

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**Science & Healthcare**  
PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

**Ғылым мен  
Денсаулық Сақтау  
Наука и  
Здравоохранение**



**4, 2019**

**Volume 21**

Министерство здравоохранения  
Республики Казахстан  
Учредитель: НАО  
«Медицинский университет Семей»  
Основан в 1999 году.

Журнал зарегистрирован в  
Министерстве информации и  
коммуникаций Республики  
Казахстан Комитете государственного  
контроля в области связи,  
информатизации и средств  
массовой информации № 17773-Ж.

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

Включен в Ulrich's Periodicals  
Directory, Global Health, CAB  
Abstracts, InfoBase Index,  
Directory of Research Journals  
Indexing, Российский индекс  
научного цитирования (РИНЦ),  
E-library.ru, Cyberleninka.ru,  
Norwegian register for scientific  
journals (NSD), Всесоюзный  
институт научной и технической  
информации Российской  
академии наук (ВИНИТИ РАН),  
Ассоциацию CONEM

Подписной индекс 74611

в каталоге «Казпочта»

Цена свободная

Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>

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

Адрес редакции:

071400, г. Семей

ул. Абая Кунанбаева, 103

контактный телефон:

(7222) 56-42-09 (вн. № 1054)

факс: (7222) 56-97-55

Выпускающий редактор:

Э.Ф. Сапаргалиева

Переводчики:

С.А. Жаукенова, Н.А. Шумский

Перепечатка текстов без разрешения  
журнала запрещена.

При цитировании материалов  
ссылка на журнал обязательна.

Отпечатано в типографии

Медицинского университета Семей

Подписано в печать: 28.08.2019г.

Формат 60x90/8.

Печать цифровая. Усл.п.л 14,6

Тираж 500 экз., зак.150

ISSN 2410 - 4280

# НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

4 (Том 21), 2019

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

Главный редактор:

**Е.Т. Жунусов**

доктор медицинских наук

Зам. главного редактора:

**Т.А. Булегенов**

доктор медицинских наук

Редакционный совет:

Абдрахманов А.С. (Астана, Казахстан)

Акильжанова А.Р. (Астана, Казахстан)

Акшулаков С.К. (Астана, Казахстан)

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Казахстан)

Батпенев Н.Д. (Астана, Казахстан)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)

Даутов Т.Б. (Астана, Казахстан)

Джемил Кавальчи (г. Анкара, Турция)

Жумадилов Ж.Ш. (Астана, Казахстан)

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Лукьянов С.А. (Москва, Российская Федерация)

Носо Й. (Шимане, Япония)

Раманкулов Е.М. (Астана, Казахстан)

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Российская Федерация)

Тапбергенов С.О. (Семей, Казахстан)

Хенгаме Хоссейни (Скрантон, Соединенные Штаты Америки)

Хоши М. (Хиросима, Япония)

Редакционная коллегия:

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

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

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

Жумадилова З.К. (Семей), Казымов М.С. (Семей),

Каражанова Л.К. (Семей), Нуртазина А.У. (Семей),

Танышева Г.А. (Семей), Токанова Ш.Е. (Семей),

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

Шабдарбаева Д.М. (Семей)

The Ministry of Healthcare  
of the Republic of Kazakhstan

Publisher: NCJSC  
«Semey Medical University»  
Established in 1999

Journal is registered in Ministry of Information and Communication of the Republic of Kazakhstan by the State Control Committee in the sphere of communication, informatization and media. Certificate of registration of a periodical printed publication № 17773-Ж.

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

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

Subscription index in catalogue of "Kazpost" 74611

Open price.

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

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

Address of editor office and publisher:

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

Publishing editor:

E.F. Sapargaliyeva

Translators:

S.A. Zhaukenova,  
N.A. Shumskiy

Reprint of text without journal permission is forbidden.

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

Printed by printing office of Semey medical university

Signed in press on August 28, 2019  
Format 60x90/8, 14,6 Digital printing.  
Circulation 500 copies, ord. 150

ISSN 2410 - 4280

# SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

2019 (Volume 21) 4

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

Chief editor:

E.T. Zhunussov

Doctor of medical science

Deputy Editor in Chief:

T.A. Bulegenov

Doctor of medical science

Editorial board:

Abdrakhmanov A.S. (Astana, Kazakhstan)

Akilzhanova A.R. (Astana, Kazakhstan)

Akshulakov S.K. (Astana, Kazakhstan)

Baimakhanov B.B. (Almaty, Kazakhstan)

Batpenov N.D. (Astana, Kazakhstan)

Cemil Kavalci (Ankara, Turkey)

Grijbovski A.M. (Arkhangelsk, Russian Federation)

Dautov T.B. (Astana, Kazakhstan)

Zhumadilov Zh.Sh. (Astana, Kazakhstan)

Lesovoy V.N. (Kharkiv, Ukraine)

Luk'yanov S.A. (Moscow, Russian Federation)

Noso Y. (Shimane, Japan)

Ramankulov Ye.M. (Astana, Kazakhstan)

Stepanenko V.F. (Obrninsk, Russian Federation)

Tapbergenov S.O. (Semey, Kazakhstan)

Hengameh Hosseini (Scranton, United States of America)

Hoshi M. (Hiroshima, Japan)

Editorial staff:

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

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

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

Zhumadilova Z.K. (Semey), Kazymov M.S. (Semey),

Karazhanova L.K. (Semey), Nurtazina A.U. (Semey),

Tanysheva G.A. (Semey), Tokanova Sh.Ye. (Semey),

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

Shabdarbaeva D.M. (Semey)

Қазақстан Республикасы  
денсаулық сақтау министрлігі  
Құрылтайшы: КеАҚ  
«Семей медицина университеті»  
1999 негізі салынды

Журнал Қазақстан Республикасының ақпарат және коммуникация министрлігі байланыс, ақпараттандыру және бұқаралық ақпарат құралдары саласындағы мемлекеттік бақылау комитеті тіркелген. Мерзімді баспасөз басылымын есепке қою туралы куәлігі № 17773-Ж

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

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

Каталогтағы жазылу индексі  
«Казпочта» 74611

Бағасы еркін

Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>

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

Баспаның және баспагердің мекен-жайы:

071400, Семей қаласы,

Абай көшесі, 103.

тел. (87222) 56-42-09 (ішкі 1054);

факс: (7222) 56-97-55

Баспа редакторы:

Э.Ф. Сапарғалиева

Аудармашылар:

С.А. Жаукенова,

Н.А. Шумский

Журналдың рұқсатынсыз мәтіндерді қайта басуға тиым салынады.

Материалдарды дәйектеу кезінде журналға сілтеме жасау міндетті.

Семей медицина университетінің баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 28.08.2019.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 14,6

Таралуы 500 дана. Зак.150

ISSN 2410 - 4280

# ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ

РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ  
ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

**4 (Том 21), 2019**

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

**Бас редактор:**

медицина ғылымдарының докторы

**Е.Т. Жүнісов**

**Бас редактордың орынбасары:**

медицина ғылымдарының докторы

**Т.А. Булегенов**

**Редакциялық кеңес:**

Абдрахманов А.С. (Астана, Қазақстан)

Ақылжанова А.Р. (Астана, Қазақстан)

Акшулаков С.К. (Астана, Қазақстан)

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Қазақстан)

Батпенев Н.Д. (Астана, Қазақстан)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Ресей Федерациясы)

Джемил Кавальчи (Анкара, Түркия)

Даутов Т.Б. (Астана, Қазақстан)

Жумадилов Ж.Ш. (Астана, Қазақстан)

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Лукьянов С.А. (Москва, Ресей Федерациясы)

Носо Й. (Шимане, Жапония)

Раманқұлов Е.М. (Астана, Қазақстан)

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Ресей Федерациясы)

Тапбергенов С.О. (Семей, Қазақстан)

Хенгаме Хоссейни (Скрантон, Америка Құрама Штаттары)

Хоши М. (Хиросима, Жапония)

**Редакциялық алқа:**

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

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

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

Жумадилова З.К. (Семей), Казымов М.С. (Семей),

Каражанова Л.К. (Семей), Нуртазина А.У. (Семей),

Танышева Г.А. (Семей), Токанова Ш.Е. (Семей),

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

Шабдарбаева Д.М. (Семей)

**Содержание**
**Обзор литературы**

**Андреева О.Б., Адылханов Т.А., Жабагина А.С., Раисов Д.Т., Уразалина Н.М.** 5-19

Роль 3D-визуализации в программе лучевой терапии рака шейки матки. Обзор литературы

**Туляева А.Б., Балмагамбетова С.К., Смагулова Г.А., Изтлеуов Е.М., Койшыбаев А.К., Уразаяев О.Н., Айтмагамбетова М.А., Жарылгапов А.Б., Тойманова В.А.** 20-27

Современные представления об этиологии и факторах риска развития рака желудка. Обзор литературы

**Bodesova S.B., Sultanova B.G., Bekenova N.B.** 28-36

Factors affecting the outcomes of chronic renal failure in hemodialysis

**Святова Г.С., Березина Г.М., Салимбаева Д.Н., Кирикбаева М.С., Муртазалиева А.В., Садуакасова К.З.** 37-49

Генетические аспекты идиопатической формы привычного невынашивания беременности. Обзор литературы

**Шаханова А.Т., Аукунов Н.Е., Нуртазина А.У., Шаханов Т.Е., Кожакметова Д.К.** 50-59

Взаимосвязь инсулинорезистентности и полиморфизмов генов липидного обмена и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Обзор литературы

**Белятко А.В., Нурғалиева Н.К., Дербисалина Г.А., Батарбекова Ш.К.** 60-71

Методы работы медицинских сестер с пациентами, имеющими поведенческие факторы риска (курение, алкоголь): обзор литературы

**Оригинальные исследования** 72-79

**Дюсупов А.А., Буланов Б.С., Дюсупов А.А., Аужанов Д.Б., Дюсупова А.А., Дюсупова Б.Б.**

Предупреждение осложнений в хирургии окклюзии аорто-подвздошного сегмента

**Оспанов Е.А., Адылханов Т.А.** 80-89

Прогностическая значимость Ki-67, P53 у больных раком предстательной железы и их корреляция со стандартными показателями

**Лю М.Б., Ибрагимова Н.А., Адамбеков Д.А.** 90-99

Оценка заболеваемости населения г. Алматы легочными болезнями в контексте с загрязнением атмосферного воздуха

**Медицинское образование** 100-105

**Madiyeva M.R., Raissov D.T., Kuanysheva A.G., Rakhimbekov A.V., Baizakova M.N., Abylkassymov A., Kazymbetova A., Khassenova A.**

History of development and relevant issues of computer tomography

**Ken Inoue, Chaizhunussova N.Zh., Yoshihiro Noso, Nobuo Takeichi, Sadayuki Hashioka, Haruo Takeshita, Yasuyuki Fujita, Apbassova M.M., Shabdarbayeva D.M., Berekenova G.A., Masaharu Hoshi, Shotai Kobayashi, Zhunussov Ye.T.** 106-112

A proposal of 4 criteria for future collaborative research between Kazakhstan and Japan: Suggestions focusing on Semey, Kochi, Hiroshima and Shimane

4 критерия, предлагаемые для будущей коллаборации в области исследований между Казахстаном и Японией: предложения, сфокусированные на Семей, Кочи, Хиросима и Шимане

**Клинический случай** 113-115

**Имангазинов С.Б., Андасбеков Н.К., Шамгунов М.О., Ардабаев Н.К., Жагапаров Е.А., Жусупов К.К.**

Атипичный перфоративный холецистит, осложненный внутрибрюшным кровотечением

**Table Of Contents**
**Reviews**

**Andreeva O.B., Adylkhanov T.A., Zhabagina A.S., Raisov D.T., Urazalina N.M.**

Role of 3D visualization in the cervical cancer radiotherapy program. Literature review

**Tulyaeva A.B., Balmagambetova S.K., Smagulova G.A., Iztleuov Ye.M., Koyshybaev A.K., Urazayev O.N., Aitmagambetova M.A., Zharylgapov A.B., Toimanova V.A.**

Contemporary views on etiology and risk factors for gastric cancer development. Literature review

**Bodesova S.B., Sultanova B.G., Bekenova N.B.**

Факторы, влияющие на исходы хронической почечной недостаточности при гемодиализе

**Svyatova G., Berezina G., Salimbayeva D., Kirikbayeva M., Murtazaliyeva A., Saduakasova K.**

Genetic aspects of the idiopathic recurrent miscarriage. Literature review

**Shakhanova A.T., Aukonov N.E., Nurtazina A.U., Shakhanov T.E., Kozhakhmetova D.K.**

Interrelation of insulin resistance and polymorphisms of genes in lipid metabolism genes and renin-angiotensin-aldosterone system. Literature review.

**Beljatko A.V., Nurgaliev N.K., Derbisalina G.A., Batarbekova Sh.K.**

Working methods of medical sisters with patients with behavioral risk factors (smoking, alcohol): literature review

**Original articles**

**Dyussupov A.A., Bulanov B.S., Dyussupov A.A., Auzhanov D.B., Dyussupova A.A., Dyussupova B.B.**

Prevention of complications in aortic-iliac segment occlusion surgery

**Ospanov E.A., Adylkhanov T.A.**

Prognostic significance of Ki-67, P53 in patients with prostate cancer and their correlation with standard indicators

**Lyu M.B., Ibragimova N.A., Adambekov D.A.**

Assessment of pulmonary diseases incidence in Almaty city in the context of air pollution

**Medical education**

**Madiyeva M.P., Raisov D.T., Kuanysheva A.G., Rakhimbekov A.V., Baizakova M.N., Abylkassymov A., Kazymbayeva A., Khassenova A.**

История развития и актуальные вопросы компьютерной томографии

**Ken Inoue, Chaizhunussova N.Zh., Yoshihiro Noso, Nobuo Takeichi, Sadayuki Hashioka, Haruo Takeshita, Yasuyuki Fujita, Apbassova M.M., Shabdarbayeva D.M., Berekenova G.A., Masaharu Hoshi, Shotai Kobayashi, Zhunussov Ye.T.**

4 criteria, proposed for future collaboration in the field of research between Kazakhstan and Japan: suggestions focusing on Semey, Kochi, Hiroshima and Shimane

4 criteria, proposed for future collaboration in the field of research between Kazakhstan and Japan: suggestions focusing on Semey, Kochi, Hiroshima and Shimane

**Clinical case**

**Imangazinov S.B., Andasbekov N.K., Shamgunov M.O., Ardabaev N.K., Zhagaparov E.A., Zhusupov K.K.**

Atypical perforated cholecystitis complicated by intra-abdominal bleeding

Получена: 4 апреля 2019 / Принята: 6 мая 2019 / Опубликовано online: 30 августа 2019

УДК: 618.146-006-615.849

## **РОЛЬ 3D-ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ПРОГРАММЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**Ольга Б. Андреева** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2802-9441>

**Тасболат А. Адылханов** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

**Алмагуль С. Жабагина** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8956-6286>

**Данияр Т. Раисов** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

**Найля М. Уразалина** <sup>1</sup>,

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Введение:** Рак шейки матки занимает лидирующие позиции в структуре онкопатологии и является самой частой причиной смерти женщин во всем мире. Эффективное лечение местно-распространенных форм рака шейки матки одна из важнейших медико-социальных задач современной онкогинекологии. Для женщин с местно-распространенным РШМ, стандарт медицинской помощи эволюционировал от одной только дистанционной лучевой терапии до комбинированной и с применением брахитерапии с параллельной химиотерапией. Благодаря компьютеризации, развитие планирования брахитерапии также не стоит на месте.

**Цель:** Проанализировать публикации, посвященные вопросам изучения современного состояния лучевой терапии для пациентов с раком шейки матки и оценить роль визуализации и брахитерапии в программе комплексного лечения рака шейки матки.

**Стратегия поиска:** поиск литературы был осуществлен в электронных базах PubMed, Google Scholar и e-library по ключевым словам (рак шейки матки, лучевая терапия, брахитерпия). 84 релевантных работ, отражающих характеристики проблемы были приняты для описания в обзоре.

