированных родов с использованием двух разных методов: 1) введением интрацервикального баллонного катетера Фолея и 2) пероральным приемом Мифепристона.

Каждый из этих методов, как известно, имеет свое применение, показания и противопоказания. Все это предусмотрено исследованием, поэтому имелись ожидаемые различия в оценке исходного состояния шейки матки по шкале Бишопа в изучаемых группах. У пациенток с незрелой шейкой матки для индукции родов предпочтение отдавалось пероральному приему Мифепристона, что согласуется с Баевым О. Р. и др. [12]. Наилучший цервикальный статус выявлен у повторнородящих женщин. Именно в этой группе у 87% беременных индукция выполнялась интрацервикальным катетером Фолея. Несомненно повторные роды характеризуются наилучшим откликом шейки матки на проводимую индукцию. Интересным представляется анализ прогноза родоразрешения в течение 24 часов с момента начала индукции родов: в группе индукции катетером Фолея этот показатель составил 74,1%, против 21,2% в группе Мифепристона. Это важно учитывать в случае перенашивания беременности, когда фактор длительности индукции имеет принципиальное значение.

Родовозбуждение и родостимуляция окситоцином чаще проводилась у пациенток после применения катетера Фолея – в 18,1% случаев. По нашему мнению, это может быть обусловлено одним из механизмов действия Мифепристона – повышением чувствительности миометрия к эндогенному окситоцину [6, 7].

Роды через естественные родовые пути произошли у 85,9% пациенток

из группы индукции катетером Фолея и у 77,7% пациенток из группы Мифепристона, что существенно ниже среднепопуляционных. При этом, методику преиндукции Мифепристоном нельзя считать менее действенной, поскольку она является незаменимой у первобеременных с незрелой шейкой матки и обеспечивает эффект родовозбуждения, наиболее приближенный к спонтанным родам [6, 7, 13].

В данной работе подтвержден дозозависимый эффект Мифепристона. Дополнительное введение 200мг Мифепристона потребовалось 82,2% пациенткам.

При повторных родах и умеренно зрелой шейке матки чаще и с высокой эффективностью применяется интрацервикальный катетер Фолея, что уже показано в предыдущих исследованиях [13, 14].

Применение обоих методов преиндукции можно считать высокоэффективным и способствующим решению актуальнейшей проблемы современного акушерства – снижения частоты кесарева сечения, что подтверждает данные, полученные отечественными и зарубежными авторами [13, 15, 16]. При анализе осложнений родов и послеродового периода отмечено, что частота клинически значимой кровопотери при родах и раннем послеродовом периоде оказалась большей в группе индукции Мифепристоном (2,7% против 4,04%, $p=0,0236$ и 0,5% против 3,03%, $p=0,004$, соответственно). При этом объем суммарной кровопотери до 1,0 литра отмечался у 18,2% пациенток второй группы, а объем кровопотери до 1,5 литров отмечен только у 1,01% пациенток данной группы. Вероятно, подобный результат можно объяснить способностью Мифепристона усиливать маточный кровоток и ингибировать агрегацию тромбоцитов с продолжительностью действия до 50-60 часов [6, 7].

При обсуждении результатов программированных родов всегда особый интерес представляют риски возникновения таких осложнений, как гиперстимуляция матки и иные аномалии родовой деятельности, дистресс плода, кровотечения, родовой травматизм матери и перинатальные исходы. [6,7]. Данное исследование показало, что обозначенные риски ничтожно малы. Так, в ходе родоразрешения не наблюдалась гиперстимуляция матки. Упорная слабость родовой деятельности (первичная и вторичная), явившаяся показанием для абдоминального родоразрешения, составила 6,8% у рожениц после индукции катетером Фолея и у 12,02% - после индукции Мифепристоном среди всех показаний для экстренных кесаревых сечений.

В данной работе в процессе индукции родов с успехом выполнялась амниотомия, не вызывая гиперактивности матки и не повышая частоту кесарева сечения, несмотря на имеющиеся публикации об ускорении родов после амниотомии и ухудшении состояния плода [17, 18, 19, 20]. Дистресс

плода был выявлен у 10% рожениц после индукции катетером Фолея и у 3,03% - Мефипростоном. Основной показатель – неонатальная заболеваемость. Только 1,9 и 1,4% новорожденных нуждались в интенсивном неонатальном уходе.

Проведенный анализ продемонстрировал отсутствие повышенного инфекционного риска для матери и плода при использовании предложенных методов (менее 1%), что подтверждает полученные ранее результаты [18, 21].

Таким образом, не было отмечено значимых различий в частоте анализируемых осложнений после проведенных программированных родов, вне зависимости от использованного метода индукции. Выбор метода индукции проводился с учетом зрелости шейки матки и паритета. Эффективность программированных родов определялась в первую очередь достижением в ходе индукции высокой степени зрелости шейки матки. При соблюдении этих условий, индуцированные роды являются альтернативой абдоминального родоразрешения и улучшают материнские и перинатальные исходы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование

Отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gupta J., Baev O., Duro Gomez J. et al., Mechanical methods for induction of labor // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2022. – V 269. – P.138-142.
2. Harangama D., Neilson J.P. Mifepristone for induction of labour (Review) / *The Cochrane Collaboration*. – 2009. – V 4 (CD002865-3). – URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002865.pub2/full>
3. Feiteiro J., Mariana M., Verde I. et al. Genomic and Nongenomic Effects of Mifepristone at the Cardiovascular Level: A Review // *Reprod. Sci.* – 2017. –V 24. – P.976–988.
4. Mariana M., Feiteiro J., Cairrao E. *et al.* Mifepristone is a Vasodilator Due to the Inhibition of Smooth Muscle Cells L-Type Ca^{2+} Channels // *Reproductive Sciences*. – 2016. - V 23. – P.723–730.
5. Sharma C., Soni A., Gupta A. *et al.* Mifepristone vs balloon catheter for labor induction in previous cesarean: a randomized controlled trial // *Arch Gynecol Obstet*. – 2017. – V 296. – P.241–248.
6. Sharma C., Soni A., Soni P.K. et al. A Retrospective Case–Control Study Evaluating the Role of Mifepristone for Induction of Labor in Women with Previous Cesarean Section // *J*

- Obstet Gynecol India. – 2016. – V 66. – P. 30–37.
7. Yelikar K., Deshpande S., Deshpande R. et al. Safety and Efficacy of Oral Mifepristone in Pre-induction Cervical Ripening and Induction of Labour in Prolonged Pregnancy // J Obstet Gynecol India. – 2015. – V 65. – P.221–225.
 8. Eser A., Ozkaya E., Abide C.Y. et al. Transcervical Foley balloon catheter and vaginal prostaglandin E2 insert combination vs. vaginal prostaglandin E2 insert only for induction of labor at term: a randomized clinical trial // Arch Gynecol Obstet. - 2019. - V 299. - P. 451–457.
 9. Lisa D. L., Valencia C.M., Tolosa J.E. Induction of labor in continuing pregnancies // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology. -2019. - V 67. - P. 90-99.
 10. Jagielska I et al. Evaluation of the efficacy and safety of Foley catheter preinduction of labor // Ginekol Pol. – 2013. – V 84(3). – P.180–185.
 11. Jozwiak M et al. Mechanical methods for induction of labour // Cochrane Database Syst Rev. – 2012. – V 14(3). – P.1233.
 12. Baev O.R., Tsyachniy O.V., Rumyantseva V.P., Usova E.A. The effectiveness of cervical preparation and induction of labor using the antiprogesterin mifepristone regimen // Meditsinskiy sovet (Medical Council). - 2015. – V 9. – P.72-77. (In Russ.)
 13. Radzinsky V.E., Papyshva O.V., Esipova L.N., Startseva N.M., Kotaysh G.A., Lukanovskaya O.B. The effectiveness of programmed childbirth in gestational diabetes mellitus in reducing the frequency of cesarean section // Obstetrics and gynecology: news opinions, training. - 2019. - V 7(3). - P. 25–31.
 14. Beckmann M., Gibbons K., Flenady V., Kumar S. Induction of labour using prostaglandin E 2 as an inpatient versus balloon catheter as an outpatient: a multicentre randomised controlled trial // BJOG. – 2020. – V 127(5). – P.571–579.
 15. Maier J.T. et al. Induction of labor inpatients with an unfavourable cervix after a cesarean using an osmotic dilator versus vaginal prostaglandin // J Perinat Med. – 2018. – V 46(3). – P.299–307.
 16. Grabovsky V.M., Kostin I.N., Tazhetdinov E.Kh. Programmed childbirth in gestational diabetes mellitus is a reserve for reducing the frequency of operative delivery // Pharmateca. – 2019. – V 26(6). – P.57–60. (In Russ.)
 17. Jozwiak M., Oude Rengerink K., Benthem M., van Beek E., Dijksterhuis M.G., de Graaf I.M., van Huizen M.E., Oudijk M.A., et al. PROBAAT Study Group. Foley catheter versus vaginal prostaglandin E2 gel for induction of labour at term (PROBAAT trial): an open-label, randomised controlled trial // The Lancet. – 2011. – V 378(9809). – P.2095–2103.
 18. Shindo R, Aoki S, Yonemoto N, Yamamoto Y, Kasai J, Kasai M, et al. Hygroscopic dilators vs balloon catheter ripening of the cervix for induction of labor in nulliparous women at term: Retrospective study // PLoS ONE. – 2017. – V 12(12). – P.e0189665.
 19. Lee K.A., Lee J.H., Park C-W., Yoon B.H. Early rupture of membranes after the spontaneous onset of labor as a risk factor for cesarean delivery // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2010. – V 148(2). – P.152–157.
 20. Macones G.A., et al. The efficacy of early amniotomy in nulliparous labor induction: a randomized controlled trial // Am J Obstet Gynecol. – 2012. - V 207. – P.403.e1-5.
 21. Ten Eikelder M.L., Oude Rengerink K., Jozwiak M., de Leeuw J.W., de Graaf I.M., van Pampus M.G., et al. Induction of labour at term with oral misoprostol versus a Foley catheter (PROBAAT-II): a multicentre randomised controlled noninferiority trial // The Lancet. – 2016. – V 387(10028). – P.1619–1628.

Поступил в редакцию 21.06.2022

Поступил на редактирование 05.07.2022

Сведения об авторах

Радзинский Виктор Евсеевич (Viktor E. Radzinsky) Засл. деятель науки член-корр. РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. E-mail: radzinsky@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-1101-4419>

Доронина Ольга Константиновна (Olga K. Doronina) – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН». E-mail: olga-kulaga@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-4288-353X>

Старцева Надежда Михайловна (Nadezhda M. Startseva) — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН». E-mail: n.startseva@yahoo.com ORCID 0000-0001-5795-2393

Исенова С.Ш. – д.м.н., заведующая кафедры акушерства и гинекологии КазНМУ, г.Алматы. E-mail: isienova10@mail.ru

Исина Г.М. – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии КазНМУ, г.Алматы. E-mail: issinagn@mail.ru

Бищекова Б.Н. – к.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии КазНМУ, г.Алматы. E-mail: b_balzira@mail.ru

Абдыкалыкова Б.И. - к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии КазНМУ, г.Алматы. E-mail: almasik.bi@mail.ru

В.Е. РАДЗИНСКИЙ ¹, О.К. ДОРОНИНА ¹, Н.М. СТАРЦЕВА ¹, С.Ш. ИСЕНОВА², Г.М.ИСИНА², Б.Н.БИЩЕКОВА², Б.И.АБДЫКАЛЫКОВА²

¹ «Ресей халықтар достығы университеті», жоғары білім беру МАОО, Москва, Ресей.

² С.Д.Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, Алматы, Қазақстан,

МИФЕПРИСТОН ЖӘНЕ МОЙЫНША ІШЛІК БАЛЛОНДЫ ФОЛЕЙ КАТЕТЕРІН ПАЙДАЛАНЫП БОСАНУДЫ ИНДУКЦИЯЛАУ

Аннотация. Босануды индукциялау акушерлік тәжірибінде жиі қолданылатын әдіс болып келе жатыр және ол кейбір елдерде 25%-дан жоғары. Табиғи жолмен босану барысында босану ағымының қолайлы болуының негізгі шарты болып жетілген жатыр мойыншасы есептеледі. Бағдарламаланған босану үшін көрсеткіштерден басқа жатыр мойыншасының жетілуіне байланысты индукциялай әдісі өте маңызды.

Зерттеудің мақсаты – мерзімді жүктілік кезіндегі босануды жоспарлы индукциялаудың екі ретроспективті салыстырып бағалау: 1) мойынша ішілік баллонды Фолей катетерін қою арқылы және 2) Мифепристонды ішу арқылы.

Материалдар мен әдістер. Зерттеуге жоспарлы босануды индукциялау үшін мойынша ішілік баллонды Фолей катетерін қолданылған 220 жүкті әйелдер (I топ), Мифепристон ішкен 99 жүкті әйел (II топ) кірді.

Нәтижелер және талдау. Индукция басталғаннан кейін 24 сағат ішінде босану болжамын талдау Фолей катетерімен индукция тобында көрсеткіш 74,1%, мифепристон тобында 21,2% құрады. Табиғи босану жолдары арқылы босану Фолей катетерімен индукция тобындағы 85,9% науқастарда және мифепристон тобындағы 77,7 % науқастарда болды, бұл орташа популяциядан едәуір төмен. Барлық жедел кесар тілігі көрсеткіштерінің ішінде абдоминальды босану үшін көрсеткіші болып табылатын босану қызметінің тұрақты әлсіздігі (біріншілік және екіншілік) Фолей катетерімен индукциядан кейін босанушыларда 6,8% және Мифепристонмен индукциядан кейін 12,02% құрады. Ұрықтың дистресс жағдайы Фолей катетерімен индукциядан кейін 10% және Мифепристонмен 3,03 % босанушыларда анықталды. Осылайша, біз қолданған индукция әдісіне қарамастан, бағдарламаланған босанғаннан кейінгі талданған асқынулардың жиілігінде айтарлықтай айырмашылықтар байқалмады.

Түйінді сөздер: босану индукциясы, мифепристон, Фолей катетері, босану асқынулары.

V. E. RADZINSKY ¹, O. K. DORONINA ¹, N. M. STARTSEVA ¹,
S.SH.ISIENOVA², G.M.ISINA², B.N.BISHEKOVA², B.I.ABDYKALYKOVA²

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation.

²Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan.

INDUCTION OF LABOR WITH MIFEPRISTONE OR INTRACERVICAL BALLOON CATHETER





Abstract. Induction of labor is becoming one of the most commonly used procedures in obstetric practice and in some countries exceeds 25% of their total number . A mature cervix is the main prerequisite for a favorable course of labor through the natural birth canal. In addition to indications for programmed labor, the choice of induction method depending on cervical maturation is crucial.. The objective of this study is to retrospectively evaluate two methods of planned induction of labor in a full-term pregnancy: 1) by installation of intracervical Foley balloon catheter and 2)by oral administration of Mifepristone.

Materials and methods. The study included: 220 patients in whom planned induction of labor was performed with an intracervical Foley balloon catheter (group I) and 99 patients with oral administration of Mifepristone (group II).

Results and discussion. In the Foley catheter induction group the prognosis for labor within 24 hours from onset of induction of labor was 74.1%, against 21.2% in the Mifepristone group. Natural birth occurred in 85.9% of patients of Foley catheter induction group and in 77.7% of patients of Mifepristone group, which is significantly lower than the average population. Persistent weakness of labor (primary and secondary) activity, which was an indication for abdominal delivery, was 6.8% in women after Foley catheter induction and 12.02% after Mifepristone induction among all indications for emergency cesarean sections. Fetal distress was detected in 10% of women after Foley catheter induction and 3.03% after Mefhipristone. Thus, there were no significant differences in the incidence of analyzed complications after programmed labors regardless of the induction method we used.

Keywords: induction of labor, mifepristone, Foley catheter, complications of labor.

УДК 616.71:616-003.93-036.838
DOI 10.53065/kaznmu.2022.56.71.008

ТУЛЕУБАЕВ Б.Е.¹ , ТАШМЕТОВ Э.Р.¹ , САГИНОВА Д.А.² ,
КОШАНОВА А.А.¹ 

¹ Медицинский университет Караганды, Караганда.

² Национальный научный центр травматологии и ортопедии им. академика
Н.Д.Батпенова, Нур-Султан.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОГО ДЕФЕКТА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОСТНОГО АЛЛОГРАФТА В СОЧЕТАНИИ С АУТОПЛАЗМОЙ, ОБОГАЩЁННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ

Аннотация.

Плазма, обогащенная тромбоцитами, широко используется для регенерации костной ткани, так как факторы роста, высвобождаемые из активированных тромбоцитов, оказывают остеоиндуктивное действие на костные клетки. Хотя большинство доклинических и клинических исследований показывают, что концентраты тромбоцитов улучшают результаты процедур регенерации костей, в некоторых исследованиях сообщается о противоречивых результатах и даже о негативном влиянии на заживление костной ткани.

Исследование проводилось на 32 лабораторных кроликах одного вида, сопоставимого веса и возраста. Костные аллогraftы подготовлены по Марбурской системе костного банка. Обогащенную тромбоцитами плазму (PRP) получали методом двойного центрифугирования. У кроликов под общим обезболиванием моделировался костный дефект бедренной кости диаметром 5 мм и глубиной 10 мм. В зависимости от материала, использованного для замещения костного дефекта, сформированы 2 группы: в 1 группе – дефект заполнялся аллогraftом; во 2 группе – аллогraftом в сочетании с аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами. После имплантации, по истечении 14 и 30 дней, по 8 кроликов из каждой группы выводились из эксперимента для забора материала. Репаративную регенерацию костной ткани оценивали с помощью гистологического, гистохимического методов исследования.

Результаты показали, что в костном дефекте в разной степени образовывалась новая кость. В группе с PRP на 14 сутки среднее количество остеобластов и остеоцитов было значительно больше ($p < 0,05$), чем в I группе, в то время как по количеству остеокластов различий не обнаружено ($p=0,686$). Также в группе с PRP отмечалось большее количество новообразованной костной ткани в зоне дефекта по сравнению с группой без PRP ($p=0,04$). На 30-сутки по количеству остеобластов и остеоцитов статистически значимой разницы между группами не обнаружено ($p=0,343$ и $p=0,716$ соответственно). Соотношение костной ткани в зоне дефекта в группе с PRP было выше, чем в группе без PRP ($p=0,987$). Использование аллогенной кости в сочетании с PRP может стать частью комплексной стратегии в лечении костных дефектов.

Ключевые слова: Костный аллогraft, костный дефект, PRP, Марбургская система костного банка.

Ежегодно увеличивается количество дефектов костной ткани больших размеров, требующих заполнения их костно-пластическим материалом, что связано с ростом не только высокоэнергетических травм, сопровождающихся большими разрушениями костей, но и костно-пластических операций и их осложнений [1, 2].

Аутокость является «золотым стандартом» заполнения костно-пластическим материалом. Аутокость не вызывает иммунологических реакций, одновременно она обладает как остеоиндукторными, так и остеокондукторными свойствами, причем остеоиндуктивные представлены клетками костной ткани и факторами роста. Однако, недостаточное количество получаемой аутокости и дополнительная травма, наносимая при заборе, ограничивают ее применение в клинической практике [3,4]. Альтернативным методом является применение костных аллотрансплантатов, которые помогают сохранить присущие аутоотрансплантату остеокондуктивные свойства и минимизировать распространение болезни трансплантата против хозяина. Остеоиндуктивная способность обработанной (лиофилизированной, замороженной или термически обработанной) аллогенной кости все еще остается неопределенной; поскольку клетки-остеопрогениторы разрушаются во время обработки ткани. В результате остеоиндуктивный материал сохраняется только частично, что может привести к неоптимальным клиническим эффектам [5,6].

Исследование процессов регуляции остеогенеза позволило отметить роль факторов роста как в инициации остеогенеза, так и в ее регулировании [7]. В данный процесс вовлечено огромное множество различных цитокинов.

На данном этапе применение потенциала цитокинов возможно при использовании обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP) [8]. При активации тромбоциты изменяют свою форму и выделяют специфические биологические факторы роста. Благодаря обилию факторов роста плазма, обогащённая тромбоцитами, обладает потенциалом, стимулирующим процессы остеогенеза и регенерации как в твердых, так и в мягких тканях. Помимо факторов роста, плазма, обогащённая тромбоцитами, содержит некоторые белки плазмы - фибриноген, протромбин и др., которые также оказывают влияние на процессы регенерации, являясь матрицей для миграции клеток [9,10].