**Результаты:** По результатам клинических исследований применение 3D-IGBT в программе комплексного лечения рака шейки матки 3D-визуализация на этапе планирования и проведения брахитерапии создает клинически выгодные условия для эффективной терапии уменьшен риск смещения аппликаторов, снижена нагрузка для пациента и медицинского персонала, а также ускорен этап проведения брахитерапии.

**Выводы:** Таким образом, внедрение 3D-планирования обеспечивает хорошие показатели локального контроля у пациентов с РШМ независимо от размера опухоли и клинической стадии без увеличения частоты тяжелых поздних токсических эффектов, обеспечивая хорошие показатели локального контроля у пациентов с РШМ независимо от размера опухоли и клинической стадии без увеличения частоты тяжелых поздних токсических эффектов, что имеет важное значение. Дальнейшее изучение значимости визуализации и брахитерапии в программе комплексного лечения рака шейки матки остается актуальным и на сегодняшний день.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, лучевая терапия, брахитерпия, 3D-IGBT.

### **Summary**

## **ROLE OF 3D VISUALIZATION IN THE CERVICAL CANCER RADIOTHERAPY PROGRAM. LITERATURE REVIEW**

**Olga B. Andreeva** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2802-9441>

**Tasbolat A. Adylkhanov** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

**Almagul S. Zhabagina** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8956-6286>

**Daniyar T. Raisov** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

**Nailya M. Urazalina** <sup>1</sup>,

NCJSC "Medical University of Semey", Semey, Republic of Kazakhstan<sup>1</sup>.

**Introduction:** Cervical cancer occupies a leading position in the structure of oncopathology and is the most common cause of death in women worldwide. Effective treatment of locally advanced forms of cervical cancer is one of the most important medical and social problems of modern oncogynecology. For women with locally advanced cervical cancer, the standard of care has evolved from remote radiation therapy alone to combination therapy and brachytherapy with parallel chemotherapy. Thanks to computerization, the development of brachytherapy planning also does not stand still.

**Objective:** To analyze publications devoted to the study of the current state of radiation therapy for patients with cervical cancer and to assess the role of imaging and brachytherapy in the program for the comprehensive treatment of cervical cancer.

Search strategy: a literature search was carried out in the electronic databases PubMed, Google Scholar and e-library by keywords (cervical cancer, radiation therapy, brachytherapy). 84 relevant works reflecting the characteristics of the problem were taken for description in the review.

**Results:** According to the results of clinical studies, the use of 3D-IGBT in the program for the complex treatment of cervical cancer 3D-visualization at the planning and brachytherapy stage creates clinically favorable conditions for effective therapy, the risk of applicator displacement is reduced, the load for the patient and medical staff is reduced, and the stage is accelerated brachytherapy.

**Conclusions:** Thus, the introduction of 3D planning provides good local control in cervical cancer patients regardless of tumor size and clinical stage without increasing the incidence of severe late toxic effects, providing good local control in cervical cancer patients regardless of tumor size and clinical stage without an increase in the frequency of severe late toxic effects, which is important. Further study of the importance of imaging and brachytherapy in the program for the comprehensive treatment of cervical cancer remains relevant today.

**Key words:** cervical cancer, radiation therapy, brachytherapy, 3D-IGBT.

Түйіндеме

## **ЖАТЫР МОЙНЫ ОНЫҢ СӘУЛЕЛІ ТЕРАПИЯ БАҒДАРЛАМАСЫНДАҒЫ 3D- ВИЗУАЛИЗАЦИЯ СЫНЫҢ РӨЛІ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.**

**Ольга Б. Андреева** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2802-9441>

**Тасболат А. Адылханов** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

**Алмагуль С. Жабагина** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8956-6286>

**Данияр Т. Раисов** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

**Найля М. Уразалина** <sup>1</sup>,

<sup>1</sup> КеАҚ «Семей медициналық университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы

**Кіріспе:** Жатыр мойны обыры әлем бойынша онкопатология құрылымында алдыңғы орынды алады және әлем бойынша жиі әйел адамдардың өлімінің себебі болып табылады. Жатыр мойны обырың жергілікті-таралған тиімді емі қазіргі заманның медициналық-әлеуметтің ең маңызды міндеттері болып келеді. Әйел адамдарға жатыр мойны обырының жергілікті-таралған түрі кезінде, стандартты медициналық көмек көрсету- химиотерапияны брахитерапиямен паралельді қолдану арқылы және бір ғана дистанционды терапиядан комбинирленген терапияға дейін дамыған. Компьютерленудің арқасында брахитерапияны жоспарлаудың дамуы бір орында тұрған жоқ.

**Жұмыстың мақсаты:** Жатыр мойны обыры бар науқастарға арналған сәулелі терапияның заманауи жағдайын бағалау туралы сұрақтары бар мақалаларға талдау жасау және жатыр мойны обырының кешенді емінің бағдарламасындағы брахитерапияның және оның визуализациясының рөлін бағалау.

**Стратегиялық ізденіс:** PubMed, Google Scholar электронды базасы және e-library негізгі сөздері арқылы (жатыр мойны обыры, сәулелі терапия, брахитерапия) әдебиеттер тізімі жүзеге асырылды. Мінездеменің мәселелерінің бейнелейтін 84 релевантты жұмыстың шолудағы сипаттамасы қабылданды.

**Нәтижесі:** 3D- визуализацияны жоспарлау және брахитерапияны жүргізу кезеңіндегі жатыр мойны обырының кешенді емі бағдарламасында клиникалық зерттеулер нәтижелері бойынша 3D-IGBT-ді қолдануы, аппликаторлардың ығысу қаупі төмендеуі, медициналық персоналдардың және науқастардың жүктемелерінің азаюы, брахитерапияны жүргізу кезеңдерінің жылдамдауы түріндегі клиникалық тиімді шарттарды туғызады.

**Қорытынды:** Осылайша, 3D-жоспарлауын енгізу жатыр мойны обыры бар науқастарда ісіктің көлеміне және ең маңызды мәні ауыр кеш токсикалық әсерінің жоғарлауынсыз клиникалық кезеңіне байланысты болмайтын жергілікті бақылаудың жақсы көрсеткіштерімен қамтамасыз етеді. Жатыр мойны обырының кешенді емдеу бағдарламасындағы брахитерапияның және визуализацияның ары қарай зерттеу маңыздылығы бүгінгі күні өзекті мәселе болып қалады.

**Негізгі сөздер:** жатыр мойны обыры, сәулелік терапия, брахитерпия, 3D-IGBT

### **Библиографическая ссылка:**

Андреева О.Б., Адылханов Т.А., Жабагина А.С., Раисов Д.Т., Уразалина Н.М. Роль 3D-визуализации в программе лучевой терапии рака шейки матки. Обзор литературы // Наука и здравоохранение. 2019. 4 (Т.21). С. 5-19.

Andreeva O.B., Adykhonov T.A., Zhabagina A.S., Raisov D.T., Urazalina N.M. Role of 3D visualization in the cervical cancer radiotherapy program. Literature review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 4, pp. 5-19.

Андреева О.Б., Адылханов Т.А., Жабагина А.С., Раисов Д.Т., Уразалина Н.М. Жатыр мойны обырының сәулелі терапия бағдарламасындағы 3D- визуализация сының рөлі. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 4 (Т.21). Б. 5-19.

**Введение:** Злокачественные новообразования (ЗНО) являются актуальной проблемой современности не только в медицине и биологии, но и в общественной жизни каждого государства. Эта проблема затрагивает интересы всего человечества, проживающего на Земном шаре. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), ежегодно в мире регистрируется более 12 млн. новых случаев рака и около 6,2 млн смертей от него. Ежегодный темп прироста ЗНО составляет примерно 2%, что превышает на 0,3-0,5% рост численности населения мира [25].

Эксперты Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) дают неутешительные прогнозы: к 2050 г. онкологическая заболеваемость во всем мире вырастет до 24 млн случаев, а смертность до 16 млн. ежегодно регистрируемых случаев. При этом наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы [55].

РШМ является самой частой причиной смерти женщин в развивающихся странах. В Африке, имеющей численность 267,9 миллионов женщин, ежегодно, приблизительно, у 80372 женщин регистрируется РШМ и около 60 тысяч женщин умирают от него, по этим показателям Африка является страной с самыми высокими показателями заболеваемости и смертности от РШМ. Для сравнения в Западной Европе при общей численности женщин 96 млн ежегодно регистрируется 9318 случаев заболеваемости РШМ и 3794 случаев смерти от РШМ. В 2008 году в Америке при общем количестве женщин 175 млн регистрировалось около 12 тысяч случаев рака и 4413 смертей [17].

Эффективное лечение местно-распространенных форм рака шейки матки одна из важнейших медико-социальных задач современной онкогинекологии [2, 4]. Для женщин с местно-распространенным РШМ, стандарт медицинской помощи эволюционировал от одной только дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) до комбинированной ДЛТ и брахитерапии с параллельной химиотерапией [31]. Благодаря компьютеризации развитие планирования брахитерапии также не стоит на месте. Рекомендации GEC-ESTRO поддерживают стратегию адаптивной брахитерапии, так как данный метод лечения основан на облучении объема, при котором цель изменяется с каждой фракцией брахитерапии, основываясь на ответе на лечение [8, 44]. По результатам клинических исследований применение 3D-IGBT в программе комплексного лечения рака шейки матки 3D-визуализация на этапе планирования и проведения брахитерапии создает клинически выгодные условия для эффективной терапии: уменьшен риск смещения аппликаторов, снижена нагрузка для пациента и медицинского персонала, а также ускорен этап проведения брахитерапии.

Таким образом, внедрение 3D-планирования обеспечивает хорошие показатели локального контроля у пациентов с РШМ независимо от размера опухоли и клинической стадии без увеличения частоты тяжелых поздних токсических эффектов [56], что имеет важное значение, и остается актуальным на сегодняшний день.

**Цель:** Проанализировать публикации, посвященные вопросам изучения современного состояния лучевой терапии для пациентов с раком шейки матки и оценить роль визуализации и брахитерапии в программе комплексного лечения рака шейки матки.

**Стратегия поиска:** поиск литературы был осуществлен в электронных базах PubMed, Google Scholar и e-library по ключевым словам (рак шейки матки, лучевая терапия, брахитерапия). Глубина поиска составила 10 лет (с 2009 по 2019г). 84 релевантные работы, отражающие характеристики проблемы были приняты для описания в обзоре.

Источники отбирались в соответствии с базовым контекстом исследования. Преимущество отдавалось публикациям в рецензируемых изданиях. На первом этапе был отобран общий массив статей, из которого были отфильтрованы наиболее подходящие по ключевым словам и контексту.

**Критерии включения:** нами не было строго задано критериев включения материалов в литературный обзор, кроме использования материалов по контексту и по экспертному анализу исследователя, так как мы не имели полного доступа к базам данных платной литературы, а также к рукописям, находящимся в частичном доступе.

**Критериями исключения** стали статьи низкого методологического качества, не четко описывающие функции инструмента (опросника), не отражающие его основную суть.

#### **Результаты исследования.**

##### **Эпидемиология РШМ.**

Рак шейки матки (РШМ) занимает лидирующие позиции среди наиболее распространенных видов онкопатологии женского населения во всем мире [59], на чью долю приходится 7,9 % всех случаев онкологической заболеваемости. Соответственно, первые три места в общей структуре онкологической заболеваемости среди женщин занимают рак молочной железы (25 % всех случаев), колоректальный рак (9,2% всех случаев) и рак легких (8,7 % всех случаев) [83]. Поданным IARC – International Agency for Research on Cancer (Международного Агентства по Изучению Рака), ежегодно по всему миру диагностируется более 500 000 новых случаев РШМ, что становится распространенной причиной смерти среди женщин: более 280 000 случаев в год [55].

В 39 из 184 стран это заболевание является основной локализацией рака среди женского населения, а в 45 странах РШМ занимает лидирующее место в структуре женской смертности от онкологических заболеваний [46].

Наиболее низкие показатели заболеваемости раком шейки матки отмечаются в странах Западной Европы (8,0‰) (Великобритания, Франция, Испания, Германия и Португалия), Северной Америки (10,2‰) (Канада и США), в Австралии и Новой Зеландии (5,5‰), а также в странах Западной Азии (4,4‰) [10], в основном за счет внедрения в программно усовершенствованных методов скрининга и цитологии [8], однако более 80% случаев РШМ по-прежнему происходит в развивающихся странах, при этом в трети случаев РШМ диагностируется в запущенной стадии заболевания (рисунок 1) [17].



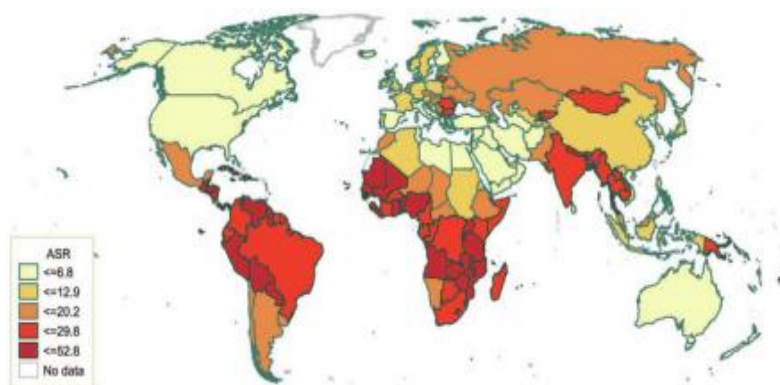


Рисунок 1 – Заболеваемость РШМ в 2012г по данным Globocan 2012, ‰.

Аналогично, отмечается существенное различие в показателях заболеваемости, как между регионами, так и внутри них. Высокие показатели заболеваемости РШМ наблюдаются в регионах с низким уровнем экономики, при этом в экономически развитых странах, внутри одной и той же группы населения, риск развития рака шейки матки примерно в два раза выше среди женщин с социально низким уровнем жизни. Большие региональные различия в частоте рака шейки матки обусловлены географическими различиями в распространении ВПЧ и наличием скрининга рака шейки матки [25].

Таким образом, по данным Green J. A. и его соавторов в 2001 году большое количество случаев наблюдалось в Восточной Европе, где нет программ скрининга РШМ. Более 85% всех новых случаев и 88% случаев смертности от РШМ были отмечены в странах с низким уровнем дохода [31], при этом на долю одной только Индии приходится свыше 1/5 всех новых случаях заболевания [37].

Самые высокие показатели заболеваемости наблюдаются в странах Восточной (42,7‰) и Южной (31,5‰) Африки, а также среди женщин стран Латинской Америки (20,0‰) [51].

РШМ в основном поражает более молодых женщин, и поэтому общая потеря продолжительности жизни относительно выше, чем у других видов рака с более поздним началом, что имеет неблагоприятные последствия, как индивидуальные, так и для общества,

с точки зрения ухода за детьми и трудоспособности [68]. Анализ данных за 2004 год показал, что на лечение рака шейки матки во всем мире было потрачено порядка 3,4 миллиона долларов США и данное заболевание было одной из основных причин смерти от рака у женщин в странах с низким доходом, что составляло 20% преждевременных смертей от злокачественных новообразований (22% у женщин в возрасте 15 - 59 лет) [50].

Анализ возрастных показателей также демонстрирует, что пик регистрируемых новых случаев РШМ приходится на возрастную группу женщин 40-49 лет, получавших лечение в разных странах мира [35], тогда как из всех злокачественных новообразований на данную возрастную группу приходится 26,3% [25].

Что касается смертности от РШМ, то стоит отметить, что данный показатель значительно ниже показателей заболеваемости. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), за 2012 год зарегистрировано 266 000 случаев смерти от рака шейки матки, из которых более 85% приходятся на страны с низким уровнем экономики: 57 000 случаев в регионах Африки, 36 000 в странах Латинской Америки и Карибского бассейна, 94 000 случаев в странах Азии. По прогнозным данным МАИР, в 2020 году 1,6 % женщин в мире заболеют РШМ до 75 лет, смертность от РШМ составит 0,9 %, из которых в развитых странах удельный вес составит 0,3 %, а в странах с низким уровнем дохода 1,1 % (рисунок 2) [25].

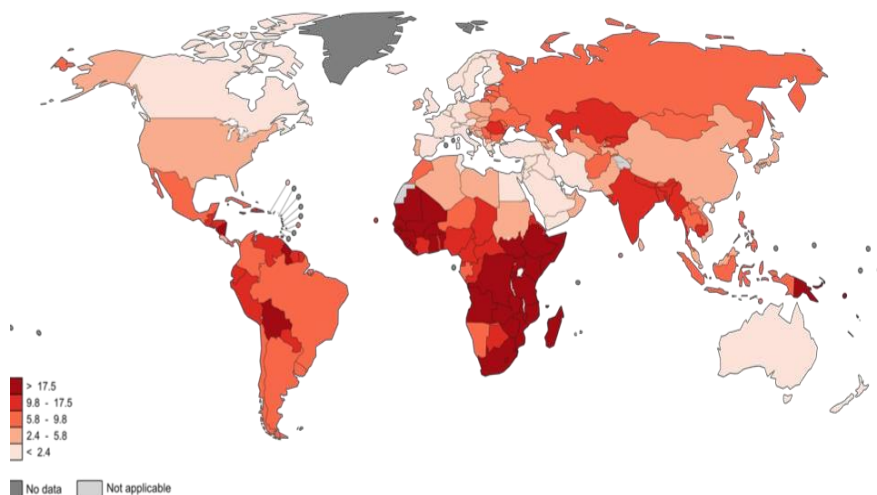


Рисунок 2. - Смертность от РШМ в 2012г по данным Globocan 2012.

В настоящее время анализ аналогичных данных по выживаемости затруднен, так как не все страны осуществляют регулярный анализ этих данных. По некоторым данным, в развитых странах средний показатель выживаемости за 5-летний период в странах Европы составляет 60,4% и в США – 65,8% [79]. Напротив, в странах Южной Африки показатели 5-летней выживаемости являются очень низкими. По результатам Globocan 2008 в таких странах, как Замбия или Гвинея ежегодно умирают 5% женщин от РШМ [25, 72, 79]. Таким образом, также как и показатели заболеваемости и смертности данные о выживаемости в странах с высоким уровнем дохода значительно превышают показатели стран с низким уровнем экономического развития по всем позициям.

Однако, в некоторых странах с переходной быстроразвивающейся экономикой, таких как Китай, данный показатель является высоким [72].

Начиная с 1960-х годов с каждым годом в большинстве развитых стран отмечается снижение показателей заболеваемости и смертности от рака шейки матки. Такая динамика обусловлена распространенной практикой национального скрининга, а также повышением уровня акушерской и гинекологической помощи. Соответственно, в странах, где не была осуществлена скрининговая программа, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что уровень заболеваемости и смертности от РШМ остается на том же уровне или даже увеличивается.

Снижающиеся тенденции заболеваемости и смертности от РШМ в северных странах Европы и Америки являются наиболее ярким примером эффективно организованных скрининговых программ [24, 39]. Например, в Финляндии заболеваемость раком шейки матки снизилась с 16,0‰ в 1965 году до 4,2‰ в 2007 году. Аналогичные наблюдения были сделаны в Канаде и США [24].

Несмотря на общее снижение уровня заболеваемости и смертности от РШМ в развитых странах, анализ по возрасту стандартизованных показателей показал рост заболеваемости среди молодых женщин, предположительно, отражающих изменения в сексуальном поведении, тем самым увеличивая передачу ВПЧ среди молодых женщин [63].

Несмотря на отсутствие данных о заболеваемости и смертности от РШМ в большинстве развивающихся стран, в целом эти показатели оцениваются как относительно стабильные или демонстрируют умеренное снижение [6]. Отсутствие общего снижения заболеваемости и смертности от РШМ является отражением таких факторов, как отсутствие внедрения скрининга или низкий охват населения скринингом и низкое качество цитологического исследования, а также отсутствие первичных программ профилактики [58].

В странах с формирующейся экономикой, таких как Китай, Тайвань, Корея и Индия, наблюдается снижение заболеваемости отчасти из-за улучшения социально-экономических условий в стране и улучшения качества скрининга [39]. В Шанхае (Китай) отмечается резкое снижение заболеваемости РШМ за период с 1972 по 1994 гг, с 26,7‰ до 2,5‰. В Китайской провинции Qidong, где показатель заболеваемости был ниже, чем

в Шанхае (4,2 на 100 000 населения в 1978-1982гг), в течение последних 20 лет отмечается ежегодное снижение показателей заболеваемости на 4,7%, при этом необходимо отметить рост выявления ЗНО шейки матки у женщин до 45 лет [57].

Начиная с 1990-х годов в некоторых странах Восточной Европы отмечается резкий рост показателей заболеваемости и смертности, особенно среди молодого женского населения [11]. Рост показателей обусловлен неэффективностью проводимого скрининга или его отсутствием. Такая динамика привела к реализации популяционных программ скрининга в 2000-х годах во многих этих странах [7].

Несмотря на усилия по борьбе с раком шейки матки в странах Латинской Америки, этот регион по-прежнему имеет один из самых высоких показателей заболеваемости и смертности от РШМ в мире. В большинстве стран Латинской Америки заметного снижения заболеваемости и смертности от РШМ не наблюдалось, как в большинстве развитых странах после введения успешных программ скрининга. Не все страны смогли внедрить комплексные и устойчивые инфраструктуры для обеспечения широкого охвата населения высококачественными диагностическими тестами несмотря на 50%-ный охват населения цитологическим скринингом [26].

В Кали, Колумбии, наблюдалось снижение уровня заболеваемости после введения программы скрининга в 1967 году, но скрининг никак не отразился на показателях смертности. В Коста-Рике, несмотря на наличие с 1970 года общенациональной цитологической программы для женщин в возрасте 15 лет и старше показатель смертности среди молодых женщин в возрасте до 50 лет оставался практически неизменным до 1997 года [57].

Что касается Республики Казахстан, то еще в 2008 году показатель отношения смертности к заболеваемости РШМ составлял 0,55, что соответствовало уровню стран Центрально-Азиатского региона [36].

В Казахстане инвазивный РШМ является наиболее частой формой злокачественных опухолей гениталий. РШМ занимает 5-ю ранговую позицию среди всех неоплазий и 10-е место по смертности в общей популяции. Согласно данным Национального Канцер-регистра, стандартизованный показатель заболеваемости РШМ в 2011 году составил 22,0 на 100 тыс. населения, а смертность – 9,0 на 100 тыс. населения [5]. Национальная программа скрининга РШМ в Республике Казахстан с 2008 года использует цитологическое исследование (ПАП тест), которое проводится бесплатно у женщин в возрасте 30-60 лет с интервалом в 5 лет. Треть в данную программу вносились дополнения и изменения с целью ее совершенствования, и, в целях улучшения качества с 2011 года внедрена жидкостная цитология [71].

Начиная с 2011 года в стране планомерно реализуется ряд мероприятий в рамках Государственной программы «Саламатты Казакстан» и, впоследствии, программы «Денсаулық», что не могло не отразиться на улучшении ранней диагностики и своевременном лечении, и неизбежно привело к

снижению этого показателя. По данным Кайдаровой Д.Р. с соавторами, показатель отношения смертности к заболеваемости в 2013 году составлял 37,3, в 2014 году – 39,2, в 2015 году – 35,8, а в 2016 году – уже 37,2 [3].

Согласно данным 2012 года, всего на учете с РШМ состояло 9965 женщин, было зарегистрировано 1625 новых случаев заболевания, а умерло 650 человек. Отмечался достаточно высокий удельный вес 3-4 стадии заболевания, который составлял 30%, по возрастному составу больше всего заболевших приходилось на когорту 30-58 лет, а годовичная летальность составляла 21,0% [42]. По данным Кайдаровой Д.Р. с соавторами, в 2016 году отмечалось улучшение ранней выявляемости РШМ: 85,68% женщин были выявлены на ранних стадиях заболевания, при этом, 39,9% были выявлены при профилактических осмотрах. Прирост ранней выявляемости РШМ, по сравнению с данными 2011 года, составил 7,71%, но оставался высоким показатель одногодичной летальности, который в 2016 году составил 2,03 %. За последние годы отмечается заметное «омоложение» рака шейки матки с пиком заболеваемости, который приходится на возраст 40-44 лет. По данным тех же авторов, доля пациентов, подлежащих радикальному лечению, продолжает оставаться низкой: в 2016 году она составила 68,3 %, но отмечается снижение числа отказов пациенток от лечения, по сравнению с данными 2011 года, который в 2016 году составил 1,09 % из числа вновь заболевших [3].

#### **Роль визуализации и брахитерапии в программе лучевой терапии местно-распространённых форм рака шейки матки.**

Эффективное лечение местно-распространенных форм рака шейки матки одна из важнейших медико-социальных задач современной онкогинекологии [2; 4].

Для женщин с местно-распространенным РШМ, стандарт медицинской помощи эволюционировал от одной только дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) до комбинированной ДЛТ и брахитерапии с параллельной химиотерапией [31]. ДЛТ как основная часть лечения включает лечение, как самой опухоли, так и лимфатических узлов таза и параметрия. Добавление компонента внутрисполостной брахитерапии служит для увеличения дозы облучения опухоли, что в свою очередь улучшает показатели выживаемости [16, 33, 47, 52]. По результатам исследования Green J.A. с соавторами добавление параллельной химиотерапии приводит к улучшению общей выживаемости примерно на 5% [31].

Брахитерапия включает в себя применение радиоактивного источника в непосредственной близости от опухоли. Он использует закон обратных квадратов, согласно которому доза излучения обратно пропорциональна квадрату расстояния от источника. В практическом плане это позволяет получить очень высокую дозу опухоли с относительным сохранением ограничений для органов риска. По данным Banerjee R. С соавторами (2014 год) брахитерапия является единственным продемонстрированным методом обеспечения высокой дозы, необходимой для борьбы с раком шейки матки (> 80 Грэй [Гр]), не вызывая чрезмерных побочных эффектов [8].

В последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в области радиационных технологий в том, что касается визуализации, планирования лечения и различных форм расширенной доставки дозы, например, лучевой терапии с модуляцией методов визуализации [9, 77, 80].

Аналогичные изменения коснулись и развития брахитерапии. Что касается онкогинекологии, это было в основном связано с интеграцией (повторяющихся) трехмерных изображений (MRI) в процесс планирования лечения, который должен был полностью изменить процесс проведения брахитерапии с введением адаптивной концепции и балансовых ограничений оценки объема дозы, как для самой опухоли, так и для органов риска [32, 66]. Выбранный метод визуализации применим как для планов, созданных на основе КТ-симуляции, так и при планировании с помощью магнитно-резонансной терапии [20, 65, 81].

Технические достижения в области компьютеризации, продвинутая графика и их использование в планировании лучевой терапии привело к реализации 3D-визуализации. В течение последнего десятилетия эта технология была внедрена в практику в клиниках технически оснащенных для проведения 3D-графической брахитерапии [23].

Брахитерапия с визуальным контролем (Image guided brachytherapy (IGBT)) при локально распространенном раке шейки матки позволяет увеличить дозу до клинического целевого объема высокого риска (HR-CTV), одновременно избавляя органы от риска (OAR) от чрезмерного облучения [73].

В 2009 году Dimopoulos J. С. с соавторами провели исследование местного контроля IGBT у пациенток с РШМ при подведенной дозе (D-90 ≥ 95% для HR-CTV - 87 Гр или более) [21].

Впервые руководство по 3D-визуально-контролируемой брахитерапии для женщин с РШМ были опубликованы объединенной группой Европейской группы терапии (GEC) и Европейского общества радиотерапии онкологии (ESTRO) (GEC-ESTRO) совместно с Американским обществом брахитерапии (ABS) [43, 54, 60, 66].

Появились новые понятия и термины: гистограмма «доза-объем» (DVH) с параметрами для опухоли и окружающих здоровых тканей и органов. Chottaweesak P. В 2014 году описывается внедрение метода трехмерной брахитерапии в процессе планирования с использованием изображения для компьютерного моделирования опухоли шейки матки. В данной публикации были представлены результаты ретроспективного исследования для сравнения двух групп с 2D и 3D планированием, с акцентом на полученные дозы органами риска (прямая кишка и мочевой пузырь) [15].

Kirisits C. с соавторами в своей работе отмечает также, что рекомендации GEC-ESTRO поддерживают стратегию адаптивной брахитерапии, так как данный метод лечения основан на облучении объема, при котором цель изменяется с каждой фракцией брахитерапии, основываясь на ответе на лечение [8].

44]. В идеале, по рекомендациям GEC-ESTRO после завершения вставки аппликаторов в полость матки и в оба свода влагалища, симуляция выполняется с использованием МРТ или КТ. Ранее, традиционно это проводилось только с использованием рентгеновских снимков на простой пленке, при этом способность

видеть опухоль и органы, подверженные риску (прямая кишка, мочевого пузырь и сигмовидная кишка) на рентгеновском снимке сильно ограничена. Это требует назначения точек в двух измерениях, а не в трех, как это возможно сделать с помощью изображений КТ (Рисунок 3) [8].

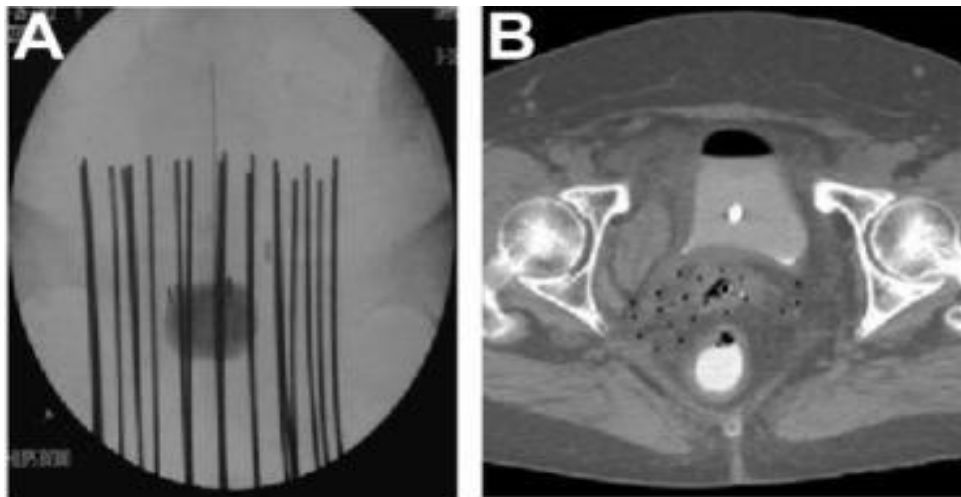


Рисунок 3. Примеры брахитерапии (А- Рентген, В - осевой КТ срез)

Ретроспективное исследование Ribeiro I. и соавторами позволило оценить параметры гистограммы «доза-объем», а также исходные данные о токсичности у пациентов с РШМ, которым была проведена комбинированная лучевая терапия. Использование 3-мерной визуализации при планировании брахитерапии РШМ имеет ряд очевидных преимуществ в сравнении с традиционным 2-мерным (2D) подходом, так как 3D-визуализация позволяет учитывать изменение целевых объемов на фоне регрессии опухоли в ответ на дистанционный компонент лучевого лечения. [69, 81].

De Vrbandere M. С соавторами провели несколько исследований с целью сравнения распределения доз при рентгеновском и трехмерном типах планирования. Данные работы продемонстрировали, что трехмерная оптимизация позволяет улучшить охват целевой дозы опухоли при одновременном снижении нагрузки на органы риска [18].

#### Критерии эффективности терапии местнораспространённых форм.

Ранние работы по внедрению и использованию усовершенствованной адаптивной брахитерапии с визуальным контролем показали значительные улучшения локального контроля и снижение токсичности для нормальной ткани [29, 65]. Одно из первых исследований, сравнивающих 2D и 3D планирование, было опубликовано Charra-Brunaud С. [12]. В группе пациентов, получавших ДЛТ на фоне химиотерапии с последующей брахитерапией, через 24 месяца местная выживаемость без рецидивов составила 79%, при этом уровень токсичности III-IV степени составлял 23% против 3% в группах с 2D и 3D планированием, соответственно. Аналогичные результаты были получены группой исследователей при анализе 156 случаев – женщины города Вены, которым была проведена брахитерапия с визуальным контролем [65]. Коэффициенты выживаемости при РШМ

через 3 года составляли 83% для стадии IB, 84% для стадии IIB и 52% для стадии IIIB. Степень лучевых повреждений III-IV степени была низкой, около 8%. В той же группе также была выявлена сильная зависимость «доза-эффект», при этом уровни локального контроля составили более 90%, что было связано с HR-CTV D90 более 86 Грей [19].