В настоящее время накоплен большой объем исследований, касающихся влияния PRP на регенерацию костной ткани экспериментальных животных. Ученые используют различные комбинации PRP с имплантационными материалами, трансплантатами, биологически активными веществами. Однако эти исследования дают противоречивые результаты относительно формирования и созревания костной ткани [11-13]. Проведение дальнейших исследований в данном направлении является одним из актуальных вопросов современной травматологии и ортопедии. Целью данного исследования является изучение морфологических признаков репаративной регенерации костной ткани при применении костного аллогraftа, заготовленного по Марбурской системе костного банка в комбинации с аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами, на модели костного дефекта у кроликов.

Материалы и методы. Подготовка костных аллотрансплантатов. Для данного исследования в качестве костного аллогraftа использовались головки бедренных костей, полученные от живого донора (у пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава) в соответствии с законодательством Республики Казахстан. В эксперимент включались головки бедренных костей диаметром 50-55 мм, без видимых повреждений. Костные аллотрансплантаты перфорировали по разработанной методике [14]. В головке бедренной кости с помощью специального приспособления были сделаны перфорации на равном расстоянии друг от друга. Далее проводили термообработку по системе Marburg Bone Bank System в стерилизаторе Lobator sd-2 (фирма Telos, Германия) согласно инструкции [15].

Подготовка PRP. Перед операцией (примерно за 30 мин до трансплантации) из сердца кроликов отбирали примерно 5 мл крови в силиконовые пробирки, содержащие 3,8% цитрата натрия в соотношении кровь: цитрат- 9:1 [16]. Обогащенную тромбоцитами плазму (PRP) получали методом двойного центрифугирования с помощью лабораторной центрифуги (ОПн-12 «Плазма», Дастан, Кыргызстан). На первом этапе проводили

разделение элементов клеток крови. Пробирки центрифугировали при 1500 G в течение 10 минут при комнатной температуре, в результате чего образовались два основных компонента: компонент клеток крови (ККК) в нижней фракции и компонент сыворотки (КС) в верхней фракции. Чтобы увеличить общее количество тромбоцитов, проведено второе центрифугирование. Компонент сыворотки (КС), собранный выше точки разделения двух компонентов, был перенесен в другую вакуумную пробирку на 5 мл без антикоагулянта. Затем образец повторно центрифугировали при 100 G в течение 10 минут с получением двух компонентов: обедненной тромбоцитами аутоплазмы и обогащённой тромбоцитами аутоплазм. PRP (примерно 0,5 мл) отделили от остальной плазмы. 0,5 мл PRP в сочетании с 0,3 г костного аллотрансплантата заполнили созданный дефект.

Процедуры и Животные. Для исследования приобретено 32 беспородных взрослых кролика массой 2225 ± 63 г. Все животные были помещены в клетки и акклиматизированы в течение 2 недель. На всех этапах исследований соблюдалась Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (2010 г.). Все процедуры одобрены Этическим комитетом Карагандинского медицинского университета (№6 от 30.09.2020). На протяжении всего исследования кроликов содержали при комнатной температуре (22 ± 2 °C), влажности 40-50% и 12-часовом цикле света-темноты. Кроликов кормили стандартными гранулами питания кроликов и водопроводной водой.

Случайным образом животных разделили на 2 экспериментальные группы (n=16 в каждой группе), и все они подверглись одинаковым хирургическим манипуляциям. За 3 часа до операции кроликам внутримышечно (в/м) вводили гентамицин 0,1 мл/кг (MARIСHEM, Швейцария). Затем животным вводили наркоз внутримышечным Золетила 0,1 мг/кг (Вирбак, США) и Рометара 5 мг/кг (Биовета, Чехия). Костные дефекты формировали в метафизе бедренной кости при помощи сверла диаметром 5 мм на глубину 10 мм. В 1 группе костные дефекты были заполнены перфорированным костным аллотрансплантатом. Во 2 группе - перфорированным костным аллотрансплантатом с PRP. Операционную рану ушивали рассасывающимися швами (5-0 Vicryl, Ethicon, Johnson & Johnson, США). После операции каждое животное получало в.м. инъекции гентамицина 0,1 мл/кг (MARIСHEM, Швейцария) и кетонала 0,04 мл/кг (Sandoz, Словения) один раз в сутки в течение 3 дней. Послеоперационное наблюдение проводили ежедневно для контроля процесса заживления по заранее спланированному графику в течение 30 дней. Осложнений и летальных исходов в послеоперационном периоде не наблюдалось. На 14-й и 30-й день животных выводили из эксперимента передозировкой анестетиков и проводили забор ткани из дистального отдела бедренной кости.

Гистопатологическое исследование. Объектом для гистопатологического исследования являлся костный фрагмент со сформированным дефектом. После проведения макроскопического исследования репрезентативного фрагмента бедренной кости, полученный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального забуферизированного формалина на 24 часа и декальцинировали в растворе «Biodec R» (Bio-Optica Milano SPA) в течение 24 ч., после чего выполнялась промывка образцов в фосфатном буфере (pH = 7,4). После оптимального размягчения костной ткани (декальцинации) проводился фронтальный разрез кости. Ткань фиксировали в 10% формалине при 4°C на 24 часа, промывали водопроводной водой и обезвоживали серией возрастающих концентраций этилового спирта (70%, 90%, 95%, 100%), затем погружали в раствор ксилола и заливали в парафиновые блоки. Срезы тканей толщиной 5 мкм делали на санном микротоме «Leica SM 2000R». Срезы трижды промывали водопроводной водой и окрашивали гематоксилином в течение 40 секунд. Срезы депарафинировали в растворе ксилола, а затем обезвоживали в серии растворов этилового спирта понижающихся концентраций (100%, 96% и 70%). Затем срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по трихромной окраске по Массону. Окраску гематоксилином и эозином использовали для определения общей морфологии тканей, клеточного состава дефекта костной пластинки и воспалительной модели. Для гистологической оценки остеогенеза использовали трихромную окраску по Массону. По Массону костная ткань и коллаген окрасились в синий цвет.

Микроскопическое исследование препаратов производилось при помощи микроскопа Zeiss AxioLab 4.0 при увеличениях x100, x200 и x400. Для анализа и фотографирования изображений использована программа AxioVision 7.2 для Windows. Морфометрическую оценку проводили в том же месте, где проводилось оперативное вмешательство (сформированный дефект). Подсчет клеточного состава дефекта костной пластинки (остеокласты, остеобласты и остециты) проводили на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином: при помощи сетки Автандилова на площади дефекта подсчитано число остеокластов, остеобластов и остецитов на 1000 клеток, и полученные средние значения выражены с точностью до 2 десятичных знаков после запятой для каждой группы.

Подсчет количества сосудов проводился на площади репрезентативного среза ткани в пределах зоны дефекта в 10 полях зрения. Ангиогенез оценивался в соответствии со следующей шкалой «0 баллов» - отсутствует, «1 балл» - единичные сосуды (от 1 до 5), «2 балла» более 5 сосудов, расположенные хаотично, «3 балла» - множественные пучки, равномерное распределение.

Репаративная модель (полиморфноядерные лейкоциты и лимфогистиоцитарная инфильтрация) оценивалась в баллах по следующей шкале: «0 баллов» - отсутствует, «1 балл» - от 1 до 5 клеток, «2 балла» - очаговая (фокальная) инфильтрация, «3 балла» - диффузная инфильтрация.

При гистопатологическом анализе тканевого состава области сформированного дефекта оценивалось процентное соотношение фиброзной, хрящевой и костной тканей. Вся поверхность каждого места дефекта кости изучена микроскопически при $\times 10$ -кратном увеличении.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Excel 2016 (Microsoft Corporation, USA) и программного обеспечения STATISTICA 13.0 (StatSoft, USA). Описание каждого критерия проводилась с помощью метода описательной статистики. Все экспериментальные значения представлены в виде среднего и стандартного отклонения (SD). Сравнения между двумя группами выполнены с помощью критерия хи-квадрат с коррекцией непрерывности Йетса, множественные сравнения выполнены с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью IBM SPSS Statistics 20.0. Значение $p < 0,05$ сочтено статистически значимым.

Результаты. В таблице 1 представлены результаты гистологической и морфометрической характеристик реактивной воспалительной модели и ангиогенеза, ассоциированных с репарацией костного дефекта.

Как видно из таблицы 1, количество полиморфноядерных лейкоцитов и лимфогистиоцитарная инфильтрация в обеих группах незначительны, а статистических значимых различий на 14 и 30 сутки между группами не обнаружено. Эозинофилов, очагов некроза и апоптоза, ассоциированных с воспалением в обеих группах также не выявлено. В группе, где применялась PRP, ангиогенез сосудов на 14 сутки выражен значительно, отмечалось наличие множественных пучков сосудов, равномерно распределенных. В группе с аллогraftом в области костного дефекта сосуды были расположены хаотично в небольшом количестве ($p < 0.05$). На 30 сутки гистологическая характеристика реактивной воспалительной схемы и ангиогенеза статистически значимо в группах не различалась ($p > 0.05$).

Таблица 1 - Гистологическая и морфометрическая характеристика реактивной воспалительной модели и ангиогенеза, ассоциированных с репарацией костного дефекта (окраска гематоксилином и эозином)

№ п/п	Наименование показателя	1 группа	2 группа	p-value
День 14				
1	Полиморфноядерные лейкоциты*	1.25±0.5	1.0±0.0	0,686
2	Лимфогистиоцитарный инфильтрат*	2.5±0.5	1.8±0.5	0.686
3	Эозинофилы	-	-	-
4	Ангиогенез**	1.6±0.5	2.5±0.5	<0.001
5	Некроз и апоптоз, ассоциированные с воспалением	-	-	-
День 30				
1	Полиморфноядерные лейкоциты*	-	-	-
2	Лимфогистиоцитарный инфильтрат*	1.5±0.5	1.0±0.0	0.686
3	Эозинофилы	-	-	-
4	Ангиогенез **	2.2±0.5	2.6±0.4	0.343
5	Некроз и апоптоз, ассоциированные с воспалением	-	-	-
<p>* «0 баллов» - отсутствует, «1 балл» - от 1 до 5 клеток, «2 балла» - очаговая (фокальная) инфильтрация, «3 балла» - диффузная инфильтрация. ** «0 баллов» - отсутствует, «1 балл» - единичные сосуды (от 1 до 5), «2 балла» - более 5 сосудов, расположенные хаотично, «3 балла» - множественные пучки, равномерное распределение. Данные представлены как среднее значение ±стандартная ошибка среднего</p>				

Однако, во 2-й группе формирующееся микроциркуляторное русло имело тенденцию равномерного распределения (рисунок 1).

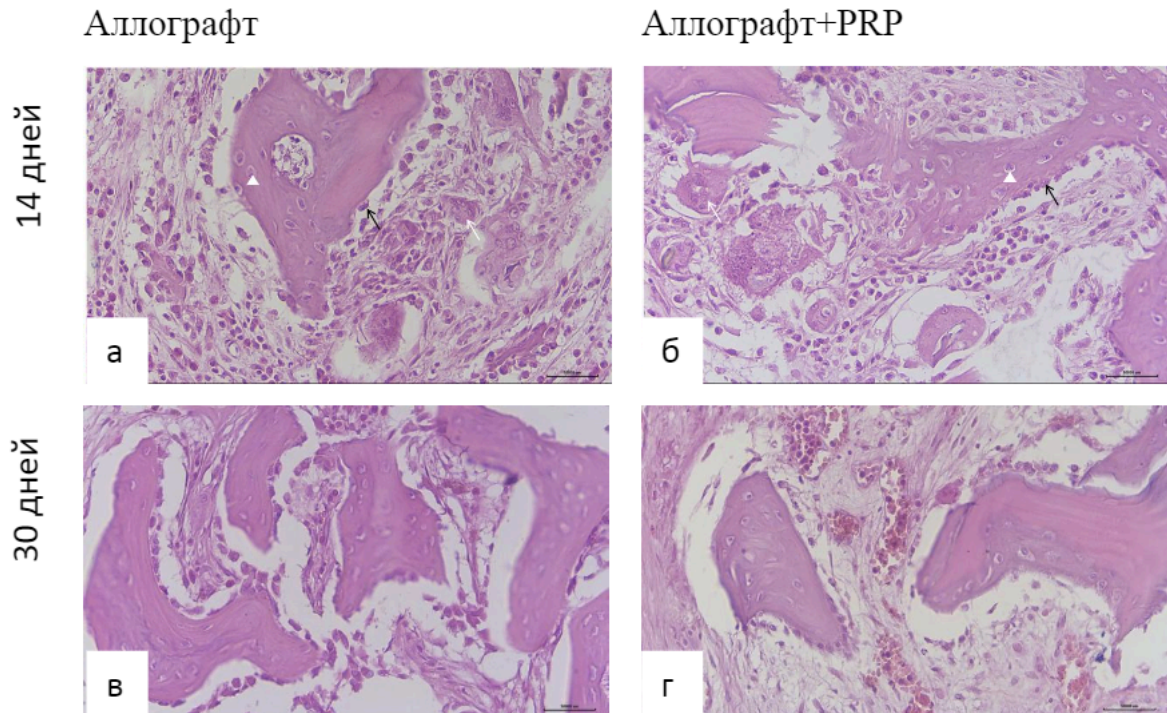


Рисунок 1 - Гистологические срезы через 14 и 30 дней после имплантации: а, б - на поверхности кости наблюдаются остеобласты (черная стрелка) и гигантские многоядерные остеокласты (белая стрелка); остеоциты (наконечник стрелки), окруженные костным матриксом; в, г - костная ткань представлена в виде хаотично расположенных костных балок и шнуров для организации пластинчатых структур (ГЭ $\times 100$)

Среднее количество костных клеток в области дефекта на 14 день в первой группе было статистически значимо выше по сравнению со второй (таблица 2). В 1 группе количество остеобластов составило 296 ± 25.4 клеток, остеокластов 10.0 ± 7.4 клеток и остеоцитов - 212.5 ± 24.7 клеток на 1000 клеток в площади зоны дефекта. Во 2 группе количество остеобластов, остеокластов и остеоцитов составило 395 ± 18.7 , 8.3 ± 5.6 и 320.3 ± 38.9 , соответственно. На 30 сутки во второй группе превалировало количество остеобластов и остеоцитов.

Таблица 2 - Гистологическая и морфометрическая характеристика клеточного состава дефекта костной пластинки (окраска гематоксилин и эозин)

№ п/п	Наименование показателя*	1 группа	2 группа	p-value
День 14				
1	Остеобласты	296 ± 25.4	395 ± 18.7	<0.05
2	Остеокласты	10.0 ± 7.4	8.3 ± 5.6	0.686
3	Остеоциты	212.5 ± 24.7	320.3 ± 38.9	<0.05
День 30				
1	Остеобласты	357.5 ± 63.2	405.5 ± 43.9	0.343
2	Остеокласты	18.7 ± 11.9	5.5 ± 2.4	<0.05
3	Остеоциты	405.5 ± 21.9	434.7 ± 21.8	0,716
* на 1000 клеток на площади зоны дефекта данные представлены как среднее ± стандартное отклонение				

В обеих группах на 14 сутки у всех животных в области дефекта наблюдалось образование новой кости (рисунок 2). Однако, средняя площадь костной ткани в первой группе составляла 43.3 ± 6.5 , а во второй $55,5 \pm 9.5$ (таблица 3).

Таблица 3 - Гистологическая и морфометрическая характеристика тканевого состава дефекта костной пластинки (окраска трихромом Массона)

№ п/п	Наименование показателя, %	1 группа	2 группа	p-value
День 14				
1	Фиброзная ткань	45.1 ± 4.4	37.4 ± 4.3	0.200
2	Хрящевая ткань	11.6 ± 1.2	7.1 ± 3.9	0.057
3	Костная ткань	43.3 ± 6.5	55.5 ± 9.5	0.04
День 30				
1	Фиброзная ткань	11.6±4.5	7.7±4.3	0.200
2	Хрящевая ткань	9.2±4.2	9.4±3.3	0.200
3	Костная ткань	79.2±5.5	82.9±6.4	0.987
данные представлены как среднее ± стандартное отклонение				

Новообразованная кость в первой группе в виде трабекулярной сетки примыкала к частицам трансплантата и представляла жизнеспособную кость, лакуны с остеоцитами и многочисленными сосудистыми каналами. Костные балки новообразованной костной ткани гетерогенные, преимущественно тонкие с фокальными мостовидными участками и единичными контактами, преимущественно на полюсах костных балок. Присутствие фиброзной ткани характеризовалось фокальным образованием волокон грубой волокнистой соединительной ткани, преимущественно на периферии костного аллогraftа, без распространения за пределы репрезентативной зоны костного дефекта. Средняя площадь фиброзной ткани на 14 сутки в группе с перфорированным аллогraftом составила $45.1 \pm 4.4\%$, а хрящевой ткани - $11.6 \pm 1.2\%$.

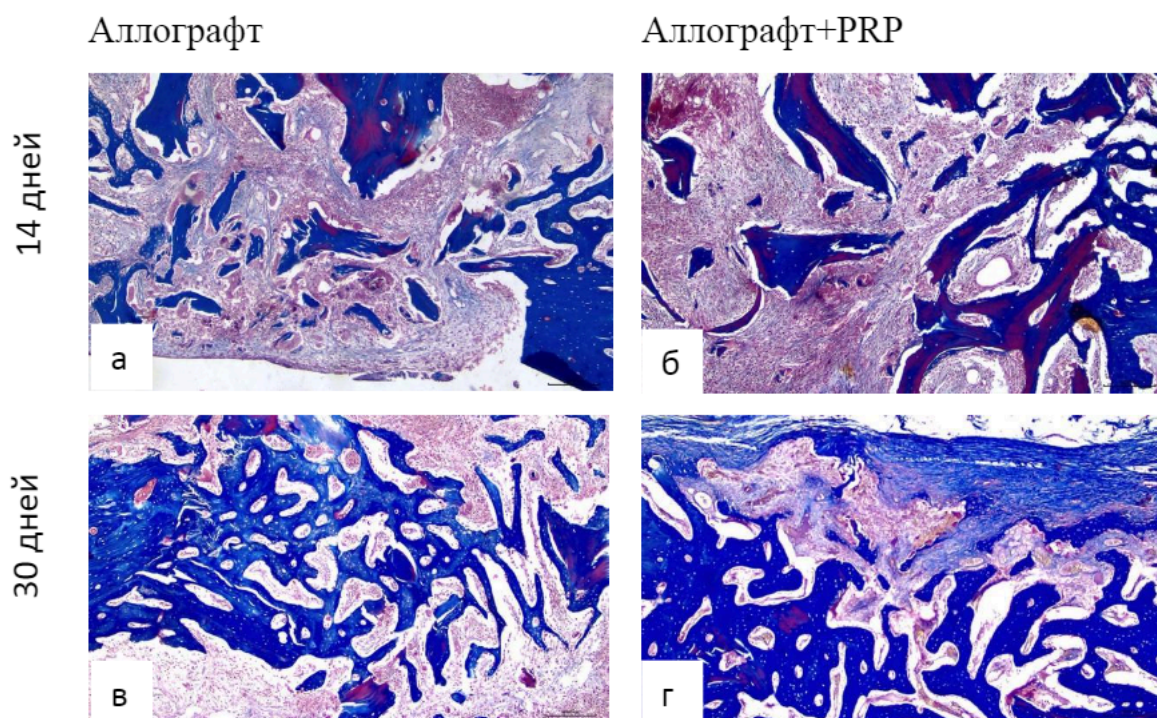


Рисунок 2 - Гистологические срезы через 14 и 30 дней после имплантации: а, б - фиброзный слой окружает поверхность аллотрансплантата с различной степенью ремоделирования и новообразованной костной тканью; в, г - новообразованная кость с большим количеством остеоцитов и остеобластов интегрируется с аллотрансплантатом (трихромное окрашивание по Массону $\times 40$)

Во 2 группе на 14 сутки морфологические признаки репаративного процесса в кортикальном слое кости характеризовались прогрессивным увеличением зрелой костной ткани с наличием хаотично расположенных Гаверсовых каналов и поперечно отходящих костных балок (рисунок 2). Костные балки новообразованной костной ткани широкие, с

множественными широкими мостовидными контактами между новообразованными костными балками. Присутствие фиброзной и хрящевой ткани было минимальным $37.4 \pm 4.3\%$ и $7.1 \pm 3.9\%$ от площади, соответственно.

На 30 сутки в 1 группе костная ткань распознавалась по плотной базофильной линии и наличию остецитов в лакунах вновь сформированной кости. Костная ткань представлена в виде хаотично расположенных костных балок и тяжей, формирующих пластинчатые структуры (рисунок 2). Костные балки с высокой степенью минерализации и активным продольным ростом. Средняя площадь костной ткани составила $79.2 \pm 5.5\%$, фиброзной и хрящевой ткани $11.6 \pm 4.5\%$ и $9.2 \pm 4.2\%$, соответственно (таблица 3). Во 2 группе на 30 сутки зона дефекта представлена компактной минерализованной костной тканью $82.9 \pm 6.4\%$ с Гаверсовыми каналами различных размеров и неоваскуляризацией. Средняя площадь фиброзной и хрящевой ткани составила $7.7 \pm 4.3\%$ и $9.4 \pm 3.3\%$, соответственно (таблица 3).

Ни на одном из участков гистологических срезов в группе с перфорированным аллогraftом и группе с перфорированным аллогraftом с PRP не было обнаружено никаких признаков гиперплазии хондроидной или костной мозоли. Обнаружены тонкие слои фиброзной ткани и кровеносных сосудов с различной степенью резорбции аллогraftа с наличием остеокластов и фиброваскулярных структур. Эти находки одинаково наблюдались в обеих группах. Использование PRP не вызывало каких-либо дополнительных гистологических изменений.

Обсуждение. Все больше исследований демонстрирует, что аутоплазма, обогащённая тромбоцитами, улучшает регенеративные свойства соединительной и эпителиальной ткани за счет повышения активности фибробластоподобных клеток и стимулирования их пролиферации [8, 9, 16]. Возможность комбинированного применения такой плазмы с различными заполнителями костной ткани позволяет применять ее и при различных видах дефектов костной ткани [11-13, 17]. Проведенное исследование показало, что применение PRP в сочетании с перфорированным аллогraftом улучшает и усиливает остеогенез в сравнении с группой применения перфорированного аллогraftа без дополнительных биокомпонентов. Усиление репаративных процессов в костной ткани продемонстрировало стабильное увеличение количества остеобластов в течение всего периода наблюдения по сравнению с группой, где PRP не использовалось. Остеобласты тотально и циркулярно выстилали костные фрагменты аллогraftа новообразующейся костной тканью и формировали множественные пучки остеобластных клеток с разнонаправленным ростом костной ткани и выраженным феноменом «bridging» костных фрагментов. Мы полагаем что перфорированный аллогraft в сочетании с PRP улучшает

остеокондуктивный потенциал и вызывает остеоиндуктивный эффект, что выражается усилением и ускорением роста и созревание костной ткани в зоне дефекта.

Помимо остеобластов и остеокластов, традиционно считающихся ключевыми участниками процессов ремоделирования костной ткани, важную роль в регулировании и контроле процессов играют остециты [18-20]. Действие остецитов формирует «контролируемую костную стратегию», направленную на репарацию и ремоделирование кости [21, 22]. Остециты производят сигналы для контроля функций клеток остеобластов, тем самым регулируя моделирование кости, и помогая формированию новой [23, 24]. Исследования *in vitro* показали, что остециты являются негативным регулятором активности остеокластов и могут играть важную роль в запуске местного ремоделирования кости [25, 26]. Наличие достаточного количества живых остецитов является обязательным условием ремоделирующей активности костной ткани в зоне дефекта. Более высокое количество остецитов, обнаруженное в настоящем исследовании в кости при использовании PRP, по сравнению с использованием перфорированного аллогraftа, свидетельствует о том, что PRP улучшает репарацию и костное ремоделирование.

При анализе репаративной модели выявлено, что относительное количество микрососудов в группе с PRP статистически значимо выше ($p < 0.05$), чем в группе сравнения перфорированного аллогraftа без PRP. В группе с PRP микрососуды имели относительно равномерное распределение по всей зоне дефекта уже на 14 день, тогда как в группе сравнения активный ангиогенез носил неравномерный характер, отмечался более плотно в периферических зонах дефекта (рисунок 1). Процесс ангиогенеза является значимым и необходимым для трофики, роста и созревания костной ткани [20, 27]. Использование PRP в регенерации мягких тканях усиливает ангиогенез, что является его основным главным биоэффектом [28]. Выявлено, что формирование более плотных зон созревающей и зрелой костной ткани отмечалось в зонах с относительно большим количеством микрососудов. Предполагается, что PRP индуцированный эффект активности роста и созревания костной ткани наиболее вероятно связан с прямым действием на ангиотрофику и косвенно - на остеоиндуктивный эффект.

Далее, показано, что в группе с PRP не выявлено отклонений репарации костной ткани, ассоциированной с недостаточным или избыточным формированием кости. Новообразованная костная ткань в обеих группах характеризовалась нормальным гистопаттерном: (1) костная пластинка на выходила за пределы толщины костного дефекта и не переходила на костную пластинку вне дефекта, (2) имела ламинарное слоистое строение с фокальной хаотичной моделью в области

преимущественно гаверсовых каналов, (3) относительное количество костной ткани и гаверсовых каналов не отличалось между группами и по строению кости вне костного дефекта.

Вопросы использования биологических и синтетических препаратов, влияющих на рост и созревание костной ткани, обширны и давно рассматриваются. Ранее опубликовано, что применение различных биологических и синтетических препаратов проводится без явно достоверных данных воздействия на тонкий механизм эндогенной регуляции роста костной ткани [16, 17, 28], что патологический рост и отклонения созревания костной ткани ассоциируется с фиброзной дисплазией и экзостозами [29]. В группах настоящего эксперимента - как с PRP, так и в группе сравнения- патологии или избыток формирования костной ткани не выявлены. Предполагается, что применение PRP не вызывает изменения центральной или эндогенной регуляции механизмов прямой и обратной передачи сигналов, в частности, нейроэндокринной и нейрогуморальной, но более вероятно улучшает локо-региональный механизм и микроокружение зоны дефекта с усилением остеоиндуктивных и кондуктивных эффектов биоаллогraftа.

Гистоморфометрический анализ репаративной модели не выявил активного воспалительного, аллергического или некротического пути в зоне репарации дефекта костной ткани с применением PRP перфорированного алогraftа и группе сравнения. Можно считать, что биокомплекс PRP-аллогraft является биосовместимым и не вызовет иммунологического ответа макроорганизма. Обнаруженная лимфогистиоцитарная инфильтрация периаллогraftных зон является реактивным процессом в рамках репарации зоны дефекта. Ранее данный феномен показан как феномен репаративного реактивного микроокружения для ремоделирования аллогraftа [30]. В настоящем исследовании также обнаружен незначительно пониженный уровень лимфогистиоцитарного инфильтрата в группе PRP -аллогraftа по сравнению с группой перфорированного аллогraftа. Мы полагаем, что PRP способствует ускорению процесса ремоделирования аллогraftа, после чего лимфогистиоцитарный инфильтрат рассасывается.

Сильной стороной данного исследования является сравнительная характеристика использования перфорированного аллогraftа с применением PRP, что позволило выявить позитивные стороны PRP в костной регенерации.

Слабые стороны: в обсуждении остается непосредственный эффект воздействия PRP на костную ткань. Действует ли он непосредственно на остеосинтез и созревание кости или опосредованно через формирование благоприятного микроокружения с высоким индексом ангиогенеза? Для получения ответа на этот вопрос необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, показано, что комплекс PRP-аллографт улучшает репарацию костной ткани в зоне индуцированного дефекта в эксперименте на кроликах. Выявлено, что PRP усиливает процесс ангиогенеза и формирование новообразованной костной ткани. Предполагается, что основной эффект улучшения osteoconductive и osteoinductive потенциалов аллографта PRP связан с формированием локального благоприятного микроокружения с активным префузионным и диффузионным потенциалом стромального каркаса, что способствует более активному росту и созреванию костной ткани.

Конфликт интересов

Не заявлен.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование

Настоящее исследование финансировалось Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (грант №AP09260954)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Winkler T., Sass F.A., Duda G.N., Schmidt-Bleek K. A review of biomaterials in bone defect healing, remaining shortcomings and future opportunities for bone tissue engineering: The unsolved challenge // *Bone Joint Res.* - 2018. - V 7(3). - P.232-243.
2. Molina C. S., Stinner D. J., Obremesky W. T. Treatment of traumatic segmental long-bone defects: a critical analysis review // *Journal of Bone and Joint Surgery Reviews.* - 2014. - V 2(4-e1). – P.1-11.
3. Chiarello E., Cadossi M., Tedesco G., Capra P., Calamelli C., Shehu A., Giannini S. Autograft, allograft and bone substitutes in reconstructive orthopedic surgery// *Aging Clin Exp Res.* - 2013. - V 25(1). - P.101-103.
4. Lauthe O., Soubeyrand M., Babinet A., Dumaine V., Anract P., Biau D. J. The indications and donor-site morbidity of tibial cortical strut autografts in the management of defects in long bones // *Bone Joint J.* - 2018. - V 100-B. - P. 667-674.
5. Godavitarne C., Robertson A., Peters J., Rogers B. Biodegradable materials // *Orthop Trauma.* - 2017. - V 31. - P.316-320.
6. Moreno M., Amaral M.H., Lobo J.M.S., Silva A.C. Scaffolds for bone regeneration: state of the art // *Current Pharmaceutical Design.* - 2016. - V 22(18). - P.2726–2736.
7. Platelet-rich plasma: Growth factors and pro- and anti-inflammatory properties // *Journal of Periodontology.* - 2007. - V 4. - P. 661-669.

8. Malhotra A., Pelletier M. H., Yu Y., Walsh W. R. Can platelet-rich plasma (PRP) improve bone healing? A comparison between the theory and experimental outcomes // Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. - 2013. - V 133(2). - P.153-165.
9. Solakoglu O., Heydecke G., Amiri N., Anitua E. The use of plasma rich in growth factors (PRGF) in guided tissue regeneration and guided bone regeneration. A review of histological, immunohistochemical, histomorphometrical, radiological and clinical results in humans // Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger. - 2020. - V 231(151528). – P.1-11.
10. Nather A., Wong K. L., David V., Pereira B. P. Allografts with autogenous platelet-rich plasma for tibial defect reconstruction: a rabbit study // Journal of Orthopaedic Surgery. - 2012. – V 20(3). - P.375-380.
11. Peerbooms J. C., Colaris J. W., Hakkert A. A., Van Appeldorn M., Bruijn D. J., Den Ouden B. L., Gosens T. No positive bone healing after using platelet rich plasma in a skeletal defect. An observational prospective cohort study // International Orthopaedics. - 2012. - V 36(10). - P. 2113-2119.
12. Tuleubaev B., Saginova D., Saginov A., Tashmetov E., Koshanova A. HEAT TREATED BONE ALLOGRAFT AS AN ANTIBIOTIC CARRIER FOR LOCAL APPLICATION // Georgian Med News. - 2020. - V 306. - P.142-146.
13. Pruss A., et al. Validation of the 'Marburg bone bank system' for thermoinfection of allogenic femoral head transplants using selected bacteria, fungi and spores // Biologicals. - 2003. - V 31(4). – P.287-294.
14. Davis V. L., Abukabda A. B., Radio N. M., Witt-Enderby P. A., Clafshenkel W. P., Cairone J. V., Rutkowski J. L. Platelet-Rich Preparations to Improve Healing. Part II: Platelet Activation and Enrichment, Leukocyte Inclusion, and Other Selection Criteria // Journal of Oral Implantology. - 2014. - V 40(4). - P.511-521.
15. Jethwa J., Ireland R. S., Chan D. Does a combination of platelet-rich plasma and decalcified freeze-dried bone allograft offer advantages over decalcified freeze-dried bone allograft alone when using pocket depth and clinical attachment level as markers for periodontal healing? A literature review // Journal of Investigative and Clinical Dentistry. - 2019. - V 10(2). - e12397.
16. Cullinane D.M. The role of osteocytes in bone regulation: Mineral homeostasis versus mechanoreception // J Musculoskelet Neuronal Interact. - 2002. - V2. - P.242–244.
17. Bonewald L. The amazing osteocyte // J Bone Miner Res. - 2002. - V26. - P.229–238.
18. Neve A., Corrado A., Cantatore F. Osteocytes: central conductors of bone biology in normal and pathological conditions // Acta Physiol. - 2012. – V 204. - P.317–330.
19. Kennedy O.D., Herman B.C., Laudier D.M., Majeska R.J., Sun H.B., Schaffler M.B. Activation of resorption in fatigueloaded bone involves both apoptosis and active pro-osteoclastogenic signaling by distinct osteocyte populations // Bone. - 2012. - V50. - P.1115–1122.
20. Qiu S., Rao D.S., Fyrhie D.P., Palmitkar S., Parfitt A.M. The morphological association between microcracks and osteocyte lacunae in human cortical bone // Bone. - 2005. - V37. - P.10–12.
21. Bonewald L.F. The amazing osteocyte // J Bone Miner Res. - 2011. – V 26. - P.229–238.
22. Martin R.B. Toward a unifying theory of bone remodeling // Bone. - 2000. – V 26. - P.1–6.
23. Gu G., Mulari M., Peng Z., Hentunen T.A., Väänänen H.K. Death of osteocytes turns off the inhibition of osteoclasts and triggers local bone resorption // Biochem Biophys Res Commun. - 2005. –V 335. - P.1095–1101.

24. Kennedy O.D., Herman B.C., Laudier D.M., Majeska R.J., Sun H.B., Schaffler M.B. Activation of resorption in fatigueloaded bone involves both apoptosis and active pro-osteoclastogenic signaling by distinct osteocyte populations // *Bone*. - 2012. -V50. - P. 1115–1122.
25. Brownlow H.C., Reed A., Simpson A.H. The vascularity of atrophic non-unions// *Injury*. - 2002. – V 33(2). - P. 145–150.
26. Kakudo N., Morimoto N., Kushida S., Ogawa T., Kusumoto K. Platelet-rich plasma releasate promotes angiogenesis in vitro and in vivo // *Med Mol Morphol*. - 2014. – V 47(2). - P. 83-89.
27. Bates P., Ramachandran M. Bone injury, healing and grafting // In book: *Basic Orthopaedic Sciences*. – London: CRC Press, 2017. – 544 p.
28. Tuleubaev B.E., Kamyshansky E.K., Saginova D.A., Tashmetov E.R., Koshanova A.A. A Histologic and Histomorphometric Analysis of Bone Tissue Regeneration with Perforated Bone Allograft in Rabbit Femur Defect // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. - 2021. – V 05. - P. 12-18.

Поступил в редакцию 01.06. 2022

Поступил на редактирование 23.06.2022

Сведения об авторах

Ташметов Эльярбек Розматжанович – магистр медицинских наук, докторант, Медицинский университет Караганды. ; tashmetov.e@gmail.com; +77020079494.

ORCID: [0000-0002-2614-4710](https://orcid.org/0000-0002-2614-4710) - автор для корреспонденции

Тулеубаев Берик Еркебуланович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней Медицинского университета Караганды. Караганда. berik-karaganda@rambler.ru; 87013322468, ORCID: [0000-0002-9640-2463](https://orcid.org/0000-0002-9640-2463)

Сагинова Дина Азимовна – PhD, заведующая центром прикладных научных исследований, Национальный научный центр травматологии и ортопедии им. академика Н.Д.Батпенова. Нур-Султан. saginova_d@nscto.kz; 87015998758
ORCID: [0000-0001-9551-5354](https://orcid.org/0000-0001-9551-5354)

Кошанова Амина Амантаевна – ассистент кафедры, Медицинский университет Караганды. Караганда. koshanova87@mail.ru; 87023516940
ORCID: [0000-0001-8620-2196](https://orcid.org/0000-0001-8620-2196)

ТУЛЕУБАЕВ Б.Е.¹ , ТАШМЕТОВ Э.Р.¹ , САГИНОВА Д.А.² , КОШАНОВА А.А.¹

¹Қарағанды медицина университеті, Қарағанды қ.

²Академик Н.Д.Батпенев атындағы ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Нұр-Сұлтан қ.

ТРОМБОЦИТТЕРГЕ БАЙЫТЫЛҒАН АУТОПЛАЗМАМЕН ҚОСА СҮЙЕК АЛЛОГРАФТЫН ҚОЛДАНУ КЕЗІНДЕ СҮЙЕК АҚАУЫ РЕГЕНЕРАЦИЯСЫНЫҢ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Тромбоциттерге байытылған плазма сүйек регенерациясында кеңінен қолданылады, өйткені белсендірілген тромбоциттерден бөлінетін өсу факторлары сүйек жасушаларына остеоиндуктивті әсер етеді. Клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулердің көпшілігі тромбоциттер концентраттары сүйек регенерациясының нәтижесін жақсартатынын көрсеткенімен, кейбір зерттеулер сәйкес келмейтін нәтижелерді және тіпті сүйектің жазылуына теріс әсер ететінін мәлімдейді.

Материалдар мен әдістер. Зерттеу салмағы мен жасы салыстырмалы түрде бірдей 32 зертханалық қоянға жүргізілді. Сүйек аллогraftтары Марбургтік сүйек банк жүйесі бойынша дайындалды. Тромбоциттерге байытылған плазма (PRP) қос центрифугалау тәсілімен алынды. Жалпы анестезиямен ұйықтатылған қояндарда диаметрі 5 мм, тереңдігі 10 мм болатын ортан жілікке ақау модельденді. Сүйек ақауын толтыру үшін қолданылатын материалға байланысты барлық қояндар 2 топқа бөлінді: 1 топта ақау аллогraftпен толтырылған; 2 топта – тромбоциттермен байытылған аутоплазмамен қосылған аллогraft. Имплантациядан кейін 14 және 30 күндері әр топтан 8 қоян материал үлгісін алу үшін эксперименттен шығарылды. Сүйек тінінің репаративті регенерациясы гистологиялық, гистохимиялық зерттеу әдістерімен бағаланды.

Нәтижелері. Нәтижелер сүйек ақауында әртүрлі дәрежеде жаңа сүйек пайда болғанын көрсетті. 14-ші күні PRP тобында остеобласттар мен остеоциттердің орташа саны 1-топқа қарағанда айтарлықтай жоғары болды ($p < 0,05$), ал остеокласттар санында айырмашылықтар табылмады ($p = 0,686$). Сондай-ақ, PRP бар топта ақау аймағында жаңадан түзілген сүйек тінінің саны PRP жоқ топқа қарағанда көбірек болды ($p = 0,04$). 30-шы күні остеобласттар мен остеоциттердің саны бойынша топтар арасында статистикалық маңызды айырмашылық жоқ (сәйкесінше $p = 0,343$ және $p = 0,716$). PRP бар топта ақау аймағында сүйек тінінің қатынасы PRP жоқ топқа қарағанда жоғары болды ($p = 0,987$).

Қорытындылар. Аллогенді сүйекті PRP-мен бірге қолдану сүйек ақауларын емдеудегі кешенді стратегияның бөлігі болуы мүмкін.

Негізгі сөздер: Сүйек аллогraftы, сүйек ақауы, PRP, Марбургтік сүйек банк жүйесі

TULEUBAEV B.E.¹ , TASHMETOV E.R.¹ , SAGINOVA D.A.² , KOSHANOVA A.A.¹

¹Karaganda Medical University, Karaganda.

²National scientific center of Traumatology and Orthopedics named after N.D. Batpenov

Morphological features of bone defect regeneration when using bone allograft in combination with platelet-rich plasma

Abstract. Platelet-rich plasma is widely used for bone tissue regeneration because of growth factors released from activated platelets have an osteoinductive effect on bone cells. Although most preclinical and clinical studies show that platelet concentrates improve bone regeneration outcomes, some studies reported about controversial results and even negative effects on bone healing.

Materials and Methods. The study was conducted with 32 rabbits of the same species and comparable weight, and age. Bone allografts were prepared according to the Marburg bone bank system. Platelet-rich plasma (PRP) was obtained by double centrifugation. In rabbits a femoral bone defect of 5 mm in diameter and 10 mm deep was modeled in rabbits under general anesthesia. 2 groups were formed depending on the material used to replace the bone defect.: Group 1 - defect filled with allograft; Group 2 defect filled with allograft and platelete-rich plasma. At Days 14 and 30 after implantation, 8 rabbits from each group were selected to be sampled. The reparative regeneration of the bone tissue was estimated by means of histological, histochemical methods.





Results. New bone of different levels was formed in the bone defect. At Day 14 average number of osteoblasts and osteocytes was significantly more ($p < 0,05$) in the PRP- group than in the 1st one, while the number of osteoclasts showed no difference ($p = 0,686$). Also, a greater amount of newly formed bone tissue in the defect area was observed in PRP - group in comparing with the no PRP-group ($p = 0,04$). At Day 30 no statistically significant difference between the groups in the number of osteoblasts and osteocytes ($p = 0,343$ and $p = 0,716$ respectively) was observed. Ratio of bone tissue in defect zone was higher in PRP-group than in no PRP- group. ($p = 0,987$).

Conclusions. Use of allogeneic bone in combination with PRP may become a part of a comprehensive strategy of bone defects treatment..