Аналогично важность показателя D90 была отмечена ESTRO в 2013 году по данным ретроспективного исследования пациентов с 3D-визуализацией. Было продемонстрировано, что у 592 пациентов (со средним периодом наблюдения 30 месяцев), при D90/HR-CTV более 92 Грей привело к общему локальному контролю в 95%. В конечном счете, данное исследование представило данные относительно истинной ценности брахитерапии с визуальным контролем [76].

Результаты интерстициальной брахитерапии на основе шаблонов нельзя сравнивать напрямую с внутрисполостным или комбинированным (внутрисполостное и интерстициальное) лечением из-за различных критериев отбора пациентов. Pinn-Bingham и соавторы в своей публикации описали серию случаев проведения интерстициальной брахитерапии при РШМ [8, 62].

При 2D планировании существуют определенные ограничения, тогда как появление трехмерного планирования, по-видимому, обеспечивает клинически значимую корреляцию с токсичностью [61].

Ранние исследования демонстрируют клиническую корреляцию между объемом дозы на прямую кишку (D2cc) и уровнем токсичности [27, 45].

Georg P. и др. проспективно исследовали 141 пациентку с РШМ, которым была проведена адаптивная брахитерапия с визуальным контролем в сочетании с дистанционным лечением и параллельной химиотерапией [28, 29].

В целом, в эпоху брахитерапии, управляемой по трехмерным изображениям, уровень токсичности для прямой кишки, толстого кишечника и мочевого пузыря III-IV степени обычно составляет менее 10%. Текущие проспективные исследования предполагают ограничение для органов риска: для прямой кишки - D2cc до 70–75 Гр, сигмовидной кишки - D2cc не более 75 Гр и мочевого пузыря D2cc до 90 Гр [48]. По мнению *Banerjee R. и Kamrava M.* необходима согласованность шкал токсичности для сравнения между сериями случаев с целью улучшения отчетности [8].

Брахитерапия по-прежнему остается важной составляющей в программе лечения РШМ, при этом существуют различные вариации ее применения (например, вариация мощности дозы, схем фракционирования и типа аппликатора) [82].

Серия исследований [13, 40, 64, 70, 75] демонстрирует, что 3D-IGBT значительно улучшает частоту локального контроля у пациентов с местно-распространенной формой РШМ по сравнению с традиционной методикой с 2D-планированием. Так, в проспективном исследовании Японской гинекологической онкологической группы 1066 (JGOG1066) используя стандартную схему лечения местно-распространенного РШМ, фиксированная доза 6 Гр на фракцию для 4 фракций была назначена точке А при 2D-планировании брахитерапии. При этом двухлетние показатели при опухолях менее 5 см, 5–7 см и более 7 см составили 77%, 69% и 39% соответственно. Частота локального ответа в зависимости от размера опухоли не была представлена в данном исследовании. Однако при трехмерном планировании брахитерапии, по мнению *Toita T.* и его соавторов, линия изодозы 6 Гр должна охватывать CTV на кривой распределения, при этом D 90 должно составить 6 Гр. Также было отмечено, что существенных различий в HR-CTV/D90 среди пациентов с опухолями разных размеров выявлено не было. В настоящем исследовании, таким образом, было продемонстрировано, что благодаря внедрения 3D технологий эффективность лечения повышается независимо от размера опухоли [78].

По мнению *Ohno T.* и его соавторов прогрессирующая стадия по FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) напрямую связана со значительно более низкими показателями общей выживаемости (89%, 97% и 72% для пациентов со стадией I, стадией II и стадией III, соответственно). Тогда как, исследования с использованием 3D-IGBT, опубликованные в 2016 году [73, 84] демонстрируют 5-летнюю выживаемость для пациентов с РШМ I, II и III стадии на уровне 83%, 70–78% и 42–52% соответственно.

По данным исследований 2010 года отсутствуют точные доказательства в отношении дозовых ограничений для органов риска при 3D-IGBT, так как отмечен низкий уровень проявлений тяжелой поздней токсичности [38, 41]. Так в публикации *Murakami N.* и его соавторов частота поздней токсичности III-IV степени со стороны прямой кишки и мочевого пузыря составляла менее 2% и менее 1% соответственно [53]. В 2016 году в обсервационном исследовании, проведенном

Институтом рака Левена [69] и в ретроспективном международном исследовании (RetroEMBRACE) [73], продемонстрировали другие цифры, так частота токсичности позднего периода III-IV степени для ректосигмоида и мочевого пузыря составляла 7% и 5–6%, соответственно. При этом D2 см 3 для прямой кишки и мочевого пузыря в этих исследованиях составляли 61–64 Гр (EQD2) и 81–83 Гр (EQD2) соответственно, что значительно выше, чем дозы, зарегистрированные в исследовании *Ohno T.* с соавторами [56]. В научной работе *Tamaki T.* и его соавторы оценивали основную дозу и параметры DVH для брахитерапии и ДЛТ, с учетом дозы с центральной защитой для различных размеров HR-CTV D 90, при этом D 2 см3 для мочевого пузыря и прямой кишки составило 24–56% и 28–32% соответственно [74]. Таким образом данное исследование предполагает, что использование экранирования показано для достижения более высокого соотношения доз, особенно в отношении HR CTV D 90 и D 2 см 3 для прямой кишки в определенных клинических условиях. Тем не менее, на данный момент по-прежнему существует много неопределенностей в клинической практике лучевой терапии с 3D-IGBT при РШМ в зависимости от размера опухоли, топографии опухоли и расположения прямой кишки. Поэтому требуется дальнейший анализ параметров DVH с учетом доз на этапе экранирования CTV-HR и для органов риска [56].

При сравнении последних данных различных клинических испытаний 2009-2016 годов в работе *Ohno T.* и его соавторов [22, 30, 40, 65, 75, 84] 3D-IGBT на основе КТ-планирования, локальный контроль и частота тяжелой поздней токсичности оказались сопоставимыми. Очевидно, что КТ уступает только МРТ в визуализации опухолей шейки матки. Однако, сравнение КТ и МРТ метода для разграничения CTV при 3D-планировании брахитерапии РШМ показало, что контурная обработка на основе КТ незначительно превышает ширину контура [81]. Тем не менее, данный момент может быть учтен и улучшен путем использования трехмерной модели планирования брахитерапии [34, 67]. Также возможна комбинация 3D-IGBT на основе МРТ для первого сеанса и на основе КТ для последующих сеансов, что позволило получить отличные показатели локального ответа и общей выживаемости в исследовании с соавторами [14]. В исследовании *Ohno T.* и его соавторов была выполнена 3D-графическая брахитерапия на основе КТ-симуляции, при этом в течение 7 дней до первого сеанса пациентками были проведены гинекологические исследования, включая ультразвуковой контроль и МРТ. Авторами было продемонстрировано, что точная оценка опухоли с помощью множественных диагностических подходов и адаптивного использования внутрисполостных аппликаторов и/или интерстициальных игл способствует более высокой частоте локального ответа и снижению тяжелой поздней токсичности, независимо от размера опухоли и ее топографии [56].

В 2016 году *Ohno T.* и его соавторы первыми сообщили о долгосрочных клинических результатах применения 3D-IGBT в программе комплексного

лечения рака шейки матки. Благодаря тому, что пациентка с РШМ остается неподвижен как на этапе получения КТ-изображений и проведения планирования, так и во время введения аппликаторов и проведения непосредственно облучения, создаются клинически выгодные условия для эффективной терапии: уменьшен риск смещения аппликаторов, снижена нагрузка для пациента и медицинского персонала, а также ускорен этап проведения брахитерапии. Таким образом, внедрение 3D-планирования обеспечивает хорошие показатели локального контроля у пациентов с РШМ независимо от размера опухоли и клинической стадии без увеличения частоты тяжелых поздних токсических эффектов [56]

**Заключение.** По результатам клинических исследований применение 3D-IGBT в программе комплексного лечения рака шейки матки 3D-визуализация на этапе планирования и проведения брахитерапии создает клинически выгодные условия для эффективной терапии уменьшен риск смещения аппликаторов, снижена нагрузка для пациента и медицинского персонала, а также ускорен этап проведения брахитерапии.

Таким образом, внедрение 3D-планирования обеспечивает хорошие показатели локального контроля у пациентов с РШМ независимо от размера опухоли и клинической стадии без увеличения частоты тяжелых поздних токсических эффектов, обеспечивая хорошие показатели локального контроля у пациентов с РШМ независимо от размера опухоли и клинической стадии без увеличения частоты тяжелых поздних токсических эффектов, что имеет важное значение. Дальнейшее изучение значимости визуализации и брахитерапии в программе комплексного лечения рака шейки матки остается актуальным и на сегодняшний день.

**Финансирование:** - работа выполнена при поддержке Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (ИРН AP05130960).

**Конфликт интересов** – не заявлен.

**Вклад авторов:**

**Андреева О. Б.** - главный автор, набор публикаций для обзора, обработка материала, составление анализ результатов.

**Адылханов Т.А.** - научное руководство,

**Жабагина А.С.** - обработка материала,

**Расов Д.Т., Уразалина Н.М.** - научное сопровождение.

**Литература:**

1. Амиреев С. и др. Образовательно-информационная работа как компонент прививочной кампании против папилломавирусной инфекции в Казахстане // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2013. Т.8. №2 С. 543-548.
2. Ашрафян Л.А. и др. Современные лучевые методы диагностики (сонография и магнитно-резонансная томография) в оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки IIb-IIIb стадий // Сибирский онкологический журнал. 2008. №. 5. – С. 16-22.
3. Кайдарова Д.Р., Кайрбаев М.Р., Болатбекова Р.О. Эпидемиология рака шейки матки в республике

Казахстан за 10 лет (2007-2016 гг.) // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63. №. 4. С. 572-579.

4. Крейнина Ю.М. Современные тенденции и методы визуально-контролируемой лучевой терапии в лечении местно-распространенного рака шейки матки // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2011. Т.4. №11.

5. Нургазиев К.Ш. и др. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 год (статистические материалы) // Статистические материалы. Алматы. 2012. Т. 201. С. 108.

6. Anttila A. et al. Alternative technologies in cervical cancer screening: a randomised evaluation trial // BMC Public Health. 2006. Т. 6. №. 1. С. 252.

7. Arbyn M. et al. Trends in cervical cancer incidence and mortality in the Baltic countries, Bulgaria and Romania // International Journal of Cancer. 2011. Т.128. №8. С. 1899-1907.

8. Banerjee R., Kamrava M. Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review // International journal of women's health. – 2014. – Т. 6. – С. 555.

9. Bentzen S. M. Radiation oncology health technology assessment--the best is the enemy of the good // Nature Reviews. Clinical Oncology. – 2008. – Т. 5. – №. 10. – С. 563.

10. Bray F. et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study // The lancet oncology. 2012. – Vol. 13. – № 8. – P. 790-801.

11. Center M.M., Jemal A. International trends in liver cancer incidence rates // Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2011. – Т.20. – №.11. – P. 2362-2368.

12. Charra-Brunaud C. et al. 152 oral Dosimetric and clinical results of a french prospective study of 3D brachytherapy for cervix carcinoma // Radiotherapy and Oncology. 2011. – Т. 99. – P. 57.

13. Charra-Brunaud C. et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study // Radiotherapy and Oncology. 2012. Т. 103. №.3. С. 305-313.

14. Choong E.S. et al. Hybrid (CT/MRI based) vs. MRI only based image-guided brachytherapy in cervical cancer: Dosimetry comparisons and clinical outcome // Brachytherapy. 2016. Т.15. №.1. С. 40-48.

15. Chottaweesak P. et al. Comparison of bladder and rectal doses between conventional 2D and 3D brachytherapy treatment planning in cervical cancer // Biomedical Imaging and Intervention Journal. 2014. Т. 10. №. 1. С. 1-7.

16. Coia L. et al. The patterns of care outcome study for cancer of the uterine cervix results of the second national practice survey // Cancer. 1990. Т.66. №. 12. С.2451-2456.

17. Darlin L. Cervical cancer studies on prevention and treatment // Department of Obstetrics and Gynecology, Lund University, 2013. Vol. 2013. № 142.

18. De Brabandere M. et al. Potential of dose optimisation in MRI-based PDR brachytherapy of cervix carcinoma // Radiotherapy and oncology. 2008. Т. 88. №. 2. С. 217-226.

19. Dimopoulos J.C. A. et al. Dose–effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy // *Radiotherapy and oncology*. 2009. T. 93. №. 2. C. 311-315.
20. Dimopoulos J.C. A. et al. Systematic evaluation of MRI findings in different stages of treatment of cervical cancer: potential of MRI on delineation of target, pathoanatomic structures, and organs at risk // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2006. T. 64. №. 5. C. 1380-1388.
21. Dimopoulos J.C. A. et al. Dose–volume histogram parameters and local tumor control in magnetic resonance image–guided cervical cancer brachytherapy // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2009. T.75. №.1. C. 56-63.
22. Dyk P. et al. Cervical gross tumor volume dose predicts local control using magnetic resonance imaging/diffusion-weighted imaging - guided high-dose-rate and positron emission tomography/computed tomography - guided intensity modulated radiation therapy // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2014. T. 90. №4. C. 794-801.
23. Emami B. 3-D Conformal RadiationTherapy-Part III: Clinical Aspects. *International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics*. 1997. T.39. №2S1. C. 123-123.
24. Ferlay J. et al. Cancer incidence in five continents, volumes I to IX: IARC CancerBase no. 9 [internet]. Lyon, France: *International Agencyfor Researchon Cancer*; 2010. P.856.
25. Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015. – Vol. 136. №5. P. 359-386.
26. Franco E.L. et al. Integration of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008. T.26. P. 88-95.
27. Georg P. et al. Correlation of dose–volume parameters, endoscopic and clinical rectal side effects in cervix cancer patients treated with definitive radiotherapy including MRI-based brachytherapy // *Radiotherapy and Oncology*. 2009. T. 91. №2. C. 173-180.
28. Georg P. et al. Dose effect relationship for late side effects of the rectum and urinary bladder in magnetic resonance image-guided adaptive cervix cancer brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2012. T. 82. №2. C. 653-657.
29. Georg P. et al. Dose–volume histogram parameters and late side effects in magnetic resonance image–guided adaptive cervical cancer brachytherapy // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2011. T. 79. №. 2. C. 356-362
30. Gill B.S. et al. MRI-guided high–dose-rate intracavitary brachytherapy for treatment of cervical cancer: The University of Pittsburgh experience // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2015. T. 91. №. 3. C. 540-547.
31. Green J.A. et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet*. 2001. Vol. 358. №. 9284. P. 781-786.
32. Haie-Meder C. et al. Recommendations from Gynecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV // *Radiotherapy and oncology*. 2005. T. 74. №. 3. C. 235-245.
33. Hanks G.E., Herring D.F., Kramer S. Patterns of care outcome studies results of the national practice in cancer of the cervix // *Cancer*. 1983. T. 51. №5. C. 959-967
34. Hegazy N. et al. High-risk clinical target volume delineation in CT-guided cervical cancer brachytherapy: impact of information from FIGO stage with or without systematic inclusion of 3D documentation of clinical gynecological examination // *Acta Oncologica*. 2013. T. 52. №7. C. 1345-1352.
35. IARC Working Group et al. Cervix cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention, International Agency for Research on Cancer. *World Health Organization. IARC Press*. 2005. – P.15-19.
36. Igissinov N. et al. Epidemiological aspects of morbidity and mortality from cervical cancer in Kazakhstan. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012. T. 13. №. 5. C. 2345-2348.
37. International Agency for Research on Cancer. A review of human carcinogens: biological agents. – World Health Organization, 2012. T. 100. – P.10-14.
38. Isohashi F. et al. Rectal dose and source strength of the high-dose-rate iridium-192 both affect late rectal bleeding after intracavitary radiation therapy for uterine cervical carcinoma // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2010. T. 77. №3. C. 758-764.
39. Jemal A. et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends // *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2010. T. 19. №8. C. 1893-1907.
40. Kang H.C. et al. 3D CT-based high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer: clinical impact on late rectal bleeding and local control // *Radiotherapy and Oncology*. 2010. T. 97. №3. C. 507-513.
41. Kato S. et al. CT-based 3D dose-volume parameter of the rectum and late rectal complication in patients with cervical cancer treated with high-dose-rate intracavitary brachytherapy // *Journal of radiation research*. 2010. T. 51. – №2. C. 215-221.
42. Kausova G., Eleubaeva J., Shibanova A., Kusainova B. (2013) The problem of early detection of cervical cancer in the Republic of Kazakhstan // *Georgian Med News*; 217: 11-15.9.
43. Kim R.Y., Shen S., Duan J. Image-based three-dimensional treatment planning of intracavitary brachytherapy for cancer of the cervix: dose-volume histograms of the bladder, rectum, sigmoid colon, and small bowel // *Brachytherapy*. 2007. T. 6. №3. C. 187-194.
44. Kirisits C., Erickson B., Pötter R. Gynecologic radiation therapy. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011. P.382-386.
45. Koom W.S. et al. Computed tomography-based high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: preliminary demonstration of correlation between dose–volume parameters and rectal mucosal changes observed by flexible sigmoidoscopy // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2007. T. 68. №5. C. 1446-1454.