Keywords: bone allograft, bone defect, PRP, Marburg bone bank system

УДК: 616-01/09

DOI 10.53065/kaznmu.2022.93.79.009

А.А.ШАЛЫГИНА ¹, Л.Г.ТУРГУНОВА ¹, Д.А.КЛЮЕВ ¹,
Л.Л.АХМАЛТДИНОВА ²

¹ НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда.

² Национальный Научный Кардиохирургический Центр, Нур-Султан

ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Аннотация

Актуальность. У пациентов с ревматоидным артритом (РА) повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, патогенетическими механизмами развития которых являются инсулинорезистентность (ИР) и эндотелиальная дисфункция. Показано, что у пациентов с ревматоидным артритом чаще встречается инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция, но точные механизмы этого взаимодействия до конца не изучены.

Дизайн исследования: Проведено наблюдательное когортное поперечное исследование. Критерии включения в основную группу: лица обоих полов в возрасте от 25 до 70 лет с верифицированным диагнозом ревматоидный артрит, длительностью заболевания более одного года (n=86). Как определяли репрезентативность?) Набор пациентов для основной группы исследования был осуществлен путем случайной выборки среди пациентов, состоящих на учете с диагнозом «ревматоидный артрит» в городских поликлиниках №№1, 3 города Караганды в период с января по май 2019 года. В основную группу не были включены лица имеющие критерии исключения, с длительностью ревматоидного артрита менее одного года, а также отказавшиеся от участия в исследовании. Контрольную группу составили лица от 25 до 70 лет, проходившие скрининг в доврачебных кабинетах двух городских поликлиник №№1,3 города Караганды. Из первоначально отобранных для контрольной группы были исключены лица, имеющие любые верифицированные воспалительные заболевания суставов, а также имеющие критерии исключения. Согласно дизайну исследования, допустимыми состояниями для контрольной группы были наличие

артериальной гипертензии, ожирения, дислипидемии, как отдельных компонентов метаболического синдрома. При наличии «полного» метаболического синдрома, согласно критериям Международной Федерации Диабета (IDF, 2009), также было применено исключение из контрольной группы исследования. После процедуры последовательного исключения, окончательно контрольную группу составили 105 человек. (сколько было вначале?). Критерии исключения: верифицированный ранее сахарный диабет или любое другое нарушение толерантности к глюкозе, наличие верифицированного метаболического синдрома, перенесенные ранее сердечно-сосудистые события, а также состояния недостаточности внутренних органов в стадии декомпенсации, беременность. Все участники исследования подписали информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом НАО «Медицинский университет Караганды». Исследование проведено согласно принципам Good Clinical Practice Guidelines (GCP) и Хельсинской Декларации.

Цель. Оценить инсулинорезистентность у пациентов с ревматоидным артритом, исследовать уровень Эндокана 1, как биомаркера эндотелиальной дисфункции и определить связи эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности у этих пациентов.

Материалы и методы. Проведено обсервационное когортное поперечное исследование в рамках научно-технической программы. В основную группу включены 86 человек с верифицированным диагнозом ревматоидный артрит в возрасте от 25 до 70 лет. Контрольную группу составили лица без ревматоидного артрита в количестве 105 человек. Все участники исследования прошли анкетирование, физикальное обследование и лабораторный скрининг. Уровень инсулинорезистентности определен посредством индекса НОМА-ИР. Уровень эндокана был исследован в качестве маркера эндотелиальной дисфункции. Статистическая обработка проведена при помощи статистической программы - SPSS for Windows, version 23.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA. В основную группу не были включены лица имеющие критерии исключения, с длительностью ревматоидного артрита менее одного года, а также отказавшиеся от участия в исследовании. Оценен уровень инсулинорезистентности посредством индекса НОМА-ИР, определен уровень эндокана с последующим анализом полученных результатов. Статистическая обработка проведена при помощи статистической программы, применяемой для обработки материалов гуманитарных наук - SPSS for Windows, version 23.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA.

Результаты. По результатам исследования обнаружены значительно более высокие уровни ИР у лиц с РА (47%), по сравнению с контрольной группой (13%). Наблюдается корреляционная зависимость между наличием ИР и

ИМТ, ОТ, а также снижением уровня ЛПВП. Уровень эндокана в сыворотке крови у пациентов с ревматоидным артритом выше (Me=2888.1 пг/мл), чем у пациентов с ревматоидным артритом без инсулинорезистентности (Me=2188.3 пг/мл), и выше чем этот же показатель у лиц без ревматоидного артрита (Me=1856.9 пг/мл). Обнаружены взаимодействия между уровнем эндокана и ИР у пациентов с ревматоидным артритом ($p=0,007$), но не у лиц без РА ($p=0,831$).

Выводы. Распространенность инсулинорезистентности значительно выше в группе с ревматоидным артритом (47%), по сравнению с группой без ревматоидного артрита (13%). Уровень эндокана выше у пациентов с ревматоидным артритом в сочетании с инсулинорезистентностью. Уровень эндокана оказывает влияние на ИР у пациентов с РА, но не у пациентов без РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, эндокан, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция.

Введение. Заболеваемость и смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы остается важной проблемой медицины. Установлено, что кардиоваскулярная патология у пациентов с ревматоидным артритом (РА) встречается чаще, чем в общей популяции и сопоставима с таким же показателем у пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) 2 типа [1].

Однако, влияние традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как курение, дислипидемия, артериальная гипертензия не может полностью объяснить повышенный риск кардиоваскулярных явлений у пациентов с ревматоидным артритом. Одним из патогенетических механизмов развития и прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов является хроническое воспаление. Хроническое воспаление лежит в основе таких патогенетических явлений как инсулинорезистентность (ИР) и эндотелиальная дисфункция (ЭД) [2,3].

ИР связана с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний в 1,7 раза и способствует развитию диабета 2 типа среди населения в целом [4]. Инсулинорезистентность связана с повышенным кардиоваскулярным риском, как в общей популяции, так и у пациентов с ревматоидным артритом [5,6].

По сообщениям разных авторов показано, что ИР у лиц с РА варьирует от 55 до 58%, что значительно превышает этот же показатель в контрольной группе (19%) [7].

Эталонным стандартом для количественной оценки ИР является эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест [7]. Однако, проведение этого теста в повседневной практике ограничено ввиду сложности его

выполнения. Среди доступных альтернативных методов оценки ИР, наиболее часто используемой является гомеостатическая модель оценки ИР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance - HOMA-IR), основанная на математических уравнениях, которые описывают связь между уровнем глюкозы в крови натощак и инсулином [8,9,10].

Эндотелиальная дисфункция, развивающаяся в ответ на хроническое воспаление, характеризуется активацией эндотелиальных клеток, их недостаточной репарацией и приводит, в конечном итоге, к развитию и прогрессированию атерогенеза. Доказано, что у пациентов с ЭД наблюдается РА [11]. Активированные эндотелиальные клетки индуцируют повышенную проницаемость сосудов для белков плазмы, экспрессию провоспалительных цитокинов, хемокинов и ферментов, и активацию молекул адгезии [12]. Процесс ЭД запускается гораздо раньше клинических проявлений атеросклероза, поэтому поиск маркеров ЭД, как ранних предвестников атеросклероза, является важной задачей, направленной на потенциально ранее выявление атеросклеротического поражения сосудов и возможность использования профилактических мероприятий.

Одним из маркеров эндотелиальной дисфункции является эндокан [13]. Эндокан в высокой степени экспрессируется в синовиальной ткани РА. Концентрация Эндокана увеличивается под действием ИЛ-1, ФНО- α . Эндокан может стимулировать клеточную инвазию, миграцию клеток и ангиогенез в пораженных артрите суставах [14]. Уровни этого биомаркера повышены при инсулинорезистентности, а также у пациентов с ревматоидным артритом [15-19]. Однако, мы не обнаружили в литературе данных, описывающих исследование эндокана у лиц с ревматоидным артритом в зависимости от наличия или отсутствия инсулинорезистентности.

Материалы и методы 1. Дизайн исследования: Проведено наблюдательное когортное поперечное исследование. Критерии включения в основную группу: лица обоих полов в возрасте от 25 до 70 лет с верифицированным диагнозом ревматоидный артрит, длительностью заболевания более одного года (n=86). Онлайн генератор случайных цифр был использован для достижения репрезентативности выборки. Набор пациентов для основной группы исследования был осуществлен путем случайной выборки среди пациентов, состоящих на учете с диагнозом «ревматоидный артрит» в городских поликлиниках №№1,3 ОКБ исключить города Караганды в период с января по май 2019 года. В основную группу не были включены лица имеющие критерии исключения, с длительностью ревматоидного артрита менее одного года, а также отказавшиеся от участия в исследовании. Контрольную группу составили лица от 25 до 70 лет, проходившие скрининг в доврачебных кабинетах двух городских поликлиник №№1,3 города Караганды. Из первоначально отобранных для

контрольной группы были исключены лица, имеющие любые верифицированные воспалительные заболевания суставов, а также имеющие критерии исключения. Согласно дизайну исследования, допустимыми состояниями для контрольной группы были наличие артериальной гипертензии, ожирения, дислипидемии, как отдельных компонентов метаболического синдрома. При наличии «полного» метаболического синдрома, согласно критериям Международной Федерации Диабета (IDF, 2009), также было применено исключение из контрольной группы исследования. Для первичного скрининга в контрольную группу отобраны 300 человек. После проведения анкетирования и первичного обследования, у 105 человек выявлены критерии исключения. 70 человек отказались от участия в исследовании и у 20 отсутствовали полные данные по анкетированию или лабораторным тестам. После процедуры последовательного исключения, окончательно контрольную группу составили 105 человек. Критерии исключения: верифицированный ранее сахарный диабет или любое другое нарушение толерантности к глюкозе, наличие верифицированного метаболического синдрома, перенесенные ранее сердечно-сосудистые события, а также состояния недостаточности внутренних органов в стадии декомпенсации, беременность. Все участники исследования подписали информированное согласие. Каждому участнику исследования присвоен идентификационный номер. Для дальнейшей обработки материала была сформирована база данных, в которую не были включены личные данные пациентов. Исследование одобрено этическим комитетом НАО «Медицинский университет Караганды». Исследование проведено согласно принципам Good Clinical Practice Guidelines (GCP) и Хельсинской Декларации.

2. Диагностика ревматоидного артрита и определение степени его активности. Диагноз РА был верифицирован по критериям Американской коллегии ревматологов 2010/Европейской противоревматической лиги (EULAR) [20,21]. Активность заболевания была определена по индексу Disease Activity Score 28-СОЭ (DAS28-СОЭ) [22]. Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) была применена для оценки состояния самим пациентом.

3. Анкетирование. Участники исследования заполнили анкету, содержащую вопросы по социально-демографическим показателям, наличию традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, наличию хронических заболеваний. С целью получения более точной медицинской информации об участниках исследования, были проанализированы данные электронного паспорта здоровья.

4. Физикальный осмотр. Замерялась окружность талии (WC) стандартным методом для всех пациентов, артериальное давление (АД) - по три раза на каждой руке через 15 минут отдыха. За конечный результат

принято среднее арифметическое трех измерений. У всех пациентов рассчитан индекс массы тела (ИМТ) по стандартной формуле.

5. Лабораторная диагностика. Уровень глюкозы измеряли в капиллярной крови с помощью активной системы Accu-Chek через 12 часов голодания. Холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) определяли методом селективного осаждения. Образцы крови для лабораторной оценки биохимических показателей получены после ночного голодания. Уровни холестерина (ТГ) в крови определяли ферментативным колориметрическим методом с селективной защитой без преципитации. Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали с использованием уравнения Фридевальда. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли по методу Панченкова.

6. Оценка инсулинорезистентности. В связи со сложностью проведения эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста для оценки инсулинорезистентности был применен метод, предложенный Matthews D., et al в 1995 году - (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance - НОМА-IR). Оценка проводилась по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{инсулин (мкЕд/мл)} / 22,5 [8-10].$$

Значение индекса НОМА-IR $\geq 2,77$ соответствовало наличию ИР.

7. Определение в сыворотке крови Эндокана 1. Для определения растворимого эндокана 1 в сыворотке крови был проведен мультиплексный иммунофлуоресцентный анализ с использованием технологии xMAP (исследование на поверхности флуоресцентно кодированных магнитных частиц, известных как MagPex - микросферы). Для этого использовали устройство Bio plex 3D и набор реагентов Milliplex Human Cardiovascular disease Magnetic Bead, Bio-Plex Pro Human Diabetes, Bio-Plex RBM Hu Metab Panel 2. Результаты оценивали с использованием патентованных программ Luminex Xponent v. 4.0.846.0 и Bioplex Manager 6.1.

8. Статистическая обработка. Статистическая обработка материала проводилась с использованием статистической программы для обработки материалов, применяемых в гуманитарных науках (SPSS для Windows, версия 23.0, SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Все непрерывные переменные проверены на нормальное распределение с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. В нашем исследовании все переменные имели аномальное распределение, поэтому данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q25-Q75). Категорийные значения представлены в виде чисел и процентов. Все переменные имели аномальное распределение. Сравнения между двумя независимыми группами проведены при помощи критерия U Манна–Уитни для порядковых переменных или χ^2 – для категориальных переменных. Корреляционный ранговый анализ проведен с использованием коэффициента Спирмена.

Оценка шансов проводилась по методу многомерной логистической регрессии. Альтернативная гипотеза принималась при $p < 0,05$.

Результаты. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Анализ структуры исследуемых групп пациентов показал, что в группе с ревматоидным артритом преобладали женщины (68,6%), в группе без ревматоидного артрита – мужчины (62,9%). Медианы возраста не различались в исследуемых группах. Различия по социально-демографическим аспектам заключались в преобладании лиц с высшим образованием среди лиц без РА и лиц с инвалидностью – в группе с РА. В сравниваемых группах не обнаружено статистически значимых различий в таких поведенческих факторах риска развития ССЗ, как курение, недостаточное употребление овощей. Несмотря на отсутствие воспалительных заболеваний суставов в группе сравнения, данные о более интенсивной физической активности в этой группе отсутствуют. Следует отметить, что у пациентов группы с РА преобладали такие изменения, как повышенная окружность талии у женщин и отличное от нормального артериальное давление, в то время как у пациентов группы без РА имело место более частое выявление дислипидемических нарушений.

Таблица 1 - Общая характеристика пациентов по социальным признакам, наличию факторов риска ССЗ и биохимическим показателям

Признак	Пациенты с РА (n=86)	Пациенты без РА (n=105)	p
Пол n, %			
Женщины	59 (68,6)	39 (37,1)	0,273
Мужчины	27 (31,4)	66 (62,9)	
Возраст, лет Me(Q ₂₅ -Q ₇₅)	53,0 (47,0-59,0)	48,0 (31,0-55,0)	0,07
Женщины	52,0 (46,0-57,0)	49,0 (30,0-52,2)	
Мужчины	58 (48-62)	50,0 (42,0-56,0)	
Национальность			0,105
Казахи, n(%)	57(66,2)	55 (52,4)	
Русские, n(%)	15 (17,4)	34 (32,4)	
Другие, n(%)	14 (16,4)	16 (15,2)	
Семейное положение			0,272
- холост/ не замужем	8 (9,4)	13 (12,4)	
- женат/замужем	66 (76,8)	80 (76,2)	
- разведен/а	6 (6,9)	5 (4,8)	
- вдовец/вдова	6 (6,9)	6 (5,7)	
Образование			< 0,001
- среднее, n(%)	8 (9,4)	3 (2,9)	
- среднее специальное, n(%)	51 (59,3)	33 (31,4)	
- высшее, n(%)	27 (31,3)	69 (65,8)	
Род занятий			< 0,001
- работающий, n(%)	35 (40,6)	86 (82)	

- безработный, n(%)	17 (19,7)	17 (16,1)	
- инвалид, n(%)	34 (39,7)	2 (1,9)	
Физическая активность			
Да, n(%)	54 (62,7)	64 (61,0)	0,166
Нет, n(%)	32 (37,3)	41 (39,0)	
Курение в настоящий момент			0,9
Да, n(%)	13 (15,2)	17 (16,2)	
Нет, n(%)	73 (84,8)	88 (83,8)	
Ежедневное употребление овощей			0,48
Да, n(%)	50 (58,1)	59 (56,2)	
Нет, n(%)	36 (41,9)	46 (43,8)	
ОТ, см Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)			
Женщины	90,0 (81,0-98,0)	76.5 (71,7-90,0)	< 0,001
Мужчины	90,0 (80,0-92,0)	90 (80-94)	0,937
АО, n(%)	50 (58,1)	38 (36,2)	< 0,001
ИМТ, кг/м ² Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)			
Женщины	26,03 (22,6-29,9)	24,0 (21,3-27,7)	0,018
Мужчины	23,5 (21,1-28,2)	24.9 (23,6-27,2)	0,355
САД мм рт ст Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	120 (113-130)	110 (100-122)	< 0,001
САД мм рт ст ≥140 мм рт ст или АГ, n(%)	21 (24,4)	22 (21,0)	0,475
ДАД мм рт ст Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	80 (70-80)	70 (70-80)	0,029
ДАД мм рт ст ≥90 мм рт ст или АГ, n(%)	19 (22,1)	14 (13,3)	0,094
ХС, ммоль/л Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	5,9 (4,7-7,5)	5,4 (4,5-6,7)	0,237
Глюкоза крови, ммоль/л Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	5,2 (5,0-5,7)	5,4 (5,1-5,7)	0,101
СРБ мг/л Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	5 (5-10)	5 (5-5)	< 0,001
ТГ ≥1,7 ммоль/л, n(%)	9 (10,4)	12 (11,4)	0,845
ТГ ммоль/л Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	1,06 (0,6-1,4)	0,8 (0,5-1,2)	0,042
ЛПВП <1,29 ммоль/л(♀) / 1,03 ммоль/л (♂), n(%)	22 (25,5)	44 (41,9)	0,022
ЛПВП Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)			
Женщины	1,8 (1,4-2,7)	1,3 (1,1-1,5)	< 0,001
Мужчины	1,31(1,02-2,04)	1,1 (0,9-1,3)	0,038
ЛПНП, Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	3,0 (2,3-4,0)	3,6 (2,8-4.3)	0,019
Обозначения: * уровень значимости p<0,05. Сокращения: ИМТ-индекс массы тела; ОТ-окружность талии; СРП-С-реактивный белок; ХС ЛПВП- холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП- холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ-триглицериды; РА-ревматоидный артрит; СОЭ-Скорость оседания эритроцитов.			

В группах исследования был оценен уровень инсулинорезистентности по индексу НОМА-IR (таблица 2).

Таблица 2 – Выраженность ИР у лиц с ревматоидным артритом и в контрольной группе

Признак	Пациенты с РА (n=86)			Пациенты без РА (n=105)			p
	Муж (n=27)	Жен (n=59)	Всего (n=86)	Муж (n=66)	Жен (n=39)	Всего (n=105)	
НОМА-IR, Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	2,7 (1,5-4,1)	2,5 (1,2-5,3)	2,6 (1,3-4,6)	1,2 (0,4-1,7)	1,1 (0,6-2,1)	1,1 (0,5-1,8)	< 0,001
НОМА-IR ≥ 2,77, n(%)	12 (15,7)	27(31,3)	39 (47)	5(4,7)	9(8,8)	14 (13,5)	< 0,001

Анализ полученных результатов показал, что у половины (47%) пациентов с РА имеет место инсулинорезистентность, в то время, как в контрольной группе этот показатель не превысил и 15-процентной отметки. В обеих группах исследования среди лиц с ИР преобладали женщины.

В таблице 3 показан корреляционный анализ факторов, влияющих на инсулинорезистентность у пациентов с ревматоидным артритом и без ревматоидного артрита. Результаты проведенного анализа показали, что в обеих группах исследования имеется прямая корреляционная связь между индексом НОМА-IR и такими факторами как индекс массы тела и окружность талии, а также обратная корреляционная связь с уровнем ХС ЛПВП. В группе с РА имела место связь с уровнем общего холестерина, в то время как в группе без РА- с уровнем ТГ. Следует отметить, что нами также была обнаружена корреляция между индексом НОМА-IR и наличием РА (p< 0,001), однако при анализе факторов, относящихся к характеристикам РА (длительность и активность заболевания, получаемая терапия) в нашем исследовании корреляционной зависимости не выявлено.

Проведенный анализ уровня Эндокана 1 показал, что этот показатель увеличивается у пациентов с ревматоидным артритом, по сравнению с пациентами без ревматоидного артрита. Наличие инсулинорезистентности обуславливает рост этого показателя как в группе с ревматоидным артритом (Me=2888.1, пг/мл), так и без ревматоидного артрита (Me=1856.9, пг/мл). Наибольших значений показатель уровня сывороточного Эндокана достигает в группе пациентов с ревматоидным артритом в сочетании с инсулинорезистентностью (таблица 3).

Таблица 3 – Корреляционный анализ факторов, влияющих на инсулинорезистентность у пациентов с ревматоидным артритом и без ревматоидного артрита

Признак	Пациенты с РА (n=86)		Пациенты без РА (n=105)	
	r _s	p	r _s	p
Возраст, лет	-0,193	0,083	-0,011	0,909
Пол	0,009	0,939	0,01	0,921
ИМТ кг/м ²	0,282	0,01*	0,293	0,002*
ОТ, см	0,274	0,013*	0,232	0,017*
СРБ, мг/л	0,168	0,131	0,011	0,913
Холестерин, ммоль/л	-0,25	0,025*	0,015	0,879
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,409	< 0,001*	-0,273	0,005*
ХС ЛПНП, ммоль/л	- 0,009	0,939	0,006	0,952
ТГ, ммоль/л	0,002	0,988	0,38	< 0,001*
Наличие РА	-0,414	< 0,001*	-	-
Длительность РА, лет	- 0,037	0,74	-	-
DAS 28-СОЭ, балл	-0,027	0,808	-	-
СОЭ, мм/ч	- 0,008	0,944	-	-

Обозначения: * уровень значимости p<0,05.
 Сокращения: ИМТ-индекс массы тела; ОТ-окружность талии; СРБ-С-реактивный белок; ХС ЛПВП-холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП- холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ-триглицериды; РА-ревматоидный артрит; СОЭ-Скорость оседания эритроцитов.

Таблица 4 - Уровни Endocan 1 у пациентов с ревматоидным артритом и без ревматоидного артрита в зависимости от инсулинорезистентности

	РА+ИР	РА-ИР	Группа сравнения +ИР	Группа сравнения- ИР	p
Endocan 1, пг/мл, Ме	2888.1	2188.3	1856.9	1269.0	0.0001

Модель логистической регрессии с индексом инсулинорезистентности НОМА в качестве зависимой переменной и уровнем сывороточного Endocan 1 в качестве независимого предиктора, показала, что на Инсулинорезистентность у пациентов с РА оказывает влияние уровень Endocan 1. В то время как у пациентов без ревматоидного артрита такой зависимости не выявлено (таблица 4).

Таблица 5 – Модели логистической регрессии для пациентов с ревматоидным артритом и без ревматоидного артрита и НОМА в качестве зависимой переменной

Модель и зависимая переменная	В	Среднекв. ошибка	Вальд	Р уровень	Exp (В)	95% ДИ	
						Нижний	Верхний
Модель для пациентов с РА Эндокан 1	0.001	0.0001	7.328	0.007	1.001	1.000	1.002
Модель для пациентов без РА Эндокан 1	0.0001	0.0001	0.045	0.831	1.0	0.9	1.001

Обсуждение. Полученные данные по распространенности ИР у лиц с РА согласуются с результатами других авторов [23-26]. Так, Giles et al. сообщает о превышении на 30% частоты ИР (по данным определения индекса НОМА-IR) у лиц с РА, по сравнению с контрольной группой, подчеркивая рост на 61% по сравнению с контролем распространенности ИР среди лиц с РА при нормальной массе тела (ИМТ <25кг/м²) и низком общем кардиоваскулярном риске. Объясняя этот факт, авторы высказывают предположение, основанное на их предыдущих исследованиях, о большем содержании у лиц с РА висцерального жира, повышенное содержание которого не вносит на начальном этапе изменений в ИМТ [27]. В другом исследовании авторы сообщают о 55-процентной распространенности ИР у лиц с ранним РА при 25-процентной частоте ИР в контрольной группе (p <0,001), причем в данном исследовании наиболее важным предиктором развития ИР у лиц с ранним РА стал мужской пол [13]. О более низкой распространенности ИР среди пациентов с ранним РА (21,7%, 95% ДИ, 12,3 до 35,6) и отсутствии значимых различий (p = 0,592) с контрольной группой сообщает Manrique-Arija S et al. [28].

В литературных источниках имеются сообщения о связи ИР с ИМТ, как у лиц с РА, так и без РА [23, 24]. Как сообщает Manrique-Arija S et al единственными предикторами ИР, выявленными авторами в исследовании, были количество общего жира и длительность симптомов РА. Эти результаты позволяют предположить, что ИР может не присутствовать в течение первых нескольких месяцев артрита, но может развиваться впоследствии, при условии сохранения плохо контролируемого воспаления и увеличения количества жировой массы [28]. В отличие от нашего исследования, в котором не было обнаружено корреляционной зависимости между ИР и длительностью заболевания, получаемой терапией, Giles J et al сообщает, что среди пациентов с РА серопозитивность и применение

глюкокортикоидов (как при текущем применении, так и при кумулятивном воздействии) (только у женщин) были связаны с более высокими уровнями ИР, в тоже время, авторы не обнаружили связи ИР с активностью заболевания и показателями системного воспаления [23].

Имеются немногочисленные работы, посвященные исследованию Эндокана у пациентов с ревматоидным артритом. Так Noha A. Et al. в своей работе сообщают о повышенных уровнях Эндокана у пациентов с ревматоидным артритом и его связь с активностью заболевания [19]. Мы же в своей работе не обнаружили связи сывороточных уровней Эндокана с активностью ревматоидного артрита.

Таким образом, нами было обнаружено значительное увеличение распространённости инсулинорезистентности у лиц с ревматоидным артритом. Суррогатный маркер эндотелиальной дисфункции выше у пациентов с РА в сочетании с ИР, по сравнению с пациентами с ревматоидным артритом без ИР. Впервые обнаружены взаимодействия между уровнем эндокана и ИР у пациентов с РА, но не у пациентов без РА. Необходимы дополнительные исследования совместного влияния на риск развития сердечно-сосудистых событий у лиц с ревматоидным артритом.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование

Проведено в рамках научно-технической программы «Разработка научных основ формирования профилактической среды в целях сохранения общественного здоровья», подпункта «Разработка и совершенствование технологий воздействия на управляемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний на уровне ПМСП» (№ госрегистрации 0117РК00018).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boyer J.F., Gourraud P.A., Cantagrel A., et al. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis // *Joint Bone Spine*. – 2011. – V 78. – P. 179–83.
2. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty // *Nat Rev Cardiol*. – 2018. – V 15(9). – P. 505-522.
3. Soysal P, Arik F, Smith L, Jackson SE, Isik AT. Inflammation, Frailty and Cardiovascular Disease // *Adv Exp Med Biol*. – 2020. – V 1216. – P. 55-64.

4. Després J.-P., Lamarche B., Mauriège P., et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease // *New England Journal of Medicine*. – 1996. – V 334(15). – P. 952–958.
5. Janus A., Szahidewicz-Krupska E., Mazur G., Doroszko A. Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction Constitute a Common Therapeutic Target in Cardiometabolic Disorders // *Mediators Inflamm*. – 2016. – V 2016. – P. 3634948.
6. Ormazabal V., Nair S., Elfeky O., Aguayo C., Salomon C., Zuñiga F.A. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease // *Cardiovasc Diabetol*. – 2018. – V 17(1). – P.122.
7. Nicolau J., Lequerré T., Bacquet H., Vittecoq O. Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes // *Joint Bone Spine*. – 2017. – V 84(4). – P. 411-416.
8. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and abuse of HOMA modeling // *Diabetes Care*. – 2004. – V 27. – P. 1487–1495.
9. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia*. – 1995. – V 28. – P. 412–419.
10. Katz A., Nambi S.S., Mather K., et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2000. – V 85. – P. 2402–2410.
11. Yang X., Chang Y., Wei W. Endothelial Dysfunction and Inflammation: Immunity in Rheumatoid Arthritis // *Mediators Inflamm*. – 2016. – V 2016 (6813016). – P.1-10.
12. Pober J.S., Sessa W.C. Evolving functions of endothelial cells in inflammation // *Nat Rev Immunol*. – 2007. – V 7(10). – P. 803-815.
13. Ferraz Amaro I., Díaz González F., González Juanatey C., González Gay M.A. Resistencia insulínica y artritis reumatoide [Insulin resistance and rheumatoid arthritis] // *Reumatol Clin*. – 2011. – V 7(2). – P.124-129.
14. Kim K.S., Lee Y.A., Ji H.I., Song R., Kim J.Y., Lee S.H., Hong S.J., Yoo M.C., Yang H.I. Increased expression of endocan in arthritic synovial tissues: effects of adiponectin on the expression of endocan in fibroblast-like synoviocytes // *Mol Med Rep*. – 2015. – V 11(4). – P. 2695-2702.
15. Li M., Qian M., Xu J. Vascular Endothelial Regulation of Obesity-Associated Insulin Resistance // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2017. - V 4 (51). – P. 1-9.
16. Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Feletou M., Tang E.H. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update // *Acta Physiologica*. – 2017. –V 219. – P.22-96.
17. Mosevoll K.A., Lindås R., Wendelbo O., Bruserud O., Reikvam H. Systemic levels of the endothelium-derived soluble adhesion molecules endocan and E-selectin in patients with suspected deep vein thrombosis // *Springerplus*. – 2014. – V 3(571). – P. 1-9.
18. Cersosimo E., DeFronzo R.A. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases // *Diabetes Metab Res Rev*. – 2006. –V 22(6). – P.423-436.
19. Noha Abdelsalam, Ashraf Hussein Mohamed, Sameh Abdellatif , Eslam Eid, Ehsan Mohamed Rizk. Serum Level of Endothelial Cell-Specific Molecule -1 (ESM -1) as a New Potential Biomarker for Rheumatoid Arthritis Disease Activity. *TORJ*-12-189. DOI: 10.2174/1874312901812010189
20. Aletaha D., Neogi T., Silman A. J., et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2010. – V 69(9). – P.1580–1588.

21. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., McShane D.J., Fries J.F., Cooper N.S., et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 1988. – V 31. P. 315–324.
22. Prevoo M.L., van 't Hof M.A., Kuper H.H., van Leeuwen M.A., van de Putte L.B., van Riel P.L. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 1995. – V 38. – P.44–48.
23. Giles J.T., Danielides S., Szklo M., et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: disease related indicators and associations with the presence and progression of subclinical atherosclerosis // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. – V 67. – P. 626–636.
24. Müller R., Kull M., Lember M., Pölluste K., Valner A., Kallikorm R. Insulin Resistance in Early Rheumatoid Arthritis Is Associated with Low Appendicular Lean Mass // *Biomed Res Int.* – 2017. – V 2017(9584720). – P. 1-8.
25. Rho Y.H., Chung C.P., Solus J.F., Raggi P., Oeser A., Gebretsadik T., et al. Adipocytokines, insulin resistance, and coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2010. – V 62. – P. 1259–1264.
26. Hoes J.N., van der Goes M.C., van Raalte D.H., van der Zijl N.J., den Uyl D., Lems W.F., et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – V 70. – P. 1887–1894.
27. Giles J.T., Danielides S., Szklo M., Post W.S., Blumenthal R.S., Petri M., Schreiner P.J., Budoff M., Detrano R., Bathon J.M. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: disease-related indicators and associations with the presence and progression of subclinical atherosclerosis // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. –V 67(3). – P. 626-636.
28. Manrique-Arija S., Ureña I., Valdivielso P., et al. Insulin resistance and levels of adipokines in patients with untreated early rheumatoid arthritis // *Clinical Rheumatology.* – 2016. – V 35(1). – P. 43–53.

Поступил в редакцию 23.06.2022

Поступил на редактирование 30.06.2022

Сведения об авторах

Шалыгина Анна Андреевна/ Shalygina Anna Andreevna – **автор-корреспондент**, ассистент профессор кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский университет Караганды»; anuta.paa@mail.ru; город Караганда, Республика Казахстан; телефон 87479372805. <https://orcid.org/0000-0002-2293-4969>

Тургунова Людмила Геннадьевна/Turgunova Lyudmila Gennadievna – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский университет Караганды»; Turgunova@qmu.kz; город Караганда, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0002-6962-4247>

Клюев Дмитрий Анатольевич/Klyuyev Dmitriy Anatolievich - к.м.н., ассоциированный профессор, директор Научно-исследовательского Центра НАО «Медицинский Университет Караганды», Klyuyev@qmu.kz; <https://orcid.org/0000-0003-2012-2227>

Ахмалтдинова Людмила Леонидовна/Akhmaltdinova Lyudmila Leonidovna – к.м.н., ассоциированный профессор, старший исследователь Национальный Научный

Кардиохирургический Центр, город Нур-Султан, Республика Казахстан,
<https://orcid.org/0000-0001-5602-6136>

А.А.ШАЛЫГИНА ¹, Л.Г.ТУРГУНОВА ¹, Д.А.КЛЮЕВ ¹,
Л.Л.АХМАЛТДИНОВА ²

¹ КеАҚ «Қарағанды медицина университеті», Қарағанды қаласы

² Ұлттық Ғылыми Кардиохирургия Орталығы, Нұр-Сұлтан қаласы

РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТИ БАР НАУҚАСТАРДА ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСЫН ЖӘНЕ ИНСУЛИНГЕ ТӨЗІМДІЛІКТІ БАҒАЛАУ

Кіріспе. Ревматоидты артритпен (РА) ауыратын науқастарда жүрек-тамыр ауруларының даму қаупі жоғары. Кардио-васкулярлық аурулардың дамуының патогенетикалық механизмдері инсулинге төзімділік (ИТ) және эндотелиальды дисфункция болып табылады. Ревматоидты артритпен ауыратын науқастарда инсулинге төзімділік жиі кездеседі және эндотелий дисфункциясы орын алады. Алайда, бұл өзара әрекеттесудің нақты тетіктері толық зерттелмеген.

Материалдар мен әдістер. Ғылыми-техникалық бағдарлама шеңберінде обсервациялық когорттық көлденең зерттеу жүргізілді. Негізгі топқа 25-тен 70 жасқа дейінгі ревматоидты артрит диагнозы қойылған 86 адам кіреді. Бақылау тобына 105 адам ревматоидты артритсіз адамдар кірді. Зерттеудің барлық қатысушылары сауалнама, физикалық тексеру және зертханалық скринингтен өтті. Инсулинге төзімділік деңгейі ХОМА-ИР индексі арқылы анықталады. Эндоксан деңгейі эндотелиальды дисфункцияның белгісі ретінде зерттелді. Статистикалық өңдеу Windows үшін SPSS (23.0 нұсқасы, SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, АҚШ) статистикалық бағдарламаның көмегімен жүргізілді.

Зерттеу нәтижелері. Зерттеу нәтижелері бойынша бақылау тобымен (13%) салыстырғанда, РА пен ауыратын адамдарда (47%) ИТ едәуір жоғары деңгейі анықталды. ИР, ВМІ, ОТ, сондай-ақ HDL деңгейінің төмендеуі арасында корреляциялық байланыс бар. Ревматоидты артриті бар пациенттерде қан сарысуындағы эндокан деңгейі инсулинге төзімділігі жоқ ревматоидты артриті бар пациенттерге қарағанда жоғары (Me=2888.1 пг/мл) және ревматоидты артриті жоқ адамдарда осы көрсеткіштен жоғары (Me=1856.9 пг/мл). Ревматоидты артриті бар пациенттерде (p=0,007) эндокан 1 және ИР деңгейлері арасындағы өзара әрекеттесулер анықталды, бірақ РА жоқ адамдарда емес (p=0,831).

Тұжырымдар. Ревматоидты артриті бар топта (47%), ревматоидты артриті жоқ топпен (13%) салыстырғанда инсулинге төзімділіктің таралуы едәуір жоғары. Ревматоидты артриті бар пациенттерде инсулинге төзімділікпен бірге эндокан деңгейі жоғары. Эндокан деңгейі РА бар пациенттерде, бірақ РА жоқ пациенттерде емес, РА-ға әсер етеді.

Түйінді сөздер: ревматоидты артрит, эндокан, инсулинге төзімділік, эндотелиальды дисфункция.

A.A. SHALYGINA ¹, L.G. TURGUNOVA ¹, D.A. KLYUYEV ¹, L.L. AKHMALTDINOVA ²

¹ NCJSC «Medical University of Karaganda», Karagandy city

² National Scientific Cardiac Surgery Center, Nur-Sultan city

EVALUATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Abstract. Introduction. Patients with rheumatoid arthritis (RA) have an increased risk of cardiovascular diseases with insulin resistance (IR) and endothelial dysfunction as pathogenetic mechanism. Insulin resistance and endothelial dysfunction have been shown to be more common in patients with RA, but the exact mechanisms of this interaction are not fully understood.

Materials and methods. An observational cohort cross-sectional study was conducted within the framework of the scientific and technical program. The main group included 86 people with a verified diagnosis of rheumatoid arthritis aged 25 to 70 years. The control group consisted of persons without rheumatoid arthritis in the number of 105 people. All study participants underwent a questionnaire, physical examination and laboratory screening. The level of insulin resistance is determined by the HOMA-IR index. The level of endocan was investigated as a marker of endothelial dysfunction. Statistical processing was carried out using a statistical program - SPSS for Windows, version 23.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA.

Results. The study found significantly higher levels of IR in those with RA (47%) compared with the control group (13%). There was a correlation between the presence of IR and BMI, OT, as well as decreased HDL levels. The serum endocan levels in patients with rheumatoid arthritis were higher (Me=2888.1 pg/ml) than in patients with rheumatoid arthritis without insulin resistance (Me=2188.3 pg/ml), and higher than the same index in those without rheumatoid arthritis (Iu=1856.9 pg/ml). Interactions were found between endocan 1 level and IR in patients with rheumatoid arthritis ($p=0.007$), but not in those without RA ($p=0.831$).




Conclusions. The prevalence of insulin resistance was significantly higher in the rheumatoid arthritis group (47%) compared to the group without RA (13%). Endocan levels were higher in patients with RA combined with insulin resistance. Endocan levels have an effect on IR in patients with RA, but not in those without RA.

Key words: rheumatoid arthritis, endocan, insulin resistance, endothelial dysfunction.

ОБЗОРЫ

УДК: 616.721-002.77

DOI 10.53065/kaznmu.2022.67.22.010

Ю.М.ХАЙДАРОВА ^{1,2} Г.М.КУРМАНОВА ¹, К.С.ОМАРОВА ², А.
Е.АБДРАХМАНОВА ²

¹ КазНУ им. аль-Фараби; проспект Аль-Фараби 71, г.Алматы,

² Городской ревматологический центр, улица Айтеке Би 116, г.Алматы

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СЕРОНЕГАТИВНЫХ СПОНДИЛОАРТРИТОВ: ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ И ОПТИМИЗАЦИИ. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ. ОБЗОР

Аннотация. Серонегативный спондилоартрит (ССпА) - хронические воспалительные заболевания суставов, позвоночника и энтезисов, характеризующиеся сходством клинико-рентгенологической картины и наличием идентичных генетических особенностей, что затрудняет раннюю диагностику для врачей и, следовательно, назначение адекватной терапии для пациентов. Последние 50 лет ученые-ревматологи интенсивно занимаются разработкой и совершенствованием диагностических критериев ССпА [13]. Последние диагностические критерии ASAS (The Assessment of Spondylo Arthritis International Society - 2009, 2011) включают два основных фактора: наличие генетического маркера – HLA-B27 и воспаление крестцово-подвздошных суставов, подтвержденное с помощью МРТ или рентгенографии [21]. Однако данные факторы не помогают практикующим врачам в том объеме, как планировался учеными ранее в эндемичных зонах по бруцеллезу. Дифференциально-диагностические трудности между ССпА и хроническим бруцеллезом возникают из-за схожести и полиморфизма поражения опорно-двигательного аппарата. Целью данной статьи является изучение, анализ и выявления сильных и слабых сторон всех известных диагностических критериев спондилоартритов, а также оценка и сравнение их между собой для выяснения причин трудности ранней диагностики ССпА в регионах с эндемичными очагами бруцеллеза.

Ключевые слова: серонегативный спондилоартрит, аксиальные спондилит, периферический спондилоартрит, диагностические критерии, модифицированные Нью-Йоркские критерии, ASAS, хронический бруцеллез.

Введение. Серонегативный спондилоартрит (ССпА) представляет собой группу воспалительных ревматических заболеваний с общими

клиническими и этиологическими особенностями, включая осевой и периферический воспалительный артрит, энтезит, внесуставные проявления и тесную связь с наличием человеческого эпитопа лейкоцитарного антигена HLA-B27. В последнее время ранней диагностике этой группы заболеваний уделяется особое внимание, так как в течение десятилетия у большинства пациентов наблюдается потеря трудоспособности, и проявляются основные факторы неблагоприятного прогноза. По литературным данным, в первые 5 лет заболевания инвалидами становятся более 20% с анкилозирующим спондилитом (АС), при заболеваемости свыше 10 лет – 45%, а при поражении периферических суставов – 65% пациентов. У пациентов со значительным стажем показатели смертности существенно выше, чем в общей популяции [1].