46. Koutsky L.A. et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine // *New England Journal of Medicine*. 2002. Vol. 347. №21. P. 1645-1651.
47. Lanciano R.M. et al. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 1991. T. 20. №4. C. 667-676.
48. Lee L.J., Viswanathan A.N. Predictors of toxicity after image-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy for gynecologic cancer // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2012. T.84. №5. C.1192-1197.
49. Lindegaard J.C. et al. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective // *Acta Oncologica*. 2013. T. 52. №7. C. 1510-1519.
50. Mathers C. The global burden of disease: 2004 update. – World Health Organization, 2008.
51. Mboumba Bouassa R. S. et al. Cervical cancer in sub-Saharan Africa: a preventable noncommunicable disease // *Expert review of anti-infective therapy*. 2017. T. 15. №6. C. 613-627.
52. Montana G.S., Martz K.L., Hanks G.E. Patterns and sites of failure in cervix cancer treated in the USA in 1978 // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 1991. T. 20. №1. C. 87-93.
53. Murakami N. et al. CT based three dimensional dose-volume evaluations for high-dose rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer // *BMC cancer*. – 2014. – T. 14. – №. 1. – C. 447.
54. Nag S. et al. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report from Image-Guided Brachytherapy Working Group // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2004. T. 60. №4. C. 1160-1172.
55. National Comprehensive Cancer Network et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical cancer [Internet]. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; [cited 2018 Mar 22].
56. Ohno T. et al. In-room computed tomography-based brachytherapy for uterine cervical cancer: results of a 5-year retrospective study // *Journal of radiation research*. 2016. T. 58. №4. C. 543-551.
57. Parkin D.M. et al. Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the Latin America and Caribbean region // *Vaccine*. 2008. T. 26. – C. L1-L15.
58. Parkin D.M., Bray F. The burden of HPV-related cancers // *Vaccine*. 2006. T. 24. C. S11-S25.
59. Parkin D.M. et al. Global cancer statistics, 2002 // *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005. Vol. 55. №2. P. 74-108.
60. Pelloski C. E. et al. Comparison between CT-based volumetric calculations and ICRU reference-point estimates of radiation doses delivered to bladder and rectum during intracavitary radiotherapy for cervical cancer // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2005. T. 62. №1. C. 131-137.
61. Perez C.A. et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. II. Analysis of complications // *Cancer*. 1984. T. 54. №2. C. 235-246.
62. Pinn-Bingham M. et al. Outcomes of high-dose-rate interstitial brachytherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: long-term results // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2013. T. 85. №3. C. 714-720.
63. Pista A. et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Portugal: the CLEOPATRE Portugal study // *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2011. T. 21. №. 6. C. 1150-1158.
64. Pötter R. et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer // *Radiotherapy and oncology*. 2007. T. 83. №2. C. 148-155.
65. Pötter R. et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer // *Radiotherapy and Oncology*. 2011. T. 100. №1. C. 116-123.
66. Pötter R. et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology // *Radiotherapy and Oncology*. 2006. T. 78. №. 1. C. 67-77.
67. Pötter R. et al. Value of magnetic resonance imaging without or with applicator in place for target definition in cervix cancer brachytherapy // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2016. T. 94. №3. C. 588-597.
68. Quinn M. A. et al. Carcinoma of the cervix uteri // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006. T. 95. C. S43-S103.
69. Ribeiro I. et al. Long term experience with 3D image guided brachytherapy and clinical outcome in cervical cancer patients // *Radiotherapy and Oncology*. 2016. T. 120. №3. C. 447-454
70. Rijkmans E. C. et al. Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-guided brachytherapy compared with conventional; brachytherapy // *Gynecologic oncology*. 2014. T. 135. №2. C. 231-238.
71. Rogovskaya S.I. et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western countries of the former Soviet Union, Caucasus region and Central Asia // *Vaccine*. 2013. T. 31. C. H46-H58.
72. Sankaranarayanan R. et al. Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study // *The lancet oncology*. 2010. T. 11. №2. C. 165-173.
73. Sturdza A. et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study // *Radiotherapy and Oncology*. 2016. T. 120. №. 3. C. 428-433.
74. Tamaki T. et al. Dose-volume histogram analysis of composite EQD2 dose distributions using the central shielding technique in cervical cancer radiotherapy // *Brachytherapy*. 2016. T. 15. №5. C. 598-606.
75. Tan L.T. et al. Clinical impact of computed tomography-based image-guided brachytherapy for cervix cancer using the tandem-ring applicator - the



Addenbrooke's experience // *Clinical Oncology*. 2009. T. 21. №3. C. 175-182.

76. Tanderup K. et al. OC-0265: Dose-response for local control in image guided cervix brachytherapy in the retro EMBRACE study // *Radiotherapy and Oncology*. 2013. T. 106. C. S104-S105.

77. Thwaites D. I., Verellen D. Vorsprung durch Technik: evolution, implementation, QA and safety of new technology in radiotherapy // *Radiotherapy and Oncology*. 2010. T. 94. №2. C. 125-128.

78. Toita T. et al. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with locally advanced uterine cervical cancer: efficacy and toxicity of a low cumulative radiation dose schedule // *Gynecologic oncology*. 2012. T. 126. №2. C. 211-216.

79. Verdecchia A. et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO CARE-4 data // *The lancet oncology*. 2007. T. 8. №9. C. 784-796.

80. Verellen D. et al. Innovations in image-guided radiotherapy // *Nature Reviews Cancer*. 2007. T. 7. №12. C. 949.

81. Viswanathan A. N. et al. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2007. T. 68. №2. C. 491-498.

82. Viswanathan A. N. et al. International brachytherapy practice patterns: a survey of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2012. T. 82. №1. C. 250-255.

83. World Health Organization et al. Global status report on noncommunicable diseases 2014. – World Health Organization, 2014. №. WHO/NMH/NVI/15.1.

84. Zolciak-Siwinska A. et al. Computed tomography-planned high-dose-rate brachytherapy for treating uterine cervical cancer // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2016. T. 96. №1. C. 87-92.

#### Referensec:

1. Amireev S. i dr. Obrazovatel'no-informatsionnaya rabota kak komponent privochnoi kampanii protiv papillomavirusnoi infektsii v Kazakhstane [Educational and informational work as a component of the vaccination campaign against human papillomavirus infection in Kazakhstan]. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya* [Health is the basis of human potential: problems and solutions]. 2013. T. 8. №. 2. P. 543-548 [in Russian]

2. Ashrafyan L.A. i dr. Sovremennye luचेvye metody diagnostiki (sonografiya i magnitno-rezonansnaya tomografiya) v otsenke effektivnosti neoadjuvantnoi khimioterapii mestno-rasprostranennogo raka sheiki matki IIb-IIIb stadii [Modern radiation diagnostic methods (sonography and magnetic resonance imaging) in assessing the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced stage IIb-IIIb cervical cancer]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal* [Siberian Oncology Journal]. 2008. №5. P.16-22 [in Russian]

3. Kaidarova D.R., Kajrbaev M.R., Bolatbekova R.O. Epidemiologiya raka sheiki matki v Respublike Kazakhstan

za 10 let (2007-2016 gg.) [Epidemiology of cervical cancer in the Republic of Kazakhstan for 10 years (2007-2016)]. *Voprosy onkologii* [Questions of Oncology]. 2017. T. 63. №. 4. pp. 572-579. [in Russian]

4. Kreinina Yu. M. Sovremennye tendentsii i metody vizual'no-kontroliruemoi luचेvoi terapii v lechenii mestno-rasprostranennogo raka sheiki matki [Current trends and methods of visually-controlled radiation therapy in the field of locally advanced cervical cancer]. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii* [Bulletin of the Russian Scientific Center for Radiological Radiology of the Ministry of Health of Russia]. 2011. T. 4. №.11. [in Russian]

5. Nurgaziev K. Sh. i dr. Pokazateli onkologicheskoi sluzhby Respubliki Kazakhstan za 2011 god (statisticheskie materialy) [Indicators of the Oncological Service of the Republic of Kazakhstan for 2011 (statistical materials)] // *Statisticheskie materialy* [Statistical materials]. Almaty. 2012. T. 201. pp. 108. [in Russian]

6. Anttila A. et al. Alternative technologies in cervical cancer screening: a randomised evaluation trial. *BMC Public Health*. 2006. T. 6. №. 1. C. 252.

7. Arbyn M. et al. Trends in cervical cancer incidence and mortality in the *Baltic countries, Bulgaria and Romania*. *International Journal of Cancer*. 2011. T. 128. №. 8. C. 1899-1907.

8. Banerjee R., Kamrava M. Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review // *International journal of women's health*. – 2014. – T. 6. – C. 555.

9. Bentzen S. M. Radiation oncology health technology assessment--the best is the enemy of the good // *Nature Reviews. Clinical Oncology*. – 2008. – T. 5. – №. 10. – C. 563.

10. Bray F. et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *The lancet oncology*. 2012. Vol. 13. №. 8. P. 790-801.

11. Center M.M., Jemal A. International trends in liver cancer incidence rates // *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2011. T. 20. №11. C. 2362-2368.

12. Charra-Brunaud C. et al. 152 oral Dosimetric and clinical results of a french prospective study of 3D brachytherapy for cervix carcinoma // *Radiotherapy and Oncology*. 2011. – T. 99. – P. 57.

13. Charra-Brunaud C. et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. *Radiotherapy and Oncology*. 2012. T. 103. №. 3. C. 305-313.

14. Choong E. S. et al. Hybrid (CT/MRI based) vs. MRI only based image-guided brachytherapy in cervical cancer: Dosimetry comparisons and clinical outcome. *Brachytherapy*. 2016. T. 15. №. 1. C. 40-48.

15. Chottaweesak P. et al. Comparison of bladder and rectal doses between conventional 2D and 3D brachytherapy treatment planning in cervical cancer. *Biomedical Imaging and Intervention Journal*. 2014. T. 10. №.1. C. 1-7.

16. Coia L. et al. The patterns of care outcome study for cancer of the uterine cervix results of the second national practice survey. *Cancer*. 1990. T. 66. №. 12. C. 2451-2456.

17. Darlin L. Cervical cancer studies on prevention and treatment. *Department of Obstetrics and Gynecology, Lund University*, 2013. Vol. 2013. № 142.
18. De Brabandere M. et al. Potential of dose optimisation in MRI-based PDR brachytherapy of cervix carcinoma. *Radiotherapy and oncology*. 2008. T. 88. №. 2. C. 217-226.
19. Dimopoulos J. C. A. et al. Dose–effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. *Radiotherapy and oncology*. – 2009. T. 93. №. 2. C. 311-315.
20. Dimopoulos J.C. A. et al. Systematic evaluation of MRI findings in different stages of treatment of cervical cancer: potential of MRI on delineation of target, pathoanatomic structures, and organs at risk. I *nternational Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2006. T. 64. №. 5. C. 1380-1388.
21. Dimopoulos J.C. A. et al. Dose–volume histogram parameters and local tumor control in magnetic resonance image–guided cervical cancer brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2009. T.75. №.1. C. 56-63.
22. Dyk P. et al. Cervical gross tumor volume dose predicts local control using magnetic resonance imaging/diffusion-weighted imaging - guided high-dose-rate and positron emission tomography/computed tomography - guided intensity modulated radiation therapy // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2014. T. 90. №4. C. 794-801.
23. Emami B. 3-D Conformal Radiation Therapy-Part III: Clinical Aspects. *International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics*. 1997. T.39. №2S1. C. 123-123.
24. Ferlay J. et al. Cancer incidence in five continents, volumes I to IX: IARC CancerBase no. 9 [internet]. *Lyon, France: International Agency for Research on Cancer*; 2010. P.856.
25. Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015. – Vol. 136. №5. P. 359-386.
26. Franco E.L. et al. Integration of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008. T.26. P. 88-95.
27. Georg P. et al. Correlation of dose–volume parameters, endoscopic and clinical rectal side effects in cervix cancer patients treated with definitive radiotherapy including MRI-based brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2009. T. 91. №2. C. 173-180.
28. Georg P. et al. Dose effect relationship for late side effects of the rectum and urinary bladder in magnetic resonance image-guided adaptive cervix cancer brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2012. T. 82. №2. C. 653-657.
29. Georg P. et al. Dose–volume histogram parameters and late side effects in magnetic resonance image–guided adaptive cervical cancer brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2011. T. 79. №. 2. C. 356-362
30. Gill B.S. et al. MRI-guided high–dose-rate intracavitary brachytherapy for treatment of cervical cancer: The University of Pittsburgh experience. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2015. T. 91. №. 3. C. 540-547.
31. Green J.A. et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2001. Vol. 358. №. 9284. P. 781-786.
32. Haie-Meder C. et al. Recommendations from Gynecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiotherapy and oncology*. 2005. T. 74. №. 3. C. 235-245.
33. Hanks G.E., Herring D.F., Kramer S. Patterns of care outcome studies results of the national practice in cancer of the cervix. *Cancer*. 1983. T. 51. №5. C. 959-967
34. Hegazy N. et al. High-risk clinical target volume delineation in CT-guided cervical cancer brachytherapy: impact of information from FIGO stage with or without systematic inclusion of 3D documentation of clinical gynecological examination. *Acta Oncologica*. 2013. T. 52. №7. C. 1345-1352.
35. IARC Working Group et al. Cervix cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention, International Agency for Research on Cancer. *World Health Organization. IARC Press*. 2005. – P.15-19.
36. Igissinov N. et al. Epidemiological aspects of morbidity and mortality from cervical cancer in Kazakhstan. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012. T. 13. №. 5. C. 2345-2348.
37. International Agency for Research on Cancer. A review of human carcinogens: biological agents. – World Health Organization, 2012. T. 100. – P.10-14.
38. Isohashi F. et al. Rectal dose and source strength of the high-dose-rate iridium-192 both affect late rectal bleeding after intracavitary radiation therapy for uterine cervical carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2010. T. 77. №3. C. 758-764.
39. Jemal A. et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2010. T. 19. №8. C. 1893-1907.
40. Kang H.C. et al. 3D CT-based high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer: clinical impact on late rectal bleeding and local control. *Radiotherapy and Oncology*. 2010. T. 97. №3. C. 507-513.
41. Kato S. et al. CT-based 3D dose-volume parameter of the rectum and late rectal complication in patients with cervical cancer treated with high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *Journal of radiation research*. 2010. T. 51. – №2. C. 215-221.
42. Kausova G., Eleubaeva J., Shibanova A., Kusainova B. (2013) The problem of early detection of cervical cancer in the Republic of Kazakhstan. *Georgian Med News*; 217: 11-15.9.
43. Kim R.Y., Shen S., Duan J. Image-based three-dimensional treatment planning of intracavitary brachytherapy for cancer of the cervix: dose-volume histograms of the bladder, rectum, sigmoid colon, and small bowel. *Brachytherapy*. 2007. T. 6. №3. C. 187-194.
44. Kirisits C., Erickson B., Pötter R. Gynecologic radiation therapy. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011. – P.382-386.

45. Koom W.S. et al. Computed tomography-based high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: preliminary demonstration of correlation between dose-volume parameters and rectal mucosal changes observed by flexible sigmoidoscopy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2007. T. 68. №5. C. 1446-1454.
46. Koutsky L.A. et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2002. Vol. 347. №21. P. 1645-1651.
47. Lanciano R.M. et al. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 1991. T. 20. №4. C. 667-676.
48. Lee L.J., Viswanathan A.N. Predictors of toxicity after image-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy for gynecologic cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2012. T.84. №5. C.1192-1197.
49. Lindegaard J.C. et al. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective. *Acta Oncologica*. 2013. T. 52. №7. C. 1510-1519.
50. Mathers C. The global burden of disease: 2004 update. – World Health Organization, 2008.
51. Mbomba Bouassa R. S. et al. Cervical cancer in sub-Saharan Africa: a preventable noncommunicable disease. *Expert review of anti-infective therapy*. 2017. T. 15. №6. C. 613-627.
52. Montana G.S., Martz K.L., Hanks G.E. Patterns and sites of failure in cervix cancer treated in the USA in 1978. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 1991. T. 20. №1. C. 87-93.
53. Murakami N. et al. CT based three dimensional dose-volume evaluations for high-dose rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *BMC cancer*. 2014. T. 14. №. 1. C. 447.
54. Nag S. et al. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report from Image-Guided Brachytherapy Working Group. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2004. T. 60. №4. C. 1160-1172.
55. National Comprehensive Cancer Network et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical cancer [Internet]. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; [cited 2018 Mar 22].
56. Ohno T. et al. In-room computed tomography-based brachytherapy for uterine cervical cancer: results of a 5-year retrospective study. *Journal of radiation research*. 2016. T. 58. №4. C. 543-551.
57. Parkin D.M. et al. Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the Latin America and Caribbean region. *Vaccine*. 2008. T. 26. – C. L1-L15.
58. Parkin D.M., Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006. T. 24. C. S11-S25.
59. Parkin D.M. et al. Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005. Vol. 55. №2. P. 74-108.
60. Pelloski C. E. et al. Comparison between CT-based volumetric calculations and ICRU reference-point estimates of radiation doses delivered to bladder and rectum during intracavitary radiotherapy for cervical cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2005. T. 62. №1. C. 131-137.
61. Perez C.A. et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. II. Analysis of complications. *Cancer*. 1984. T. 54. №2. C. 235-246.
62. Pinn-Bingham M. et al. Outcomes of high-dose-rate interstitial brachytherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: long-term results. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2013. T. 85. №3. C. 714-720.
63. Pista A. et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Portugal: the CLEOPATRE Portugal study. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2011. T. 21. №. 6. C. 1150-1158.
64. Pötter R. et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiotherapy and oncology*. 2007. T. 83. №2. C. 148-155.
65. Pötter R. et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2011. T. 100. №1. C. 116-123.
66. Pötter R. et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiotherapy and Oncology*. 2006. T. 78. №. 1. C. 67-77.
67. Pötter R. et al. Value of magnetic resonance imaging without or with applicator in place for target definition in cervix cancer brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2016. T. 94. №3. C. 588-597.
68. Quinn M. A. et al. Carcinoma of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006. T. 95. C. S43-S103.
69. Ribeiro I. et al. Long term experience with 3D image guided brachytherapy and clinical outcome in cervical cancer patients. *Radiotherapy and Oncology*. 2016. T. 120. №3. C. 447-454
70. Rijkmans E. C. et al. Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-guided brachytherapy compared with conventional; brachytherapy. *Gynecologic oncology*. 2014. T. 135. №2. C. 231-238.
71. Rogovskaya S.I. et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western countries of the former Soviet Union, Caucasus region and Central Asia. *Vaccine*. 2013. T. 31. C. H46-H58.
72. Sankaranarayanan R. et al. Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study. *The lancet oncology*. 2010. T. 11. №2. C. 165-173.
73. Sturdza A. et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiotherapy and Oncology*. 2016. T. 120. №. 3. C. 428-433.

74. Tamaki T. et al. Dose–volume histogram analysis of composite EQD2 dose distributions using the central shielding technique in cervical cancer radiotherapy. *Brachytherapy*. 2016. Т. 15. №5. С. 598-606.

75. Tan L.T. et al. Clinical impact of computed tomography-based image-guided brachytherapy for cervix cancer using the tandem-ring applicator - the Addenbrooke's experience. *Clinical Oncology*. 2009. Т. 21. №3. С. 175-182.

76. Tanderup K. et al. OC-0265: Dose-response for local control in image guided cervix brachytherapy in the retro EMBRACE study. *Radiotherapy and Oncology*. 2013. Т. 106. С. S104-S105.

77. Thwaites D. I., Verellen D. Vorsprung durch Technik: evolution, implementation, QA and safety of new technology in radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2010. Т. 94. №2. С. 125-128.

78. Toita T. et al. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with locally advanced uterine cervical cancer: efficacy and toxicity of a low cumulative radiation dose schedule. *Gynecologic oncology*. 2012. Т. 126. №2. С. 211-216.

79. Verdecchia A. et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO CARE-4 data. *The lancet oncology*. 2007. Т. 8. №9. С. 784-796.

80. Verellen D. et al. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2007. Т. 7. №12. С. 949.

81. Viswanathan A. N. et al. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2007. Т. 68. №2. С. 491-498.

82. Viswanathan A. N. et al. International brachytherapy practice patterns: a survey of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2012. Т. 82. №1. С. 250-255.

83. World Health Organization et al. Global status report on noncommunicable diseases 2014. – World Health Organization, 2014. №. WHO/NMH/NVI/15.1.

84. Zolciak-Siwinska A. et al. Computed tomography-planned high-dose-rate brachytherapy for treating uterine cervical cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2016. Т. 96. №1. С. 87-92.

**Контактная информация:**

**Андреева Ольга Борисовна** – PhD докторант кафедры клинической и радиационной онкологии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

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

**E-mail:** andreyeva.olga@mail.ru

**Телефон:** 8-705-125-30-90

Получена: 25 июня 2019 / Принята: 8 июля 2019 / Опубликовано online: 30 августа 2019

УДК 616.33-002-006.6+616-036.22

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ФАКТОРАХ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ЖЕЛУДКА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**Анар Б. Туляева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7149-0121>

**Сауле К. Балмагамбетова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4080-5383>

**Газиза А. Смагулова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7222-620x>

**Ерболат М. Изтлеуов**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5303-8593>

**Арип К. Койшыбаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6164-8009>

**Олжас Н. Уразаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4426-342X>

**Маржан А. Айтмагамбетова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0346-5829>

**Азамат Б. Жарылгапов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1609-8519>

**Валерия А. Тойманова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2224-3789>

<sup>1</sup> Кафедра онкологии и визуальной диагностики, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан.

<sup>2</sup> Проректор по клинической и научной работы, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан.

<sup>3</sup> Курс визуальной диагностики, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Актуальность:** Рак желудка остается одной из основных общемировых онкологических причин смерти, независимо от гендерной принадлежности заболевших. В обзоре представлены последние данные по эпидемиологии и охарактеризованы ведущие факторы риска развития рака желудка, такие как состояние окружающей среды, инфекционные агенты, нездоровое питание и образ жизни. Кратко освещены вопросы генетической предрасположенности, а также стратегии скрининга.

**Цель работы:** представить обзор литературных данных по этиологии и ведущим факторам риска развития рака желудка.

**Стратегия поиска:** проведен поиск и анализ научных публикаций в базах данных и web-ресурсах Globocan, PubMed, CochraneLibrary, Medscape (Medline), ResearchGate и электронной библиотеке CyberLeninka. Глубина поиска составила 20 лет, с 2000 по 2018 годы, включая последние публикации 2019 г. В обзор были включены источники согласно их значимости в рамках доказательной медицины: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях на больших популяциях (15); мета-анализы (14) и систематические обзоры (7). Исключены: статьи формата «кейс-репорт», резюме докладов, личные сообщения и газетные публикации. Всего было проанализировано 119 публикаций, из них 71 включены в данный обзор.

**Результаты:** Согласно современным представлениям, рак желудка – распространенная многофакторная патология, в механизме запуска которой ведущая роль в основном принадлежит инфекции, неблагоприятной экологической ситуации, нездоровому образу жизни и наследственной предрасположенности.

**Выводы:** Роль отдельного фактора в возникновении рака желудка практически невозможно выделить. Группу высокого риска составляют лица, инфицированные *H. pylori*, с отягощенным наследственным анамнезом, часто с низким уровнем образования и социально-экономическим статусом, приверженные потреблению нездоровой пищи и живущие в экологически неблагоприятной местности. Среди лиц высокой группы риска проведение скрининговых мероприятий оправдано и клинически, и экономически.

**Ключевые слова:** рак желудка, эпидемиология, этиология, факторы риска, скрининг.

### **Summary**

## **CONTEMPORARY VIEWS ON ETIOLOGY AND RISK FACTORS FOR GASTRIC CANCER DEVELOPMENT. LITERATURE REVIEW**

**Anar B. Tulyayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7149-0121>

**Saule K. Balmagambetova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4080-5383>

**Gaziza A. Smagulova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7222-620x>

**Yerbolat M. Iztleuov**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5303-8593>

**Arip K. Koyshybaev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6164-8009>

**Olzhas N. Urazayev<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4426-342X>

**Marzhan A. Aitmagambetova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0346-5829>

**Azamat B. Zharylgapov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1609-8519>

**Valery A. Toimanova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-2224-3789>

<sup>1</sup> The Department of Oncology and Visual Diagnosis, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe, Republic of Kazakhstan.

<sup>2</sup> Vice-Rector for Clinical and Scientific Work, Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan.

<sup>3</sup> The course of visual diagnostics, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** Gastric cancer remains one of the main global oncological causes of death through both sexes. The review presents the latest data on epidemiology and characterizes risk factors for the development of gastric cancer, such as the state of the environment, infectious agents, unhealthy dietary and lifestyle. The issues of genetic predisposition and screening practices are briefly reported.

**Objectives:** to present a review of literature data on etiology and leading risk factors for the development of gastric cancer.

**Search strategy:** search and analysis of scientific publications across the databases and web-resources PubMed, CochranLibrary, Medscape (Medline), Globocan, ResearchGate, including CyberLeninka electronic library were performed. The depth of the search was 20 years, within 2000 - 2018, including the latest publications as of 2019. The review included sources according to their importance in evidence-based medicine: reports on randomized and cohort studies conducted on large populations (15); meta-analyzes (14) and systematic reviews (7). There were excluded: case-report articles, summaries of reports, personal messages and newspaper publications. A total of 119 publications were analyzed, of which 71 were included in this review.

**Results:** According to uptodate concepts, gastric cancer is a common multifactorial pathology, in the launch mechanism of which the leading roles are mostly being played by infection agents, disfavorable environment, unhealthy lifestyle and hereditary predisposition.

**Conclusion:** The role of a single factor in gastric cancer development is almost impossible to distinguish. The high-risk group consists of persons infected with *H. pylori*, with a burdened hereditary history, often with a low level of education and socio-economic status, committed to consuming unhealthy foods and living in ecologically unfavorable areas. Among people at high risk, screening is justified as clinically as economically.

**Keywords:** *gastric cancer, epidemiology, etiology, risk factors, screening.*

Түйіндеме

## АСҚАЗАН ОБЫРЫНЫҢ ЭТИОЛОГИЯСЫ ЖӘНЕ ҚАУІПТІ ФАКТОРЛАРЫНА ЗАМАНАУИ КӨЗҚАРАС. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

**Анар Б. Туляева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7149-0121>

**Сауле К. Балмагамбетова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4080-5383>

**Газиза А. Смагулова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7222-620x>

**Ерболат М. Изтлеуов<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5303-8593>

**Арип К. Койшыбаев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6164-8009>

**Олжас Н. Уразаев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4426-342X>

**Маржан А. Айтмагамбетова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0346-5829>

**Азамат Б. Жарылгапов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1609-8519>

**Валерия А. Тойманова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-2224-3789>

<sup>1</sup> Онкология және визуалды диагностика кафедрасы, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті Клиникалық жұмыс және ғылыми жұмыс бойынша проректоры, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Визуалды диагностика курсы, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы.

**Әзектілігі:** Асқазан обыры жыныс ерекшелігіне қарамастан, дүние жүзі обыр дерттемесі бойынша өлім көрсеткіші алдыңғы қатарында. Әдебиеттік шолуда асқазан обырының эпидемиология бойынша соңғы мәліметтері, обыр дамуына қауіп себептерінің сипаттамасы: сыртқы орта ерекшелігі, инфекциялық дерт, жайсыз

тамақтану мен өмір сүру салты баяндалған. Сонымен қоса тұқымқуалау ерекшелігі және скрининг бағдарламасы жөнінде қысқаша мәліметтер енгізілген.

**Мақсаты:** Асқазан обырының алдыңғы қатарлы қауіп себептерінің этиологиясы бойынша әдебиеттік шолу сипаттау.

**Ізденіс стратегиясы:** Globocan, PubMed, CochraneLibrary, Medscape (Medline), ResearchGate және электронды кітапхана CyberLeninka web-жүйелерінде ізденіс пен ғылыми жарияларымының мәліметтер базасында анализ жасалды. Зерттеу тереңдігі 20 жыл құрайды. 2000 жылдан - 20018 жылдары қосымша 2019 жыл мақалаларыда қарастырылған. Дәлелді медицина құрылымына сай әдебиеттік шолуға: Рандомизирленген қортындылар және үлкен популяциялы когортты зерттеулер (15); мета анализ (14), систематикалық шолу (7). Енгізілмеді: «Кейс-репорт» баяндамалары, есептердің түйіндемесі, жеке хабарламалар мен газет жарияланымдар. Барлығы 119 мақала талданды, олардың 71-і осы шолуда қамтылды.

**Нәтижесі:** Қазіргі тұжырымдамалар бойынша асқазан қатерлі ісігін бастауыш рөлі негізінде инфекция, қолайсыз экологиялық жағдай, зиянды өмір салты және тұқымқуалаушылық бейімділік болып табылатын ортақ, көп себепті дертке жатады.

**Қорытынды:** Асқазанның қатерлі ісігін дамуында жеке фактордың рөлің бөліп көрсету мүмкін емес. Жоғары қауіп тобына зиянды тағамдарды тұтынуға және экологиялық тұрғыдан қолайсыз аудандарда өмір сүруге бағытталған, білім деңгейі төмен және әлеуметтік-экономикалық мәртебесі төмен жиі созылмалы *H.pylori* инфекциясы ауруымен ауыратын адамдар кіреді. Жоғары қауіп тобына ұшыраған адамдар арасында скрининг бағдарламасын жүргізу клиникалық және экономикалық бағытта өзін ақтайды.

**Негізгі сөздер:** асқазан обыры, эпидемиология, этиология, қауіп факторлары, скрининг.

### Библиографическая ссылка:

Туляева А.Б., Балмагамбетова С.К., Смагулова Г.А., Изтлеуов Е.М., Койшыбаев А.К., Уразаев О.Н., Айтмагамбетова М.А., Жарылгапов А.Б., Тойманова В.А. Современные представления об этиологии и факторах риска развития рака желудка. Обзор литературы // Наука и здравоохранение. 2019. 4 (Т.21). С. 20-27.

Tulyayeva A.B., Balmagambetova S.K., Smagulova G.A., Itzleuov Ye.M., Koyshybaev A.K., Urazayev O.N., Aitmagambetova M.A., Zharylgapov A.B., Toimanova V.A. Contemporary views on etiology and risk factors for gastric cancer development. Literature review. *Nauka i Zdravookhraneniye* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 4, pp. 20-27.

Туляева А.Б., Балмагамбетова С.К., Смагулова Г.А., Изтлеуов Е.М., Койшыбаев А.К., Уразаев О.Н., Айтмагамбетова М.А., Жарылгапов А.Б., Тойманова В.А. Асқазан обырының этиологиясы және қауіпті факторларына заманауи көзқарас. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 4 (Т.21). Б. 20-27.