В ранней диагностике ССПА огромную роль играет осведомленность врачей общей практики, которым необходимы удобные и простые диагностические критерии, способствующие выявлению и верификации ССПА у пациентов с хронической болью в спине. Эта проблема важна и для Казахстана. Основной жалобой пациентов с ССПА является хроническая воспалительная боль в спине. Известно также, что для бруцеллёза характерны воспалительные поражения позвоночника в виде спондилитов (поражение тел позвонков), спондилоартритов (поражение межпозвонковых суставов), остеохондритов (поражение межпозвонковых хрящей), которые впоследствии трансформируются в спондилёзы, спондилоартрозы и остеохондрозы, выявляемые рентгенологически. Поэтому есть основания включить бруцеллез в диагностический поиск для больных с хронической болью в спине.

Анкилозирующий спондилит является наиболее распространенным заболеванием в группе ССПА. По данным американских исследований, уровень заболеваемости АС составил 0,44-7,3 / 100 000, а распространенность 0,007-1,7%. Частота псориатического артрита (PsA) варьируется от 3,6 до 23,1 / 100 000 в различных исследованиях, а распространенность - от <0,1% до 0,4% при использовании различных классификационных критериев. Заболеваемость реактивным артритом (ReA) оценивается в диапазоне от 0,6 до 28 / 100 000 в исследованиях разных исходных популяций определенных случаев. Вновь предложенные критерии диагностики аксиального и периферического ССПА представляют собой интересный новый подход, облегчающий раннюю диагностику ССПА [2]. Однако следует отметить, что эти классификационные критерии были разработаны для использования в клинических условиях и не подходят для крупных эпидемиологических исследований, так как для достоверной оценки распространенности заболевания, необходимы критерии для выявления однородных групп пациентов.

Во второй половине XX века происходило накопление знаний об этиологии, патогенезе, клинического полиморфизма АС, и были предложены первые диагностические критерии для пациентов в популяционных исследованиях (Римские критерии) [4]. Критерии диагностики АС были представлены на Римской конференции в 1963 году (таблица 1) [5].

Таблица 1 - Римские клинические критерии АС [4]

<ol style="list-style-type: none"> 1. Боль в нижней части спине и скованность в течение более 3 месяцев, которая не купируется в состоянии покоя. 2. Боль и скованность в грудном отделе позвоночника. 3. Ограниченные движения в поясничном отделе позвоночника. 4. Ограничения экскурсий грудной клетки. 5. Наличие в анамнезе ирита или его последствий.
<p>Диагноз «анкилозирующий спондилит» выставляется при наличии сопутствующего двустороннего сакроилеита с любым одним из вышеуказанных клинических критериев.</p>

Согласно этим критериям требовалось либо наличие четырех из пяти клинических критериев, либо шестой критерий (рентгенографические стадии сакроилеита) плюс один из клинических критериев. Римские критерии были основаны на экспертном мнении, но позже, при оценке в популяционном исследовании коренных народов Америки, роль рентгенограмм была признана неудовлетворительной [6]. Это привело к модификациям Римских критериев [7], в результате чего в 1966 году появились Нью-йоркские критерии (таблица 2) [5], в которых большее значение уделялось боли в

Таблица 2 - Нью-йоркские клинические критерии АС [5, 7]

<ol style="list-style-type: none"> 1. Ограничение движения поясничного отдела позвоночника во всех 3 плоскостях. 2. Наличие боли крестцово-подвздошном сочленений и поясничном отделе позвоночника. 3. Ограничения экскурсии грудной клетки до 2,5 см или менее, измеренное на уровне четвертого межреберного пространства.
<p>Диагноз достоверный «анкилозирующий спондилит» выставляется при условии 1) наличия двустороннего сакроилеита 2-ой рентгеновской стадии и по меньшей мере одного клинического критерия или 2) наличия одностороннего сакроилеита 3-4-ой рентгеновской стадии или 2 двустороннего сакроилеита, связанного с наличием ПЕРВОГО клинического критерия (1) или с ДВУМЯ остальными (2,3) клиническими критериями.</p>
<p>Диагноз «Вероятный АС» выставляется, если имеется 3-4 стадия двустороннего сакроилеита, подтвержденная рентгенографически, без каких-либо вышеуказанных критериев.</p>

нижней части спины (поясничного отдела и крестцово-подвздошных сочленений). Из них, ввиду низкой специфичности, был исключен ирит и включены только достоверные стадии сакроилеита (стадия II с двух сторон или стадия III–IV с одной стороны).

Согласно Нью-Йоркским критериям сакроилеит является обязательным условием для диагностики АС. У <1% пациентов с классическим АС не выявляется патология в илеосакральных сочленениях (ИСС) [9]. Поэтому при оценке чувствительности данного критерия у пациентов с сакроилеитом следует изучать другие клиническими критерии. Тем не менее, сакроилеит выявляется не только при АС, но также может быть обнаружен при псориатическом артрите (ПсА), синдроме Рейтера и даже при ревматоидном артрите. Другие состояния, иногда вызывающие рентгенографические нарушения ИСС, которые приводят к возникновению сакроилеита, включают бруцеллез, туберкулез, гиперпаратиреоз, болезнь Педжета или метастазирование злокачественных опухолей. Следовательно, эти причины радиологического поражения ИСС следует максимально исключить до тестирования критериев на наличие АС.

В 1977 году Calin et al [10] сообщил о роли воспалительной боли в спине (ВБС), как скрининг-теста на АС. Подробно описаны пять характерных симптомов, доказывающих воспалительную природу боли в спине с чувствительностью 95% у 42 пациентов с АС и специфичностью 85% у 82 пациентов контрольной группы, если у них минимум 4 из 5 позиций положительны (таблица 3).

Таблица 3 - Анализ боли в спине как скрининг - тест для выявления АС

<p>Пять факторов дифференцируют боль в спине, вызванную спондилитом:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Начало ощущения дискомфорта в спине до 40 лет. 2. Острое начало. 3. Продолжительность боли не менее 3 месяцев. 4. Утренняя скованность. 5. Улучшение на фоне физических упражнений.

В 1984 году после тщательного изучения особенностей ВБС Van der Linden S. et. all [3,12] предложил изменение Нью-Йоркских критериев (mNY) (таблица 4), в которые был добавлен элемент, описывающий воспалительную боль в спине: боль в пояснице, скованность более 3 месяцев и улучшение после физических упражнений. Этот критерий описывал характер воспалительной боли в спине при АС более точно. Автор также исследовал семейный анамнез пациентов с АС в сравнении с общей популяцией для оценки риска развития АС у HLA-B27 положительных людей [12] и выявил корреляцию между различными клиническими критериями АС с наличием или отсутствием сакроилеита и антигена HLA-B27.

Таблица 4 - Модифицированные Нью-Йоркские критерии (mNY) АС

А. Диагноз
<u>1 Клинические критерии:</u> а) Боль в пояснице и скованность в течение более 3 месяцев, которые улучшаются с помощью физических упражнений и не стихающие в состоянии покоя. б) Ограничение движений поясничного отдела позвоночника, как в сагиттальной, так и фронтальной плоскости. в) Ограничение экскурсии грудной клетки относительно нормальных значений с учетом возраста и пола.
<u>2. Рентгенологические критерии</u> Сакроилеит выше 2 степени билатерально или односторонний сакроилеит 3-4 степени.
В. Градация
1. Достоверный АС, если радиологический критерий связан как минимум с 1 клиническим критерием.
2. Вероятный АС, если а) присутствуют три клинических критерия. б) присутствует рентгенологический критерий без каких-либо признаков или симптомов, удовлетворяющий клиническим критериям. В других случаях следует выявлять сакроилеит.

В 70-е годы XX в. по данным клинических проявлений, особенностей анамнеза, наследственности и результатов лабораторно-инструментального анализа стало очевидным, что АС является не единственным ССПА. После детального изучения случаев серонегативного ревматоидного артрита (РА) была выделена отдельная группа заболеваний – серонегативные спондилоартриты (ССПА). Данная группа заболеваний прогностически оценивалась как более благоприятные, чем РА. Позднее была обнаружена тесная связь между ССПА и носительством антигена гистосовместимости HLA-B27, которая отсутствует при РА.

С 2002 года согласно Берлинской классификации к группе ССПА относятся АС, реактивный артрит, ПсА, энтеропатический артрит, связанные с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и “недифференцированный спондилоартрит”, однако ранняя диагностика ССПА затруднена и часто запаздывает в связи с полиморфизмом дебюта болезни. Суставной синдром может быть разнообразным: преходящая асимметрия моно-олигоартритов нижних конечностей, у женщин – нестойкие полиартриты суставов кистей, при этом симптомы аксиального поражения и клинические проявления сакроилеита могут отсутствовать или присоединяться позже и носить непостоянный характер. Дебют заболевания может начинаться с внесуставных и внеаксиальных проявлений, таких как увеит или синдрома кишечной диспепсии.

Боль в спине является самой частой причиной обращения пациентов к врачу и, как известно, в 70% она обусловлена патологией мягких тканей позвоночника. Известно, что у врачей возникают трудности с определением характера боли в спине (воспалительной или дегенеративной), связи с чем сохраняется низкая насторожённость по этой группе заболеваний. Со временем пришло понимание того, что пациенты долгое время наблюдаются у других специалистов с диагнозом «остеохондроз позвоночника». Научные исследования, проведенные НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой в 2011 г. в 24 городах России, показали, что 62% пациентов с диагнозом АС наблюдались у терапевтов и неврологов с диагнозом «остеохондроз позвоночника». Обычно диагноз АС устанавливается с опозданием на 7-10 лет, хотя заболевание и клиническая картина известны свыше ста лет [14].

По данным исследования Feldtkeller et al. [15] (1080 пациентов, Германия и США, 2003 год) средний возраст пациентов до момента постановки диагноза составил 39,1 года для HLA B27 негативных и 33,2 года для HLA B27 позитивных пациентов, а средняя задержка постановки диагноза - 11,4 и 8,5 года, соответственно, с момента появления первых симптомов болезни. Эти данные привели к пониманию необходимости инструментов для ранней диагностики ССпА. Как следствие, началась разработка классификационных критериев для всей группы ССпА. В 1991 г. были созданы критерии Европейской группы по изучению ССпА (ЕгСПА) (таблица 5) [16], включающие клинические, анамнестические и рентгенологические составляющие. Они были опубликованы в октябре 1991 года. Перед разработкой новых критериев изучались данные 403 пациентов со всеми формами ССпА (168 пациентов с АС, 68 пациентов с ПсА, 41 пациент с РеА, 17 пациентов с ВЗК и 109 пациентов с недифференцированной формой ССпА) и 674 пациентов контрольной группы с другими ревматическими заболеваниями.

На основании статистического анализа и клинического обоснования ученые ЕгСПА предложили следующие классификационные критерии для ранней диагностики ССпА (таблица 5): ВБС или синовит (асимметричный или преимущественно в нижних конечностях), а также минимум 1 из следующих критериев: положительный семейный анамнез, псориаз, ВЗК, уретрит или острая диарея, перемежающаяся боль в ягодицах, энтезопатия или сакроилеит в рентгенографии костей таза. Эти критерии продемонстрировали чувствительность 87% и специфичность 87% [16].

Таблица 5 - Критерии Европейской группы по изучению ССпА (ЕгСПА, 1991)

<p>Боль в спине воспалительного характера или преимущественно асимметричный синовит суставов нижних конечностей в сочетании с хотя бы одним из следующих признаков:</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Позитивный семейный анамнез (по АС, псориазу, острому переднему увеиту, хроническому ВЗК). 2. Псориаз. 3. Хронический ВЗК. 4. Уретрит, цервицит, острая диарея за 1 месяц до артрита. 5. Перемежающаяся боль в ягодицах. 6. Энтезопатии. 7. Сакролеит двусторонний II-IV стадии или односторонний III-IV стадии.
<p>Рентгенологические стадии сакроилеита:</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1 стадия – подозрение на наличие изменений. 2 стадия – минимальные изменения (небольшие локальные области, в которых определяются эрозии или склероз, ширина суставной щели не изменена). 3 стадия – несомненные изменения (умеренно или значительно выраженный сакроилеит, характеризующийся эрозиями, склерозом, расширением, сужением суставной щели или частичным анкилозом сустава). 4 стадия – значительные изменения (полный анкилоз сустава).

Таблица 6 - Критерии диагноза ССпА (Amor B.) [11]

<p>А. Клинические или анамнестические признаки:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ночные боли в поясничной области и/или утренняя скованность в пояснице – 1 балл. 2. Олигоартрит асимметричный – 2 балла. 3. Периодические боли в ягодицах – 1-2 балла. 4. Сосискообразные пальцы на кистях и стопах – 2 балла. 5. Талалгии и другие энтезопатии – 2 балла. 6. Ирит – 2 балла. 7. Негонококковый уретрит/цервицит менее чем за 1 месяц до дебюта артрита – 1 балл. 8. Диарея менее чем за 1 месяц до дебюта артрита – 1 балл. 9. Наличие или предшествующие псориаз, баланит, хронический энтероколит – 2 балла.
<p>В. Рентгенологические признаки</p>
<p>10. Сакроилеит (двусторонний II стадии или односторонний III-IV стадии)</p>
<p>С. Генетические особенности</p>
<p>11. Наличие HLA B27 и/или наличие у родственников в анамнезе спондилоартрита, реактивного артрита, псориаза, увеита, хронического энтероколита – 2 балла.</p>
<p>Д. Чувствительность к лечению</p>
<p>12. Уменьшение болей в течение 48 часов на фоне приема нестероидных НПВП и/или стабилизация при раннем рецидиве – 1 балл.</p>
<p><i>Заблевание считается достоверным спондилоартрит, если сумма баллов по 12 критериям ≥ 6.</i></p>

В 1990 году почти одновременно были разработаны критерии В. Amor [11], которые учитывают не только клинические и рентгенологические признаки, но и данные анамнеза, генетический фон и ответ на лечение [17]. Они позволяют оценить достоверность диагноза в баллах (таблица 6).

В 1995 году проводилось исследование, включавшее 1549 пациентов с ревматическим заболеванием, которые в течение 36 недель обследовались экспертами-ревматологами в 28 испанских ревматологических центрах. Цель данного исследования - оценить 2 последних разработанных набора диагностических и классификационных критериев ССПА (Amor и ЕгСПА) путем опроса, в котором участвовала испанская популяция с ревматическим заболеванием. Результаты представлены в таблице 7 ниже [13].

Таблица 7 - Результаты оценки двух диагностических и классификационных критериев ССПА (Amor и ЕГСПА) по разным авторам

	Amor		ЕГСПА	
	Collantes-Estevez E et al. (1549 пациентов, Испания) [23]	Ertürk M ¹ et al. (281 пациентов, Турция) [24]	Collantes-Estevez E et al. [23]	Ertürk M ¹ et al. [24]
Чувствительность	90,8%	88,5%	83,5%	86,6%
Специфичность	96,2%	91,9%	95,2%	91,1%
Положительная прогностическая ценность	80,8%	93,3%	75,5%	92,5%
Отрицательная прогностическая ценность	98,4%	86,4%	97%	84,3%

Таким образом, по результатам исследования оба критерия Amor и ЕгСПА имеют отличные внутренние (чувствительность и специфичность) и внешние (положительное и отрицательное прогностическое значение) показатели, без существенных различий между двумя критериями, и они представляют собой полезные инструменты для раннего выявления исходных, нетипичных или недифференцированных форм ССПА, не соответствующих строгим диагностическим критериям и относящихся к группе ССПА. Недостатком критериев Amor и ЕгСПА считают низкую чувствительность у пациентов с недлительным анамнезом болезни (до 1 года), а также со стертыми и моносимптомными формами ССПА, когда единственным проявлением болезни на протяжении многих лет является олигоартрит или увеит [18]. Эти критерии позволяют констатировать только наличие ССПА без уточнения его нозологической принадлежности.

Результаты исследований, проводимых в разных популяциях, продемонстрировали неоднозначные результаты по существующим критериям ССпА. В трех вышеуказанных диагностических критериях ССпА решающую роль занимал радиологический критерий, но он неприменим на ранних стадиях заболевания, потому что до развития достоверных рентгенологических признаков сакроилеита проходит, как правило, несколько лет, что серьезно затрудняет раннюю диагностику ССпА. В связи с этим возникла необходимость создать новые диагностические критерии для выявления воспалительного спондилоартрита на начальной стадии заболевания с использованием передовых методов выявления сакроилеита (МРТ) и/или генетического анализа (определение носительства HLA-B27). Применение МРТ для выявления активных очагов воспаления в ИСС и позвоночника помогает диагностировать спондилоартрит на ранней, дорентгенологической стадии. Для диагностики используется выявляемый при МРТ «достоверный сакроилеит» – не менее двух участков субхондрального отека костного мозга (остеита) в области ИСС или по одному участку, но на двух и более последовательных МРТ срезах [19].

С целью ранней диагностики АС в 2009 г. международной группой по изучению спондилоартритов (The Assessment of SpondyloArthritis International Society - ASAS) были предложены новые классификационные критерии. В новой классификации выделено 2 варианта спондилоартрита: аксиальный спондилоартрит (АСА) с преимущественным поражением позвоночника, к которому относится АС и нерентгенологический спондилоартрит; периферический спондилоартрит (ПсА) с преимущественным поражением периферических суставов: ПсА, реактивный артрит, артрит при ВЗК и недифференцированный спондилоартрит [30]. Клиническое течение нерентгенологического аксиального спондилоартрита остается неясным. Однако разработка данных критериев ASAS, особенно по аксиальному ССпА, является важным шагом для ранней диагностики и лучшего ведения этих пациентов. В том же году были разработаны новые критерии для аксиального ССпА. Для этого были проанализированы данные 649 пациентов из 25 центров с хронической болью в спине (БС) неизвестной этиологии в анамнезе (не менее 3 мес.), которая дебютировала до 45-летнего возраста с наличием периферических симптомов или без них. После диагностического обследования аксиальный ССпА был диагностирован у 60,2% когорты. Из них 70% пациентов не соответствовали mNY критериям, так как они были классифицированы как «нерентгенологический» вариант аксиального ССпА. Таким образом, появились новые классификационные критерии ASAS, которые могут помочь ревматологам в клинической практике при диагностике аксиальной ССпА у лиц с хронической болью в спине [21] (таблица 8).

Таблица 8 - Критерии аксиального ССПА ASAS, 2009 г.

Чувствительность – 82,9% Специфичность – 84,4%	
Сакроилеит, подтвержденный инструментальными методами +> 1 признака ССПА или HLA B27 +> 2 признака ССПА	
Признаки СПА	Сакроилеит, подтвержденный инструментальными методами
<ul style="list-style-type: none"> • Воспалительная БС. • Артрит. • Энтезит (талалгия). • Увеит. • Дактилит. • Псориаз. • Болезнь Крона / Неспецифический язвенный колит. • Положительный эффект от НПВП. • Семейный анамнез ССПА. • HLA B 27. • Повышения СРБ. 	<ul style="list-style-type: none"> • Острое воспаления в ИСС на МРТ, ассоциированные со ССПА. • Рентгенологические признаки сакроилеита: Двусторонний> II стадии или односторонний. III-IV стадии.

Критерии исследовательской группы ASAS по ССПА, модифицированные для МРТ (чувствительность 85,1%, специфичность 65,1%), незначительно превосходят показатели Amor (чувствительность 82,9%, специфичность 77,5%) [7]. Последующие исследования показали, что специфичность mNY по отношению ВБС составляет около 75%, но чувствительность не превышает 38% [3, 22]. В связи с этим в 2009 году ASAS представил новые адаптированные критерии ВБС, согласно которым боль в спине считается воспалительной, если у пациента с хронической болью (более 3-х месяцев) присутствуют 4 из 5 нижеследующих признаков (таблица 9).

Таблица 9 - Критерии воспалительной боли в спине (ASAS, 2009)

1. Возникновение в возрасте до 40 лет.
2. Постепенное начало.
3. Улучшение после физических упражнений.
4. Отсутствие улучшения после отдыха.
5. Ночная боль (с улучшением после подъема).

В 2011 году ASAS провел исследование с целью оценить новые классификационные критерии ПсА у пациентов с ССПА только с периферическими проявлениями. Всего в 24 центрах ASAS проанализированы данные 266 пациентов без БС с периферическими

проявлениями заболевания (артрит, энтезит, дактилит), возникшими в возрасте до 45 лет, а окончательный диагноз ССПА был поставлен 66,2% пациентов. После корректировок окончательного набора критериев баланс между чувствительностью (77,8%) и / специфичностью (82,9%) симптомов улучшился (таблица 10, группы а и б). Новые критерии показали превосходящие результаты по сравнению с модифицированной версией ЕгСПА (чувствительность 62,5%, специфичность 81,1%) и критериями Амог (чувствительность 39,8%, специфичность 97,8%), особенно по чувствительности (таблица 10) [24].