### Актуальность.

#### Эпидемиология рака желудка.

#### Статистика заболеваемости по странам

По данным Международного агентства по исследованию рака (IARC), опубликованным в интернет-ресурсе Globocan, рак желудка (РЖ) остается одним из самых главных злокачественных заболеваний во всем мире, занимая 5-ое место в рейтинге наиболее часто диагностируемых и 3-е по ведущим причинам смертности от рака. Смертность от РЖ оценивается в пропорции 1 на каждые 12 онкологических смертей [9]. Более 70% случаев рака желудка встречается в развивающихся странах, из них примерно 50% приходится на Восточную Азию [23]. Уровень заболеваемости в Восточной Азии заметно возрос в последние годы, например, в Монголии, Японии и Республике Корея - стране с самыми высокими показателями по всему миру, тогда как в Северной Америке и Северной Европе, в некоторых регионах Африки показатели заболеваемости обычно низкие [9]. Среди мужчин это наиболее часто диагностируемый рак и ведущая причина онкологической смертности в странах Западной Азии, включая Иран, Туркменистан и Кыргызстан. В Казахстане заболеваемость раком желудка в 2018 году составила 12.3% на 100 тыс. населения, причем распространенность среди мужчин в 2 раза выше по сравнению с женщинами [9].

### Гендерные различия

По сравнению с женщинами, у мужчин значительно выше риск развития кардиального (5-кратный риск) и некардиального (2-кратный риск) рака желудка [43]. Причина этой разницы не ясна, но определенные воздействия могут играть определенную роль, например, мужчины традиционно склонны курить больше, чем женщины. В последние годы выявлено, что эстрогены могут защитить от развития РЖ [40]. Отсроченная менопауза и повышенная фертильность так же могут снизить риск развития рака желудка, тогда как антиэстрогенные препараты, такие как тамоксифен, увеличивают риск [21, 59]. Установлено, что у женщин РЖ развивается в среднем на 10-15 лет позже, чем у мужчин [12]. Результаты проспективного когортного исследования в Сингапуре (Wang et al., 2018) подтверждают мнение о том, что у женщин с естественной менопаузой в возрасте 55 лет и старше риск развития РЖ на 50% ниже, чем у женщин с менопаузой до 45 лет. Использование эстроген замещающих препаратов более 3-х лет уменьшает риск развития заболевания на 60% и более [64].

### Гистологические типы опухолей

Гистологический рак желудка демонстрирует выраженную гетерогенность как на архитектурном, так и на цитологическом уровне, часто с сосуществованием нескольких гистологических элементов. За последние

полвека гистологическая классификация рака желудка в значительной степени основывалась на критериях Lauren, в которых кишечный тип и аденокарцинома диффузного типа являются двумя основными гистологическими подтипами, плюс неопределенный тип как необычный вариант [35]. Относительные частоты составляют приблизительно 54% для кишечного типа, 32% для диффузного типа и 15% для неопределенного типа. Есть признаки того, что рак желудка диффузного типа чаще наблюдается у женщин и молодых людей [43, 11], тогда как аденокарцинома кишечного типа чаще связана с кишечной метаплазией и инфекцией *Helicobacter pylori* [39].

**Целью** данной работы является представление обзора современных литературных данных об этиологии и ведущих факторах риска развития рака желудка.

**Стратегия поиска:** проведен поиск и анализ научных публикаций в базах данных и web-ресурсах Globocan, PubMed, CochraneLibrary, Medscape (Medline), ResearchGate и электронной библиотеке CyberLeninka. Глубина поиска составила 20 лет, с 2000 по 2018 годы, включая последние публикации 2019 г. В обзор были включены источники согласно их значимости в рамках доказательной медицины: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях на больших популяциях (15); мета-анализы (14) и систематические обзоры (7). Исключены: статьи формата «кейс-репорт», резюме докладов, личные сообщения и газетные публикации. Всего было проанализировано 119 публикаций, из них 71 включены в данный обзор. Проведенный поиск научных публикаций и статистических данных по теме представлен на рис.1.

**Рис. 1. Схема формирования обзора.**  
Поиск по базам данных и web-ресурсам:



**Роль различных факторов риска по данным литературы.**

**Роль инфекционных агентов.**

***Helicobacter pylori*:**

Открытие в 1983 году *Helicobacter pylori* (HP) создало предпосылки для изучения инфекционного фактора. Роль HP в этиологии язвенной болезни желудка была доказана, и включение антибиотиков в схемы против язвенной терапии было настолько успешным, что в развитых странах практически полностью отказались от хирургического лечения язвенной болезни. Инфицированность HP происходит в детском возрасте, коррелирует с возрастом и в целом выше среди развивающихся стран. Мета-анализ 10 проспективных когортных исследований, где изучались образцы крови, взятые как у здоровых людей, у которых впоследствии развился РЖ, так и у контрольной группы, выявил, что у инфицированных статистически достоверно повышен риск развития РЖ (относительный риск равен 2,5) [2].

В 1994 году в IARC признали инфекцию *H. pylori* канцерогеном 1-го типа. *H. pylori* ответственна за 77% случаев дистального рака желудка и связана с развитием кишечного и диффузного гистотипов РЖ [32]. HP также является этиологическим фактором лимфом (лимфомы MALT).

HP - это грамотрицательная спиральная бактерия с широким спектром механизмов, которые позволяют колонизировать слизистую оболочку желудка и уклоняться от распознавания иммунного ответа хозяина [20]. Инфекция может сохраняться в течение несколько десятилетий и вызывать длительную воспалительную реакцию, способствующую злокачественной трансформации эпителия.

HP выделяет белок CagA, являющийся онкогенным белком, продуктом бактериального гена cagA, считающегося маркером вирулентности [67, 55]. Cag-позитивными являются почти все восточно-азиатские штаммы и 60-70% западно-европейских [64]. Между тем, только 1% инфицированных HP людей заболевают раком желудка. В некоторых африканских странах распространенность инфекции *H. pylori* очень высока, но риск развития РЖ очень низок, и это явление называется африканской энигмой [33].

**Роль вирусов Эпштейна-Барра (EBV) и человеческого папилломавируса (HPV):**

Многочисленные исследования в разных частях мира обнаружили наличие EBV в 5-16% случаев рака желудка, что подтверждает его возможную роль в качестве этиологического агента [10,15]. Мета-анализ 70 исследований показал, что распространенность EBV составляет до 9% во всех случаях РЖ, причем по всем



странам Азии, Европы, Северной и Южной Америки [51]. У пациентов-мужчин EBV-положительные опухоли встречаются в два раза чаще. Распространённость EBV в более чем 90% случаев была связана с развитием лимфоэпителиальной карциномы желудка [13]. Недавнее многоцентровое исследование показывает, что положительный результат EBV является благоприятным прогностическим показателем выживания [24].

Вирус папилломы человека причинно связан с онкогенезом при многих раковых заболеваниях, он ответствен в совокупности за 5% и более всех человеческих опухолей. Проведенные мета-анализы свидетельствуют о том, что HPV может играть потенциальную роль и в патогенезе рака желудка [49, 70].

#### **Роль ионизирующего излучения и радиации**

Ионизирующее излучение является еще одним вероятным фактором риска развития рака желудка, упомянутым в исследованиях [44, 22]. Гамма-излучение может играть потенциальную роль в развитии рака желудка [19], причем около 1% зарегистрированных случаев РЖ в Великобритании связаны с облучением [54]. *Dong et al.* в своих исследованиях пришли к выводу, что повышенная чувствительность к гамма-излучению прямо связана с повышенным риском рака желудка [22].

Долгосрочное наблюдение выживших в Хиросиме и Нагасаки установило радиацию как фактор риска развития РЖ [57]. Недавнее исследование выживших при лимфоме Ходжкина также показало, что облучение желудка имело связь «доза-ответ» с более высоким риском заболевания, причем у тех, кто одновременно получал химиотерапевтический препарат прокарбазин и радиотерапию, в 77 раз повышался риск последующего РЖ [50].

Казахстанские авторы на примере Приаралья показали, что неблагоприятная экологическая среда и воздействие радиационного фактора приводят к омоложению и росту онкологических заболеваний у детей, подростков и взрослых, что обусловлено химическим составом почвы и повышением уровня радиации [48].

#### **Нитрозамины**

Связь между РЖ и потреблением нитрозо соединений с пищей была широко исследована в Европе [36], но не выявлена. Тем не менее, эндогенное производство нитрозаминов было в значительной степени связано с риском не кардиального РЖ (отношение рисков 1,42). В когортном индийском исследовании 2017 года установлено, что уровень нитратов в питьевой воде > 45 мг/л оказался статистически значимым при прогнозировании риска развития рака с отношением шансов 1,20 [56].

#### **Воздействие профессиональных факторов**

Некоторые исследования указывают на влияние профессионального воздействия (контакты с химикатами, облучение) на повышение риска РЖ, в частности, у людей, подвергавшихся воздействию хрома, риск был на 27% выше [65]. Авторы Ji and Nemminki (2006) показали, что работники физического труда и фермеры подвержены более высокому риску РЖ в связи с воздействием цементной и минеральной

пыли [37]. В британском отчете по РКТ было доказано, что около 3% случаев РЖ у мужчин и 0,3% у женщин были связаны с профессиональным воздействием [6]. Raj et al. (2003) указывали на другие факторы профессионального риска, такие как плотницкое, сталелитейное дело и добыча олова [58].

#### **Роль парадигмы питания в этиологии РЖ**

Недостаточное, или нездоровое питание является важным предотвратимым фактором риска онкологических заболеваний, однако его влияние систематически не оценивалось. В исследовании, проведенном в 195 странах за период 1990-2017 гг., было количественно оценено потребление основных продуктов питания и влияние недостаточного потребления на онкологическую смертность и заболеваемость. В 2017 году 11,000,000 смертей и 255,000,000 (234–274) DALY (годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности) были связаны с диетическими факторами риска. Высокое потребление натрия, низкое потребление цельного зерна и фруктов были основными факторами риска смерти в рамках DALY в общемировом масштабе [26]. Согласно французскому когортному исследованию, увеличение потребления сверх-обработанных (ultra-processed) пищевых продуктов на 10% было связано с повышенным риском смертности от всех форм рака на более чем 10% [24, 30].

#### **Низкое потребление фруктов и овощей:**

Международный фонд по исследованию рака и Американский институт рака (WCRF / AICR) еще в 2007 году указали, что не крахмалистые овощи и фрукты, вероятно, защищают от рака желудка [66]. В этом отчете потребление лука по 50 г в день было связано с 23% снижением риска РЖ, что было подтверждено недавним метаанализом [70]. Фрукты и овощи являются богатыми источниками витамина С, фолатов, каротиноидов и фитохимических веществ, которые могут ингибировать канцерогенез путем модуляции ферментов, метаболизирующих ксенобиотики. Однако, несмотря на многолетние исследования и правдоподобную гипотезу, эпидемиологическая литература остается противоречивой [41, 38]. Например, в одном из крупных когортных исследований не было найдено доказательств защитной функции фруктов [25], а в другом обнаружена статистически значимая обратная связь [27]. В китайской популяции высокого риска результаты тематического РКТ привели к статистически незначимому снижению заболеваемости и смертности от РЖ [46].

#### **Употребление соли и переработанного мяса:**

Высокое потребление соли связано с повышенным риском развития РЖ через прямое повреждение слизистой оболочки желудка с последующим воспалительным ответом и повышенной пролиферацией клеток. Потребление мяса также является возможным фактором риска развития РЖ. В некоторых исследованиях была обнаружена значительная связь между потреблением переработанного мяса и РЖ, особенно при наличии *H. pylori* [53].

#### **Курение и алкоголь:**

Курение оказывает разрушительное и необратимое воздействие на ткани желудка, что повышает риск

возникновения злокачественных новообразований. Выявлено, что 22% случаев РЖ в Великобритании были связаны с курением [47].

Что касается потребления алкоголя, результаты метаанализов достаточно единодушны: есть положительная связь между крепким алкоголем и риском развития РЖ. Доказано, что алкоголь создает механизм стимулирования рака, который включает в себя хроническую воспалительную реакцию на токсическое воздействие метаболитов этанола и цитокинов и, следовательно, увеличение потребления нитрозаминов [61, 52].

#### **Другие факторы риска развития РЖ:**

*Социально-экономический (доход) и социальный (уровень образования) статусы* также являются факторами риска, согласно результатам 10 исследований [69]. Социально-экономический статус является одной из наиболее важных детерминант здоровья человека, и для большинства людей состояние здоровья определяется в первую очередь темпами социально-экономического прогресса [63]. Что касается рака желудка, то хотя социально-экономический статус сам по себе не может быть связан с риском этого рака, он все же может быть ассоциирован с *Helicobacter pylori*, и может косвенно играть роль в заболеваемости [60]. Результаты метаанализа Uthman et al. (2013) показали, что риск РЖ был выше у людей с более низким социально-экономическим статусом [62], а в другом метаанализе высокий уровень образования был связан со снижением заболеваемости [7].

*Ожирение* является растущей проблемой в современном обществе и связано с целым рядом заболеваний, включая кардиальный рак желудка. По сравнению с лицами с индексом массы тела (ИМТ) <25, при ИМТ 30-35 отмечается двукратный риск, а при ИМТ > 40 риск развития рака пищевода и желудка в 3 раза выше [16]. Болезнь гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭРБ) тесно связана с 5-7 кратным риском развития аденокарциномы пищевода [34].

#### **Наследственная предрасположенность к раку желудка. Современные скрининговые технологии.**

Риск развития РЖ в 2-10 раз выше у пациентов с наследственной предрасположенностью [61]. Рак желудка может развиваться как часть семейных онкологических синдромов, включая наследственный диффузный рак желудка, синдром Линча, семейный аденоматозный полипоз, синдром Пизца-Джегерса и синдром Ли-Фраумени [52, 29].

Скрининг может проводиться в общей популяции (массовый скрининг) или только для лиц, у которых повышенный риск развития РЖ. Хотя эффективность массового скрининга на рак желудка все еще остается противоречивой [45], он проводится в Корее и Японии, где отмечается высокий уровень заболеваемости [42, 14]. Инфекция *H. pylori* и семейный анамнез рака желудка связаны с повышенным риском РЖ, поэтому людей с этими факторами можно отнести к группе высокого риска. Оптимальный возраст для начала скрининга рака желудка неясен. Сообщалось, что для развития РЖ на ранней стадии до прогрессирующей болезни потребуется 44 месяца [68]. Национальные рекомендации в Японии рекомендуют начинать скрининг в возрасте 50 лет, так же

как и авторы из других стран [4, 31]. В Корее Национальная программа скрининга рака желудка, начатая в 1999 году, рекомендует проведение либо эндоскопии, либо серии UGI (upper gastrointestinal series, рентгенография верхнего отдела ЖКТ) для лиц в возрасте 40 лет и старше каждые 2 года [17]. В результате примерно 46–67% случаев РЖ выявляются на ранней стадии скрининга [18], а 5-летняя выживаемость увеличилась с 43% в 1993–1995 годах до 69% в 2006–2011 годах, что свидетельствует о высокой эффективности скрининга [42].

В Казахстане скрининг РЖ и рака пищевода проводится с 50 лет с интервалом каждые 2 года, методом видеоэзофагогастродуоденоскопии, ЭГДС. Скрининг начат в пилотном режиме в отдельных регионах Казахстана с ежегодным расширением перечня регионов. В число регионов первого этапа включены регионы с самым высоким по стране уровнем заболеваемости раком пищевода и желудка: Восточно-Казахстанская, Западно-Казахстанская, Кызылординская, Павлодарская области, города Астана и Алматы [1].

#### **Заключение.**

Рак желудка является многофакторным онкологическим заболеванием, где роль отдельного фактора практически невозможно выделить. Группу высокого риска составляют лица, инфицированные *H. pylori*, с отягощенным наследственным анамнезом, часто с низким уровнем образования и социально-экономическим статусом, приверженные потреблению нездоровой пищи и живущие в экологически неблагоприятной местности. Среди лиц высокой группы риска проведение скрининговых мероприятий оправдано и клинически, и экономически.