Таблица 10 - Критерии ASAS для диагностики периферического ССПА, 2011 г

Пациенты без ВБС с дебютом симптомов до 45-летнего возраста Чувствительность – 77,8% Специфичность – 82,9%	
а) Артрит и/или энтезит и/или, и/или дактилит +> 1 признак	б) Артрит и/или энтезит и/или, и/или дактилит +> 2 сохраняющихся признака
<ul style="list-style-type: none"> • Псориаз • ВЗК • Предшествующая инфекция • HLA В 27 • Увеит • Сакроилеит (по данным МРТ или рентгенографии) 	<ul style="list-style-type: none"> • Артрит • Энтезит • Дактилит • Воспалительная БС в анамнезе • ССПА в семейном анамнезе

Во всей популяции ASAS у 975 пациентов - комбинированное использование критериев ASAS для АСА и для ПАС также продемонстрировало лучшее соотношение чувствительности (79,5%) и специфичности (83,3%) по сравнению с модифицированными критериями ЕгСПА (чувствительность 79,1%, специфичность 68,8%), а также критериями Амог (чувствительность 67,5%, специфичность 86,7%) соответственно [24].

Несмотря на достаточную чувствительность и специфичность критериев ASAS (2009, 2011 гг), разные ССПА существенно отличаются. Например, при ПсА поражения позвоночника встречаются реже (у 25–70% пациентов) [25], нередко могут отсутствовать или присоединяться через некоторое время после дебюта и носить непостоянный характер. Обычно ПсА развивается постепенно, редко – остро. Рентгенологические признаки сакроилеита встречаются значительно реже. Суставной синдром у больных с ПсА носит более агрессивный и деструктивный характер, чаще представлен в

виде полиартрита конечностей, а также воспаления сухожилий пальцев кистей и стоп (дактилит, теносиновит).

Учитывая вышеуказанные особенности ПсА экспертами – ревматологами неоднократно предпринимались попытки разработать отдельные критерии для ранней диагностики ПсА. К ним относятся критерии, предложенные Moll и Wright [8], Bennett [26], Gladman et. al [27], Vasey and Espinoza [28], Европейской исследовательской группой по ССПА (ЕгСПА) [16], McGonagle et al [29] и Фурни и др. [30]. В большинстве исторических исследований использовалось описательное определение случая, предложенное Moll and Wright [8], в котором ПсА определялся как воспалительный артрит при наличии псориаза и, как правило, в отсутствии ревматоидного фактора. На основании этих данных в 2006 году были предложены новые критерии для ранней диагностики ПсА - CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis) – более подробные, отражающие основные проявления заболевания (таблица 11) [31]. Отличительной особенностью этих критериев является отсутствие сакроилеита как фактора верификации ПсА. Кроме того, основным отличием от предыдущих критериев является исключение псориазического поражения кожи у пациента, как обязательного фактора, а достаточным для диагностики считается наличие отягощенной наследственности по псориазу.

Таблица 11 - Критерии CASPAR 2006 г. [31]

Признаки	Баллы
1. Псориаз: -псориаз в момент осмотра -псориаз в анамнезе - псориаз в семейном анамнезе	2 1 1
2.Псориазическая дистрофия ногтей: точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз	1
3.Отрицательный результат теста на РФ (кроме латекс-теста)	1
4.Дактилит: -припухлость всего пальца в момент осмотра -дактилит в анамнезе (зафиксированный ревматологом)	1 1
5.Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп	1
Диагноз ПсА устанавливается при наличии признаков воспаления (артрит, спондилит или энтезит) и суммарной оценке ≥ 3 баллов из пяти вышеуказанных категорий.	

Реактивный артрит является одним из видов ССПА, клинически связанным с воспалительной болью в спине, моно- или олигоартритом и экстра-артикулярными симптомами, которые обычно следуют за желудочно-

кишечной или урогенитальной инфекцией в течение, как минимум 1 и максимум 3-6 недель. Реактивным артритом чаще страдают молодые люди белой расы, несущие аллель антигена HLA-B27. Некоторые формы реактивного артрита называются синдромом Рейтера, когда они характеризуются классической триадой: воспалительный артрит крупных суставов, уретрит у мужчин / цервицит у женщин и воспаление глаз (главным образом конъюнктивит или увеит) [34]. Кроме артрита и ВБС, клинические проявления РеА могут включать энтезит, дактилит, бурсит и воспалительную боль в спине [35]. Частота РеА колебалась от 1 до 1,5% после кишечной инфекции и от 4 до 8% после урогенитальной хламидийной инфекции [34-36,38]. Распространенность HLA-B27 при реактивном артрите оценивается от 30% до 50% у пациентов с реактивным артритом, хотя значения варьируются в широких пределах, но HLA-B27 не следует использовать в качестве диагностического критерия для РеА. Считается, что присутствие HLA-B27 потенцирует реактивный артрит, представляя бактериальные антигены Т-клеткам, увеличивая выработку TNF-альфа, способствуя инвазии микробов в кишечнике и задержке элиминации возбудителя [37].

В 1986 году был разработан один из первых диагностических критериев для верификации РеА: для установления диагноза было необходимо наличие 4 критериев из 7 возможных, при обязательном наличии первого[40]:

1. Асимметричный артрит с какой-либо из следующих особенностей:
 - а) Моноартрит, асимметричный олигоартрит.
 - б) Олигоартрит с болью в позвоночнике или крестцового-подвздошном сочленении, болью в пятке, олигоартрит с поражением суставов пальца руки или ноги виде «сосиски».
 - в) Периваскулярное воспаление без гиперплазии синовиальных клеток в биоптате синовиальной оболочки.
2. Дизурия, менее чем за месяц предшествующая артриту.
3. Диарея, менее чем за месяц предшествующая артриту.
4. Конъюнктивит, сопровождающий артрит или предшествующий его началу менее чем за месяц.
5. Характерные поражения кожи и слизистых оболочек: кератодермия, афты в полости рта, циркулярный баланит.
6. Наличие антигена HLA-B27 или случаи заболевания РеА, АС или серонегативного олигоартрита у ближайших родственников.
7. Выявления бактериологическим или серологическим методом одного из микроорганизмов, ответственных за развития РеА.

Долгое время длились различные споры по определению ответственных за развитие РеА инфекций. На совещании в Берлине в 1991 году было озвучено определение РеА и этиологические агенты, которых можно называть артрогенными инфекциями. Согласно номенклатуре совещания к реактивным артритам относятся только те, которые: 1) развиваются после инфекции *Chlamydia trachomatis* (общепринятый и наиболее частый триггерный агент урогенных артритов), *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri*, *Campylobacter jejuni* (возбудители при энтероколитических артритах); 2) сочетаются с типичной клинической картиной (олигоартрит преимущественно нижних конечностей); 3) отвечают критериям спондилоартропатий ЕгСпА [39,41]. Позже, в 1999 году Американский колледж ревматологов (АКР) разработал рекомендации по диагностике РеА (таблица 12) [34].

Таблица 12 - Диагностические критерии РеА (АКР, 1999г)

Критерии	Характеристика
Основные	<ul style="list-style-type: none"> Асимметричный олиго- или моноартрит суставов нижних конечностей. Или симптомы энтерита, либо уретрита предшествуют возникновению артрита с временным интервалом от 3 дней до 6 недель.
Дополнительные	<ul style="list-style-type: none"> Наличие триггерной инфекции, подтвержденной положительным тестом. Наличие стойкого воспаления синовиальной оболочки.
Сочетание мочеполовых симптомов, поражения плюснефаланговых суставов, повышенного уровня С-реактивного белка и положительного HLA-B27 обеспечивает чувствительность 69% и специфичность 93,5% для диагностики реактивного артрита.	

Один из последних диагностических критериев, используемые для верификации РеА, разработаны в 2014 году и в настоящее время активно используется ревматологами и другими специалистами (таблица 13) [34].

Энтеропатический (также известный как связанный с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК)) артрит – является одним из вариантов ССпА [44,50]. ВЗК (включая болезнь Крона и неспецифический язвенный колит) является одним из внеаксиальных проявлении СпА, и чаще встречается у пациентов с подтверждённым диагнозом АС: его распространенность колеблется от 6% до 14% [42, 43, 45, 46, 50], но клинически бессимптомное макроскопическое и микроскопическое воспаление кишечника возникает примерно у 60% пациентов с АС [47-49]. ССпА встречается примерно у 10-39% пациентов с ВЗК, и доказано, что чаще наблюдается у пациентов с болезнью Крона по сравнению с пациентами с ЯК (язвенным колитом) [50].

Таблица 13 - Диагностические критерии реактивного артрита [по С. Selmi, M.E. Gershwin, 2014]

Критерии	Характеристика
Основные	1. Артрит, имеющий 2 из 3 следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • асимметричный, • моно- или олигоартрит , • вовлечение суставов нижних конечностей.
	2. Предшествующая инфекция, сопровождавшаяся 1 из 2 перечисленных признаков: <ul style="list-style-type: none"> • энтерит (определяется как эпизод диареи продолжительностью не менее 1 дня, развившийся в сроки от 3 дней до 6 недель до начала артрита); • уретрит (определяется как эпизод дизурии или выделений из уретры или влагалища продолжительностью не менее 1 дня, развившийся в сроки от 3-х дней до 6 недель до начала артрита).
Дополнительные	По меньшей мере один из перечисленных: <ol style="list-style-type: none"> 1. Данные лабораторных исследований, подтверждающие наличие инфекции: <ul style="list-style-type: none"> • положительная лигандная реакция мочи или соскоб из уретры/шейки матки (влагалища) на <i>C. Trachomatis</i>; • положительное бактериологическое исследование фекалий на артритогенные кишечные инфекции. 2. Данные, подтверждающие наличие инфекции в синовиальной оболочке (иммуногистологическое исследование или ПЦР на <i>Chlamydia</i>).
	Достоверный диагноз РеА можно установить при наличии обоих основных критериев и подтверждающего его дополнительного критерия. Диагноз вероятного РеА устанавливается при наличии обоих больших и отсутствии подтверждающего его дополнительного критерия или при наличии одного большого и одного или более дополнительных критериев. Необходима идентификация триггерной инфекции.

В некоторых случаях дебют заболевания ВЗК может начинаться с внекишечных проявлений: ВБС, периферический артрит, дактилит, энтезит. Во время обследования может выявиться одно- или двухсторонний сакроилеит, позитивность по HLA B27. В таких случаях были использованы диагностические критерии ASAS (2009, 2011) для верификации ССПА и назначено лечение согласно международным рекомендациям по лечению ССПА. Таким образом, специальных диагностических критериев для ССПА, возникшего на фоне ВЗК, не существует.

В 2014 году в России с целью улучшения ранней диагностики ССПА было предложено внести изменения в модифицированные Нью-Йоркские критерии (mNY) [32]. Ученые решили изменить характеристику ВБС и методом ранней диагностики сакроилеита выбрана МРТ ИСС. Таким образом, российские ученые являются сторонниками концепции объединения ССПА в одну нозологическую форму, а не разделения на АСА и

ПСА, как рекомендовано критериями ASAS. Российские модифицированные Нью-Йоркские критерии показали высокую чувствительность у пациентов с небольшой длительностью болезни (менее 5 лет).

После демонстрации новых критериев ASAS для аксиальной (2009г) и периферической (2011) формы ССПА, ученые разделились на 2 группы: поддерживающих разделение форм ССПА для улучшения чувствительности и специфичности критериев ранней диагностики, что является основной целью разработки различных диагностических критериев, и ратующих против разделения двух форм ССПА на отдельные нозологии.

Сторонники модифицированных Нью-Йоркских критериев (mNY) отмечают отсутствие возрастного ограничения благодаря чему охватывается больше пациентов, включая тех, у кого поздний дебют ССПА. Они считают, что связи с обязательным критерием – сакроилеитом при рентгенографии - регистрируются у пациентов с более достоверным диагнозом. Также они добавляют, что для mNY важнее клинический компонент: ограничение мобильности позвоночника, экскурсии грудной клетки. Сторонники ASAS (2009, 2011) выделяют основную цель данных групп критериев - диагностику раннего (дорентгенологического) ССПА, благодаря включению МРТ как метода ранней диагностики. Одним из отличий критериев, по мнению сторонников ASAS, является индивидуальный подход к различным формам ССПА по результатам рентгенографии: прогрессирование сакроилеита не всегда приводит к развитию АС, в противном случае это привело бы к ликвидации более редких нозологических форм, протекающих с сакроилеитом. Сторонники ASAS также отмечают, что в отличие от критериев mNY, имеется такой пункт как выявление антигена HLA B27, СРБ и наличие эффекта от НПВП. По вопросам лечения и прогноза ССПА мнения сторонников этих критериев также разделились. Сторонники ASAS (2009, 2011) считают, что в связи с ранним дифференцированием разных клинических вариантов ССПА осуществляется точечный подбор терапии. Лечение пациентов с АСА и ПСА формами ССПА различается: например, при артритах, ассоциированных с ВЗК, нецелесообразно применение этанерцепта, при ПсА целесообразно использовать DMARD терапию - метотрексат, а в лечении РеА - антибактериальные препараты [25].

В критериях классификации mNY и ASAS аксиальной формы ССПА используется радиографический критерий, определенный по mNY (т. е. сакроилеит, по крайней мере, двухсторонний, 2 степени или односторонний 3-4 степени). Тем не менее, между ними наблюдаются различия по клинической части. Например, пациенты с возникновением ВБС в возрасте ≥ 45 лет не могут соответствовать критериям ASAS, в то время как для mNY нет возрастных ограничений [16, 23]. Возрастной критерий был введен с внедрением ASAS в 2009 году на основании данных Feldtkeller et al. [15],

которые показали, что у 95% пациентов с АС дебют заболевания происходил до 45 лет. Исходя из этого, ожидаемо, что около 5% пациентов, удовлетворяющих критериям mNY, не будут соответствовать критериям ASAS. В исследованиях Voel A et.al [37] этот процент составил 7%.

После проведенного поиска, обработки литературных данных, решено продемонстрировать собственные взгляды на каждый классификационный критерий, учитывая их достоинства и недостатки (таблица 14).

Таблица 14 - Основные положительные и отрицательные стороны классификационных критериев

Классификационный критерий	Положительные стороны	Отрицательные стороны
ЕГСПА	<ul style="list-style-type: none"> • Легок и прост в применении. • Позволяет классифицировать ПсА без текущего псориаза кожи. • Нет возрастного ограничения, что позволяет охватить больше пациентов, в том числе с поздним дебютом ССПА. 	<p>Основная концепция заключалась в классификации ССПА как единого целого.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Более низкая чувствительность у пациентов в дебюте. • Невозможность определить нозологическую форму.
AMOR B.	<ul style="list-style-type: none"> • Появление в критериях эффекта НПВП, наличие антигена HLA B27. • Оценка в баллах. • Отсутствие возрастного ограничения для дебюта болезни. 	<ul style="list-style-type: none"> • Низкая чувствительность у пациентов с недавним заболеванием (до 1 года), а также со стертыми и моносимптомными формами ССПА. • Эти критерии не позволяют уточнить нозологическую принадлежность ССПА.
Модифицированные Нью-Йоркские диагностические критерии	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие возрастного ограничения пациентов.Широкое применение в эпидемиологических исследованиях. • Достоверная рентгенологическая диагностика. 	<ul style="list-style-type: none"> • Невозможность определить нозологическую форму. • Неэффективность при ранней диагностике. • Невозможно использовать у пациентов без ВБС или ограничения по ходу позвоночника. • Погрешность статистической обработки *

<p>ASAS аксиальная форма (2009)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Информативно для ранней диагностики аксиальной формы ССпА. • Появилась нерентгенологическая форма ССпА. • Внесены результаты МРТ ИСС. • Внесен генетический маркер HLA-B27. • Позволяет устанавливать диагноз ССпА до появления признаков структурных повреждений и изменений на рентгенограмме крестцово-подвздошных сочленений. • Можно использовать даже если у пациента нет ВБС, но присутствуют другие симптомы ССпА 	<ul style="list-style-type: none"> • Неясен объем периферических симптомов ССпА при аксиальной форме заболевания. • Данный критерий неприменим у пациентов с ВБС и периферическими симптомами. • Возрастное ограничение: пациенты младше 45 лет.
<p>ASAS для периферической формы СпА (2011)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Включение моноартрита и полиартрита наряду с олигоартритом, что способствует увеличению чувствительности критериев. • Энтезит и дактилит наряду с артритом отнесены к основным критериям периферического ССпА и могут учитываться как в сочетании с артритом, так и без него. • Внесен генетический маркер HLA-B27. 	<ul style="list-style-type: none"> • Исключение больных с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет. • Степень поражения осевого скелета у пациентов с периферическим ССпА неясна. • Невозможность использования в крупных эпидемиологических исследованиях.

*Погрешность статистической обработки данных, так как на ранних стадиях ССпА, еще не соответствующих критериям АС, присваивается код АС согласно МКБ, что приводит к увеличению числа пациентов с АС и относительному снижению числа пациентов с другими нозологическими формами ССпА.

Заключение. Анализ оценки критериев на большой когорте пациентов показал, что чувствительность и специфичность первых трех диагностических критериев (ЕгСПА, AMOR В. и mNY) зависят от продолжительности заболевания, когда уже сформированы рентгенологические изменения. Но это является одним из недостатков

данных критериев из-за невозможности их применения для диагностики раннего ССпА. Поэтому возникла потребность в улучшении и развитии диагностических критериев для ранней диагностики и профилактики потери трудоспособности молодых людей, ставшей причиной создания критериев ASAS. Недостаток концепции ASAS (2009, 2011) заключается в сложности выделения пациентов с аксиальной и периферической формами при наличии выраженных аксиальных и периферических симптомов. Воспалительная боль в спине у пациентов с ССпА, соответствующая критериям ASAS, зарегистрирована в молодом возрасте, что еще раз доказывает, что критерии ASAS более эффективны в диагностике раннего ССпА. Но с другой стороны, возрастной критерий для ASAS является его основным ограничивающим фактором, так как исследование продемонстрировало, что у 5% пациентов дебют ССпА возник после 45-летнего возраста. Кроме того, в эндемичных по бруцеллезной инфекции районах снижается чувствительность и специфичность последних диагностических критериев связи схожести и полиморфизма костно-суставных проявлений хронического бруцеллеза в виде спондилита с воспалительной болью в спине, картиной одно-или двухстороннего сакроилеита, периферического артрита крупных суставов, поражением глаз и мочеполовой системы у лиц до 45 лет. Таким образом, не существует идеальных критериев для диагностики раннего ССпА, удовлетворяющих потребностям всех практикующих врачей и исследователей и это вызывает необходимость разработки дифференциально-диагностического алгоритма для врачей с учетом особенностей эпидемической обстановки местности, которые будут освещены последующих работах автора.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование

Отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Раскина Т.А., Малышенко О.С., Пирогова О.А., Волькова М.А. Эффективность противовоспалительной терапии у больных анкилозирующим спондилитом по результатам проспективного наблюдения // Научно-практическая ревматология. - 2016. - №S1. - С. 49-54.

- Raskina T.A., Maly'shenko O.S., Pirogova O.A., Voly'kova M.A. E'ffektivnost' protivovospalitel'noj terapii u bol'ny'x ankiloziruyushhim spondilitom po rezul'tatam prospektivnogo nablyudeniya // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. - 2016. - №S1. - С. 49-54.
2. Carmen Stolwijk et al. Epidemiology of Spondyloarthritis // Rheum Dis Clin North Am. - 2012. – V 38(3). – P. 441–476.
 3. Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria // Arthritis Rheum. -1984. – V 27(4). – p. 361–368.
 4. Van den Berg R. Spondyloarthritis – Recognition, Imaging, Treatment: thesis / Leiden University. - Giderprint Eschede, 2014. - p.240.
 5. Kellgren J.H. Diagnostic criteria for population studies // Bull Rheum Dis. -1962. – V 13.- p.291–297.
 6. Gofton J.P., Lawrence J.S., Bennett P.H., et al. Sacroilitis in eight populations // Ann Rheum Dis. -1966. - V 25(6). - P.528–533.
 7. Bennett P.H. Population studies of the rheumatic diseases: Proceedings of the third international symposium, New York, June 5th-10th, 1966 . - Amsterdam: Excerpta Medica Foundation. - 1968.
 8. Moll J.M., Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation // Ann Rheum Dis. -1973. –V 32(4). – P.354–363.
 9. Polley H.F. Slocumb CH: Rheumatoid spondylitis: a study of 1,035 cases // Ann Intern Med. – 1974. – V 6.- P. 240-249.
 10. Calin A., Porta J. Fries J.F. Schurman DJ: Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis // JAMA.- 1977. – V 237.- P. 2613-2614.
 11. Amor B., Dougados M., Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies // Rev Rhum Mal Osteoartic. - 1990. – V 57(2). - P. 85–89.
 12. Van der linden S. Spondylitis Ankylopoetica: een Familie en Bevolkingsonderzoek en toetsing van diagnostische Criteria (thesis) // Leiden University (The Netherlands). -1982. – p. 16-70.
 13. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Абельдяев Д.В. Серонегативные спондилоартропатии – совершенствование подходов к ранней диагностике и лечению // Русский медицинский журнал. – 2013. – №6. – С. 332.
Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Abel'dyaev D.V. Seronegativny'e spondiloartropatii – sovershenstvovanie podkhodov k rannej diagnostike i lecheniyu // Russkij medicinskij zhurnal. – 2013. – №6. – С. 332.
 14. Злобина Т., Калягин А. Ранняя Диагностика спондилоартритов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2016. – № 7. – С. 47-51.
Zlobina T., Kalyagin A. Rannyaya Diagnostika spondiloartritov // Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk). – 2016. – № 7. – С. 47-51.
 15. Feldtkeller E., Khan M., van der Heijde D. et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis // Rheumatol Int. - 2003. – V 23. - P.61–66.
 16. Dougados M., Van der Linden S., Juhlin R., et al. The European Spondylarthropathy Study Group: preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy // Arthritis Rheum. - 199. – V 34(10). - P.1218–1227.

17. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewe R., et al The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general // *Ann Rheum Dis.* - 2011. – V 70(1). - P.25–31.
18. Collantes-Estevez E1., Ciscal del Mazo A., Munoz-Gomariz E. Assessment of 2 systems of spondyloarthropathy diagnostic and classification criteria (Amor and ESSG) by a Spanish multicenter study. European Spondyloarthropathy Study Group // *J Rheumatol.* - 1995. – V 22(2). - P. 246–251.
19. Смирнов А.В. Рентгенологическая диагностика анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). // М.: ИМА-ПРЕСС. – 2015. – С.112.
Smirnov A.V. Rentgenologicheskaya diagnostika anki-loziruyushhego spondilita (bolezni Bextereva). // М.: ИМА-PRESS. – 2015. – С.112.
20. Дубинина Т.В., Эрдес Ш. Воспалительная боль в нижней части спины в ранней диагностике спондилоартритов // *Научно-практическая ревматология.* – 2009. – №4. – С.55-73.
Dubinina T.V., E`rdes Sh. Vospalitel`naya bol` v nizh-nej chasti spiny` v rannej diagnostike spondiloartritov // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* – 2009. – №4. – S.55-73.
21. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewe R., et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (Part II): validation and final selection // *Ann Rheum Dis.* - 2009. - V 68(6). – P.777–783.
22. Gran J.T. An epidemiological survey of the signs and symptoms of ankylosing spondylitis // *Clin Rheumatol.*- 1985.- V 4. - P.161—169.
23. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewe R., et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general // *Ann Rheum Dis.* -2011. – V 70(1). - P. 25–31.
24. Boel A., Molto A., van der Heijde D., et al. Do patients with axial spondyloarthritis with radiographic sacroiliitis fulfil both the modified New York criteria and the ASAS axial spondyloarthritis criteria? Results from eight cohorts // *Ann Rheum Dis.* - 2019. – V 78. - P. 1545–1549.
25. Chung H.Y., Machado P., van der Heijde D., et al. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis.* - 2011. – V 70(11). - P.1930–1936.
26. Коротаева Т.В. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение // *Научно-практическая ревматология.* – 2014. – №6. - С.650-659.
Korotaeva T.V. Psoriaticheskij artrit: klassifikaciya, klinicheskaya kartina, diagnostika, lechenie // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* – 2014. – №6. - С.650-659.
27. Коротаева Т.В. Псориатический артрит: клиника, диагностика, патогенез, лечение, маркеры кардиоваскулярного риска. - Москва: НПО «Медиа-Графика», 2013. – 309 с.
Korotaeva T.V. Psoriaticheskij artrit: klinika, diagnostika, patogenez, lechenie, markery` kardiovaskulyarnogo riska. - Moskva: NPO «Media-Grafika», 2013. – 309 с.
28. Gladman D.D., Ziouzina O., Thavaneswaran A., Chandran V. Dactylitis in psoriatic arthritis: prevalence and response to therapy in the biologic era // *J Rheumatol.* -.2013.- V 40. - P.1357-1359.
29. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение // *Научно-практическая ревматология.* - 2018.- №1.- С. 60-69.

- Korotaeva T.V., Korsakova Yu.L. Psoriaticeskij artrit: klassifikaciya, klinicheskaya kartina, diagnostika, lechenie // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. - 2018.- №1.- С. 60-69.
30. Bennett R.M. Psoriatic arthritis. // In: Arthritis and allied conditions. 9th ed. Philadelphia / McCarty D.J., editor. - Lea & Febiger, 1979. - 645 p.
 31. Gladman D.D., Shuckett R., Russell M.L., Thorne J.C., Schachter R.K. Psoriatic arthritis: an analysis of 220 patients // Q J Med. - 1987. – V 238. - P.127–141.
 32. Vasey F, Espinoza LR. Psoriatic arthropathy // In: Spondyloarthropathies. - Orlando (FL): Grune & Stratton, 1984. - p.151–185.
 33. Fournie B., Crognier L., Arnaud C., Zabraniecki L., Lascaux-Lefebvre V., Marc V., et al. Proposed classification criteria of psoriatic arthritis: a preliminary study in 260 patients // Rev Rhum Engl Ed. - 1999. – V 66. – P. 446–456.
 34. Selmi C., Gershwin M.E. Diagnosis and classification of reactive arthritis // Autoimmun Rev. - 2014. – V 13(4-5). - P.546-549.
 35. Schmitt S.K. Reactive arthritis // Infect Dis Clin North Am. -2017. – V 31(2). -P. 265–277.
 36. García-Kutzbach A., Chacón-Súchite J., García-Ferrer H., Iraheta I. Reactive arthritis: update 2018 // Clin Rheumatol. – 2018. – V 37(4). – P. 869–874.
 37. Protopopov M., Sieper J., Haibel H., Listing J., Rudwaleit M., Poddubnyy D. Relevance of structural damage in the sacroiliac joints for the functional status and spinal mobility in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort // Arthritis Res Ther. – 2017. – V 19(1). - P.240.
 38. Carlin E., Flew S. Sexually acquired reactive arthritis // Clin Med (Lond). -2016. – V 16(2). - P.193-196.
 39. Braun J., Kingsley G., van der Heijde D. et al. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis // J Rheumatol. - 1999. – V 27. -P.2185—2192.
 40. Глазунов А.В., Панина И.А., Аджигайтканова С.К., Глазунов П.А. Реактивный артрит: критерии диагноза и подход к этиотропной терапии // Клиническая геронтология. - 2008. - №2. – С.41-46.
Glazunov A.V., Panina I.A., Adzhigajtkanova S.K., Glazunov P.A. Reaktivny`j artrit: kriterii diagnoza i podxod k etiotropnoj terapii // Klinicheskaya gerontologiya. - 2008. - №2. – С.41-46
 41. Аснер Т. В., Калягин А. Н. Урогенные реактивные артриты: современные аспекты диагностики и лечения // Современная ревматология. - 2010. - №4. – С.11-15.
Asner T. V., Kalyagin A. N. Urogenny`e reaktivny`e artritny`e: sovremenny`e aspekty` diagnostiki i lecheniya // Sovremennaya revmatologiya. - 2010. - №4. – С.11-15.
 42. Stolwijk C., van Tubergen A., Castillo-Ortiz J.D., Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis // Ann Rheum Dis. - 2015. – V 74. – P. 65–73.
 43. Stolwijk C, Essers I, van Tubergen A, Boonen A, Bazelier MT, De Bruin ML, de Vries F. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study//Ann Rheum Dis. - 2015. – V 74. - P.1373–1378.
 44. Orlando A., Renna S., Perricone G., Cottone M. Gastrointestinal lesions associated with spondyloarthropathies. World //J Gastroenterol. - 2009. – V 15. - P. 2443–2448.

45. De Winter J.J., van Mens L.J., van der Heijde D., Landewé R., Baeten D.L. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis // *Arthritis Res Ther.* - 2016. – V 18. - P.196.
46. Essers I., Ramiro S., Stolwijk C., Blaauw M., Landewé R., van der Heijde D., Van den Bosch F., Dougados M., van Tubergen A. Characteristics associated with the presence and development of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: 12-year results from OASIS // *Rheumatology (Oxford).* - 2015. – V 54. - P.633–640.
47. Cypers H., Varkas G., Beeckman S., Debusschere K., Vogl T., Roth J., Drennan M.B., Lavric M., Foell D., Cuvelier C.A., De Vos M., Delanghe J., Van den Bosch F., Elewaut D. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis.* - 2016. – V 75. - P.1357–1362.
48. Rudwaleit M., Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* - 2006. – V 20. - p. 451–471.
49. Van Praet L., Van den Bosch F.E., Jacques P., Carron P., Jans L., Colman R., Glorieus E., Peeters H., Mielants H., De Vos M., Cuvelier C., Elewaut D. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model // *Ann Rheum Dis.* - 2013. – V 72. - P. 414–417.
50. Fragoulis G.E., Liava C., Daoussis D., Akriviadis E., Garyfallos A., Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment // *World J Gastroenterol.* - 2019. – V 25(18). - P. 2162-2176.

Поступил в редакцию 01.06.2022

Поступил на редактирование 15.06.2022





Сведения об авторах

Хайдарова Ю.М., (автор, отвечающий за переписку), PhD-студент, Казахский Национальный Университет имени Аль-Фараби; врач — ревматолог, городской ревматологический центр г. Алматы, e-mail: duzka_0801@mail.ru ; ORCID - [0000-0002-5475-8410](https://orcid.org/0000-0002-5475-8410)

Курманова Г.М., профессор, Казахский Национальный Университет имени Аль-Фараби, e-mail: gkurman@mail.ru ; ORCID - [0000-0002-5768-0209](https://orcid.org/0000-0002-5768-0209)

Омарова К.С., врач — ревматолог, городской ревматологический центр г. Алматы, e-mail: omarova.86@bk.ru ; ORCID - [0000-0002-9313-4774](https://orcid.org/0000-0002-9313-4774)

Абдрахманова А. Е., врач-резидент, городской ревматологический центр г. Алматы, e-mail: aimka_050796@mail.ru ; ORCID - [0000-0002-0868-0376](https://orcid.org/0000-0002-0868-0376)

Ю.М.ХАЙДАРОВА ^{1,2} Г.М.ҚҰРМАНОВА ¹, К.С.ОМАРОВА ², А.
Е.АБДРАХМАНОВА ²

¹ Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті. Алматы қ,

² Алматы алалық ревматологиялық орталығы, Алматы қ

СЕРОНЕГАТИВТІ СПОНДИЛОАРТРИТТІҢ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ КРИТЕРИЯЛАРЫ: ДАМУ КЕЗЕҢДЕРІ ЖӘНЕ ОҢТАМАЛАНДЫРУ ЖӘНЕ САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУ (Шолу)

Аннотация. Серонегативті спондилоартрит (ССА) - клиникалық-рентгенологиялық көріністің ұқсастығымен және ұқсас генетикалық ерекшеліктердің болуымен сипатталатын буындардың, омыртқаның және энтезистердің созылмалы қабыну ауруы. Осы патологиясы бар пациенттер бірінші рет дәрігерге жүгінгенде, ерте диагностикалау және қажетті емді тағайындау қиындық тудырады. Соңғы 50 жыл ішінде аурудың патогенезі және спондилоартритті диагностикалау әдістері туралы ревматолог-ғалымдар спондилоартритке арналған диагностикалық критерийлерді жетілдіруді қарқынды жүргізуде. Соңғы ұсынылған ASAS ((Spondylo Arthritis International Society Assessment) (2009, 2011) критерийлері диагностикалық компонентке негізделген, оның ішінде екі факторлар бар: HLA-B27 генетикалық маркердің болуы және МРТ немесе рентгенография арқылы расталған сакральды-мықын буындарының қабынуы. Алайда, бұл факторлар бруцеллез бойынша эндемиялық аймақтардағы дәрігерлерге толыққанды информативті болмайды. ССА және созылмалы бруцеллез арасындағы дифференциалды-диагностикалық қиындықтар полиморфизмнің және тірек-қимыл аппаратының зақымдануының ұқсастығымен сипатталады. Осы мақаланың мақсаты спондилоартриттердің барлық белгілі диагностикалық критерийлерінің күшті және әлсіз жақтарын зерттеу, талдау және анықтау, сондай-ақ бруцеллездің эндемиялық ошақтары бар өңірлерде ССА ерте диагностикалаудағы қиындықтардың себептерін анықтау үшін оларды бағалау және салыстыру болып табылады.

Негізгі сөздер: серонегативті спондилоартрит, осьтік спондилит, перифериялық спондилоартрит, диагностикалық критерийлер, модификацияланған Нью-Йорк критерийлері, ASAS, созылмалы бруцеллез.

YU.M.KHAIDAROVA ^{1,2}, G.M.KURMANOVA ¹, K.S.OMAROVA ²,
A.E.ABDRAKHMANOVA ²

¹ Al-Farabi Kazakh National University; Al-Farabi Avenue, Almaty city

² City Rheumatology Center of Almaty

DIAGNOSTIC CRITERIA FOR SERONEGATIVE SPONDYLOARTHRITIS: STAGES OF DEVELOPMENT AND OPTIMIZATION AND COMPARATIVE ANALYSIS (REVIEW)

Abstract. Seronegative spondyloarthritis (SpA) is a chronic inflammatory disease of the joints, spine, and entheses, characterized by similar clinical and radiographic features and the presence of identical genetic features, which makes it difficult for physicians to diagnose SpA early and, therefore, prescribe adequate therapy for patients. For the last 50 years, rheumatologists have been intensively developing and improving the diagnostic criteria for SpA [13]. The latest ASAS diagnostic criteria (The Assessment of Spondylo Arthritis International Society - 2009, 2011) are based on two main factors: the presence of a genetic marker - HLA-B27 and inflammation of the sacroiliac joints, confirmed by MRI or radiography [21]. However, these factors do not help practitioners to the extent that scientists previously planned in endemic areas for brucellosis. Differential diagnostic difficulties between SpA and chronic brucellosis arise due to the similarity and polymorphism of lesions of the musculoskeletal system. The purpose of this article is to study, analyze and identify the strengths and weaknesses of all known diagnostic criteria for spondyloarthritis, as well as evaluate and compare them with each other to find out the reasons for the difficulty of early diagnosis of SpA in regions with endemic foci of brucellosis.

Key words: seronegative spondyloarthritis, axial spondylitis, peripheral spondyloarthritis, diagnostic criteria, modified New York criteria, ASAS, chronic brucellosis.

МАЗМҰНЫ

ӘКБАРИ М. АМАН, Ф.А.ИСКАҚОВА, Л.Т. ЕРАЛИЕВА. Ауғанстандағы туберкулездің эпидемиологиялық жағдайын бағалау	1
АСҚАРОВ Қ.А., ИМАШЕВА Б.С., ТОҚБЕРГЕНОВ Е.Т., ДОСМУХАМЕТОВ А.Т., АМРИН М.К. , АСҚАРОВ Д.М. «Жайықмұнай» жшс орналасқан өңірде (Орал қаласы) тұратын халықтың денсаулығына төнетін қауіпті бағалау	15
БЕРИЛЛО Д.А., ЖАҢАБАЙ Ж.Қ. Стандартталған интерферон инъекциялық ерітінділерінің салыстырмалы анализі	40
КУРМАНГАЛИЕВА С.С., КУРМАНГАЛИЕВ К.Б., БАЗАРГАЛИЕВ Е.Ш., КУДАБАЕВА Х.И., ТУРДАЛИНА А.К., ЗЕЛЕНЦОВА С.Ф. Білім сапасын арттыру тәсілі ретіндегі білім алушылардың бағалау құзыреттілігін талдау	59
ЛУШОВА А.В., КАН С.А., АБДОЛЛА Н., ТЛЕУЛИЕВА Р.Т., КАЛИ А., ПЕРФИЛЬЕВА Ю.В., ОСТАПЧУК Е.О. Егде жаста кездесетін респираторлық жұқпалы аурулардағы моноциттер мен нейтрофилдердің белсенділігі	71
НУРИМАНОВ Ч. С., МАХАМБЕТОВ Е. Т., ЖАКСЫБАЕВ Д. К., УТЕУОВА С. А. Супратенториальді кавернозды мальформацияны операциялық емдеуден кейінгі құрысу синдромының барысын бағалау	91
РАДЗИНСКИЙ В.Е. , ДОРОНИНА О.К. , СТАРЦЕВА Н.М. , ИСЕНОВА С.Ш., ИСИНА Г.М., БИЩЕКОВА Б.Н., АБДЫКАЛЫКОВА Б.И. Мифепристон және мойынша ішілік баллонды фoley катетерін пайдаланып босануды индукциялау	103
ТУЛЕУБАЕВ Б.Е., ТАШМЕТОВ Э.Р., САГИНОВА Д.А., КОШАНОВА А.А. Тромбоциттерге байытылған аутоплазмамен қоса сүйек аллогraftын қолдану кезінде сүйек ақауы регенерациясының морфологиялық ерекшеліктері	116
ШАЛЫГИНА А.А., ТУРГУНОВА Л.Г., КЛЮЕВ Д.А. АХМАЛТДИНОВА Л.Л. Ревматоидты артриті бар науқастарда эндотелий дисфункциясын және инсулинге төзімділікті бағалау	134
ШОЛУЛАР	150
ХАЙДАРОВА Ю.М., ҚҰРМАНОВА Г.М., ОМАРОВА К.С., АБДРАХМАНОВА А.Е. Серонегативті спондилоартриттің диагностикалық критериялары: даму кезеңдері және оңтамаландыру және салыстырмалы талдау (Шолу)	151
Қазақша мазмұны	176
Ағылшын мазмұны	177

CONTENT

AKBARI M. AMAN, ISKAKOVA F.A., YERALIEVA L.T. Assessment of tuberculosis epidemiological situation in Afghanistan	1
ASKAROV K.A. , IMASHEVA B.S., TOKBERGENOV E.T., DOSMUKHAMETOV A.T., AMRIN M.K., ASKAROV D.M. Assessment of the health risk of the population living in the region of the location of "zhaikmunai" llp (Uralsk city)	15
BERILLO D.A., ZHANGABAY ZH.K. Comparative analysis of standardized injection solutions of interferon (in Kazakh)	40
KURMANGALIYEVA S.S., KURMANGALIYEV K.B., BAZARGALIYEV Y. SH., KUDABAYEVA KH.I., TURDALINA A.K., ZELENTOVA S.PH. Analysis of students' competency assessment as a way to improve the quality of education	59
LUSHOVA A.V., KAN S.A., ABDOLLA N., TLEULIEVA R.T., KALI A., PERFIYEVA Y.V., OSTAPCHUK E.O. Monocyte and neutrophil activity in respiratory infectious diseases in elderly	71
NURIMANOV CH. S., MAKHAMBETOV YE. T., ZHAXYBAYEV D. K., UTEUOVA S.A. Evaluation of convulsive syndrome after surgical treatment of supratentorial cavernous malformations	91
RADZINSKY V. E. , DORONINA O. K., STARTSEVA N. M., ISIENOVA S.SH., ISINA G.M., BISHEKOVA B.N., ABDYKALYKOVA B.I. Induction of labor with mifepristone or intracervical balloon catheter	103
SHALYGINA A.A., TURGUNOVA L.G., KLYUYEV D.A., AKHMALTDINOVA L.L. Evaluation of endothelial dysfunction and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis	116
TULEUBAEV B.E., TASHMETOV E.R., SAGINOVA D.A., KOSHANOVA A.A. Morphological features of bone defect regeneration when using bone allograft in combination with platelet-rich plasma	134
REVIEWS	150
KHAIDAROVA YU.M., KURMANOVA G.M., OMAROVA K.S., ABDRAKHMANOVA A.E. Diagnostic criteria for seronegative spondyloarthritis: stages of development and optimization and comparative analysis (Review)	151
Content in Kazakh	176
Content in English	177

Компьютерная верстка /Компьютер нұсқасы Сон Е.А.
Утвержден к публикации / Жариялауға мақұлданды 25.07.2022
Рекомендован Комитетом по контролю в сфере образования и науки
Министерства образования и науки РК / Білім және ғылымды бақылау комитеті ұсынған ҚР Білім
және ғылым министрлігі