#### **Литература:**

1. Обзор скрининга рака – КазНИОИР. <http://onco.kz/ru/o-rake/skrining/obzor-skrininga-raka/> (Дата обращения: 19.04.2019).
2. Заридзе Д.П. Эпидемиология и этиология злокачественных заболеваний Канцерогенез. – М.: Научный мир, 2000; С. 26–56.
3. Akiba S., Koriyama C., Herrera-Goepfert R., Eizuru Y. Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma: epidemiological and clinicopathological features // *Cancer Sci.* 2008; 99: 195–201.
4. Areia M., Carvalho R., Cadime A.T. et al. Screening for gastric cancer and surveillance of premalignant lesions: a systematic review of cost-effectiveness studies // *Helicobacter.* 2013; 18: 325–337.
5. Bagnardi V., Rota M., Botteri E., et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis // *Br J Cancer.* 2015; 112: 580–593.
6. Bevan R., Young C., Holmes P., et al. Occupational cancer in Britain. Gastrointestinal cancers: liver, oesophagus, pancreas and stomach // *Br J Cancer.* 2012; 107: 33–40.
7. Bonequi P., Meneses-González F., Correa P., Rabkin C.S., Camargo M.C. (2013). Risk factors for gastric cancer in Latin-America: a meta-analysis // *Cancer Causes Control.* 2013; 24: 217–231.

8. Bravo L.E., van Doorn L.J., Realpe J.L., Correa P. Virulence-associated genotypes of *Helicobacter pylori*: do they explain the African enigma? // *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2839–2842.
9. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424.
10. Brown L.M. and Devesa S.S. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States // *Surg Oncol Clin North Am.* 2002; 11: 235–256.
11. Caldas C., Carneiro F., Lynch H.T. et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management // *J Med Genet.* 1999; 36: 873–880.
12. Camargo M.C., Goto Y., Zabaleta J. et al. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21: 20–38.
13. Camargo M.C., Kim W.H., Chiaravalli A.M., et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis // *Gut.* 2014; 63(2): 236–243.
14. Cancer Information Service. Cancer statistics in Japan 2013. Available at: <http://ganjoho.jp/>. Accessed August 6, 2015.
15. Carrascal E., Koriyama C., Akiba S., et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Cali, Colombia // *Oncol Rep.* 2003; 10: 1059–1062.
16. Chen Y., Liu L., Wang X. et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a metaanalysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22: 1395–1408.
17. Choi I.J. Gastric cancer screening and diagnosis // *Korean J Gastroenterol.* 2009; 54: 67–76.
18. Choi K.S., Kwak M.S., Lee H.Y. et al. Screening for gastric cancer in Korea: population-based preferences for endoscopy versus upper gastrointestinal series // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18: 1390–1398.
19. Coglianò V.J., Baan R., Straif K., et al. Preventable exposures associated with human cancers // *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103: 1827–1839.
20. Cover T.L., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* in health and disease // *Gastroenterology.* 2009; 136: 1863–1873.
21. Derakhshan M.H., Liptrot S., Paul J. et al. Oesophageal and gastric intestinal-type adenocarcinomas show the same male predominance due to a 17 year delayed development in females // *Gut.* 2009; 58: 16–23.
22. Dong H., Jin X., Hu J., et al. High  $\gamma$ -radiation sensitivity is associated with increased gastric cancer risk in a Chinese Han population: A case-control analysis // *PLoS One.* 2013; 7: e43625.
23. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // *Int J Cancer.* 2010; 127: 2893–2917.
24. Fiolet T., Srour B., Sellem L., et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort // *BMJ.* 2018; 360: k322.
25. Freedman N.D., Subar A.F., Hollenbeck A.R. et al. Fruit and vegetable intake and gastric cancer risk in a large United States prospective cohort study // *Cancer Causes Control.* 2008; 19: 459–467.
26. GBD Diet Collaborators. Health Effects of Dietary Risks in 195 Countries, 1990–2017: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *The Lancet.* Published: April 03, 2019. Doi: [https://doi.org/10.1016/SO140-6736\(19\)30041-8](https://doi.org/10.1016/SO140-6736(19)30041-8).
27. Gonzalez C.A., Lujan-Barroso L., Bueno-de-Mesquita H.B. et al. Fruit and vegetable intake and the risk of gastric adenocarcinoma: a re-analysis of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study after a longer follow-up // *Int J Cancer.* 2012; 131: 2910–2919.
28. Gonzalez C.A., Pera G., Agudo A., et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) // *Int J Cancer.* 2003; 107: 629–634.
29. Guilford P., Blair V., More H., Humar B. A short guide to hereditary diffuse gastric cancer // *Hered Cancer Clin Pract.* 2007; 5: 183–194.
30. Hackethal V., Barclay L. Is Ultraprocessed Food Tied to Higher Mortality? // CME (Medscape) / ABIM / MOC / CE. Released: March 7, 2019.
31. Hamashima C., Shibuya D., Yamazaki H. et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening // *Jpn J Clin Oncol.* 2008; 38: 259–267.
32. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*. A combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts // *Gut.* 2001; 49: 347–353.
33. Holcombe C. *Helicobacter pylori*: the African enigma // *Gut.* 1992; 33: 429–431.
34. Hoyo C., Cook M.B., Kamangar F., Freedman N.D. et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium // *Int J Epidemiol.* 2012; 41: 1706–1718.
35. Hwang S.W., Lee D.H., Lee S.H. et al. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography // *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25: 512–518.
36. Jakszyn P., Bingham S., Pera G. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitrosocompounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study // *Carcinogenesis.* 2006; 27: 1497–1501.
37. Ji J., Hemminki K. Socio-economic and occupational risk factors for gastric cancer: a cohort study in Sweden // *Eur J Cancer Prev.* 2006; 15: 391–397.
38. Kamangar F., Karimi P. The state of nutritional epidemiology: why we are still unsure of what we should eat? // *Arch Iran Med.* 2013; 16: 483–486.
39. Kaneko S., Yoshimura T. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975–1989 // *Br J Cancer.* 2001; 84: 400–405.
40. Karimi P., Islami F., Anandasabapathy S. et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening and prevention // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23: 700–713.
41. Key T.J. Fruit and vegetables and cancer risk // *Br J Cancer.* 2011; 104: 6–11.
42. Korean Statistical Information Service. Cancer registration statistics in 2012. Available at: <http://kosis.kr/>. Accessed July 15, 2015.

43. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification // *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965; 64: 31-49.
44. Lee Y.Y., Derakhshan M.H. Environmental and lifestyle risk factors of gastric cancer // *Arch Iran Med.* 2013; 16: 358-365.
45. Leung W.K., Wu M.S., Kakugawa Y. et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice // *Lancet Oncol.* 2008; 9: 279-287.
46. Ma J.L., Zhang L., Brown L.M. et al. Fifteen year effects of Helicobacter pylori, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality // *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104: 488-492.
47. Ma K., Baloch Z., He T.T., Xia X. Alcohol consumption and gastric cancer risk: A meta-analysis // *Med Sci Monit.* 2017; 23: 238-246.
48. Mamyrbayev A., Dyussebayeva N., Ibrayeva L., et al. Features of Malignancy Prevalence among Children in the Aral Sea Region // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17(12): 5217-5221.
49. Mesri E.A., Feitelson M. and Munger K. Human Viral Oncogenesis: A Cancer Hallmarks Analysis // *Cell Host Microbe.* 2014;15(3): 266-282.
50. Morton L.M., Dores G.M., Curtis R.E., et al. Stomach cancer risk after treatment for Hodgkin lymphoma // *J Clin Oncol.* 2013; 31: 3369-3377.
51. Murphy G., Pfeiffer R., Camargo M.C., Rabkin C.S. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location // *Gastroenterology.* 2009; 137: 824-833.
52. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Genetics, pathology, and clinics of familial gastric cancer // *Int J Surg Pathol.* 2006;14: 21-33.
53. Parkin D.M. Cancers attributable to infection in the UK in 2010 // *Br J Cancer.* 2011; 105: 49-56.
54. Parkin D.M., Boyd L., Walker L.C. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010 // *Br J Cancer.* 2011; 105: 77-81.
55. Piazzuelo M.B., Epplen M., Correa P. Gastric cancer: an infectious disease // *Infect Dis Clin N Am.* 2010; 24: 853-869.
56. Pinky T., Pawan L., Pranav N., Ensink H.J. The risk of cancer as a result of elevated levels of nitrate in drinking water and vegetables in Central India // *J Water Health.* 2017; 15(4): 602-614.
57. Preston D.L., Ron E., Tokuoka S., et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors:1958-1998 // *Radiat Res.* 2007; 168: 1-64.
58. Raj A., Mayberry J.F., Podas T. Occupation and gastric cancer // *Postgrad Med J.* 2012; 79: 252-258.
59. Sheh A., Ge Z., Parry N.M. et al. 17 Beta-estradiol and tamoxifen prevent gastric cancer by modulating leukocyte recruitment and oncogenic pathways in Helicobacter pylori-infected INS-GAS male mice // *Cancer Prev Res (Phila).* 2011; 4: 1426-1435.
60. Soltani J., Jalil A., Soheila N., Sirous S. Prevalence of helicobacter pylori infection in children, a population-based cross-sectional study in west Iran // *Iran J Pediatr.* 2013; 23: 13-18.
61. Tramacere I., Negri E., Pelucchi C. et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk // *Ann Oncol.* 2011; 23: 28-36.
62. Uthman O.A., Jadidi E., Moradi T. Socioeconomic position and incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis // *J Epidemiol Community Health.* 2013; 67: 854-860.
63. Vettore M.V., Faerstein E., Baker S.R. Social position, social ties and adult's oral health: 13-year cohort study // *J Dent.* 2016; 44: 50-56.
64. Wang Zh., Butler L.M., Wu A.H. et al. Reproductive factors, hormone use and gastric cancer risk: The Singapore Chinese Health Study // *Int J Cancer.* 2016; 138(12): 2837-2845.
65. Welling R., Beaumont J.J., Petersen S.J., et al. Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence // *Occup Environ Med.* 2015; 72: 151-159.
66. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research Expert report. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective // *Proc Nutr Soc.* 2008; 67: 253-256.
67. Wroblewski L.E., Peek R.M. Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis mechanisms// *Gastroenterol Clin N Am.* 2013; 42: 285-298.
68. You W.C., Brown L.M., Zhang L. et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions // *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 974-983.
69. Yusefi A., Bagheri L., Bastani P. et al. Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018; 19(3): 591-603.
70. Zeng Zhi-Ming, Luo Fei-fei et al. Human papillomavirus as a potential risk factor for gastric cancer: a meta-analysis of 1,917 cases // *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 7105-7114.
71. Zhou Y., Zhuang W., Hu W. et al. Consumption of large amounts of allium vegetables reduces risk for gastric cancer in a meta-analysis // *Gastroenterology.* 2011; 141: 80-89.

#### References:

1. *Obzor skringinga raka – KazNIIOiR* [Cancer Screening Review – KazRIOaC] [<http://onco.kz/ru/o-rake/skrining/obzor-skrininga-raka/>] (Accessed: 19.04.2019). [in Russian]
2. *Zaridze D.G. Epidemiologiya i etiologiya zlokachestvennykh zabolevanii. Kantserogenez – M.: Nauchnyi mir* [Epidemiology and etiology of malignant diseases. Carcinogenesis - M.: Scientific world], 2000; pp. 26-30, 34-56. [in Russian]

#### Контактная информация:

Туляева Анар Балкашевна – PhD докторант по специальности «Медицина» Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова.

Почтовый адрес: Казахстан, 030019, г. Актобе, ул. Маресьева, 68.

E-mail: dekart\_85@mail.ru

Телефон: +77016599861

Received: 2 May 2019 / Accepted: 7 June 2019 / Published online: 30 August 2019

UDC 614.23

## FACTORS AFFECTING THE OUTCOMES OF CHRONIC RENAL FAILURE IN HEMODIALYSIS

**Saule B. Bodesova** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3697-8823>
**Bagdat G. Sultanova** <sup>1</sup>,

**Nazira B. Bekenova** <sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3312-3299>
<sup>1</sup> JSC «Kazakh medical university of Continuing Education»,  
Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NCJSC «Semey medical university»,  
Semey, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Relevance.** High mortality in dialysis patients (6.3–8.2 times higher than in the general population) motivate to search and identify potential risk factors to improve survival.

**Aim.** This review is devoted to the analysis of the literature on the identification of factors affecting outcomes in patients with chronic renal failure who are on hemodialysis.

**Search strategy.** Search of scientific publications in the search engines Pub Med, Google Scholar, Google Academia, in the electronic scientific library eLibrary.ru, CyberLeninka 10 years deep. Criteria for search information: years of search included one decade (2009-2019); publications were in Russian, Kazakh and English; full-textured epidemiological and clinical studies. Exclusion criteria: publications with animal studies, recurring publications, conference proceedings, and clinical cases.

**Results.** As the main predictors of mortality and survival of patients on hemodialysis, according to the literature, the dose and frequency of dialysis, residual renal function were studied.

**Conclusion.** Analysis of the literature data showed that the most significant factor determining the outcomes of chronic renal failure in hemodialysis is residual renal function.

**Key words:** *chronic renal failure, hemodialysis, mortality, survival.*

### Резюме

## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОДЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ГЕМОДИАЛИЗЕ

**Сауле Б. Бодесова** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3697-8823>
**Багдат Г. Султанова** <sup>1</sup>,

**Назира Б. Бекенова** <sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3312-3299>
<sup>1</sup> АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования»,  
г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> НАО «Государственный медицинский университет»,  
г. Семей, Республика Казахстан.

### Резюме

**Актуальность.** Высокая смертность у диализных пациентов (в 6,3-8,2 раза выше, чем в общей популяции) мотивирует на поиск и выявление потенциальных факторов риска, чтобы улучшить выживаемость.

**Цель.** Данный обзор посвящен анализу литературных источников по выявлению факторов, влияющих на исходы у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе.

**Стратегия поиска.** Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах Pub Med, Google Scholar, Google Academia, в электронной научной библиотеке eLibrary.ru, CyberLeninka глубиной 10 лет. Критерии включения: глубина поиска составила 10 лет (2009-2019); публикации на казахском, русском и английском языках; полнотекстовые эпидемиологические и клинические исследования. Критерии исключения: публикации с исследованиями, проведенными на животных, повторно встречающиеся публикации, материалы конференций и клинические случаи.

**Результаты.** В качестве основных предикторов смертности и выживаемости пациентов, находящихся на гемодиализе, по данным литературы, изучались доза и частота проведения диализа, остаточная функция почек.

**Выводы.** Анализ литературных данных показал, что наиболее значимым фактором, определяющим исходы хронической почечной недостаточности при гемодиализе, является остаточная функция почек.

**Ключевые слова:** *хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, смертность, выживаемость.*

Түйіндеме

## СОЗЫЛМАЛЫ БҮЙРЕК ЖЕТІСПЕУШІЛІГІМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДАҒЫ ГЕМОДИАЛИЗ КЕЗІНДЕГІ АЯҚТАЛУЛАРҒА ӘСЕР ЕТЕТІН ФАКТОРЛАР

**Сәуле Б. Бодесова** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3697-8823>

**Бағдат Г. Султанова** <sup>1</sup>,

**Нәзира Б. Бекенова** <sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3312-3299>

<sup>1</sup> «Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті» Акционерлік қоғамы,  
г. Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Семей медицина университеті» КеАҚ,  
г. Семей, Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі.** Диализ кезіндегі жоғары деңгейдегі өлім көрсеткіші (жалпы популяцияға қарағанда 6,3-8,2 есеге артық) маңызды қауіп факторларына іздеуге ыңдаландырады. Осы шолу әдеби мәліметтерді сараптау арқылы созылмалы бүйрек жетіспеушілігімен ауыратын науқастардағы гемодиализ кезіндегі аяқталуларға әсер ететін факторларын анықтауға бағытталған.

**Іздеу стратегиясы.** Ғылыми басылымдарды іздеу Pub Med, Google Scholar, Google Academia, eLibrary.ru, CyberLeninka іздеу системалары арқылы жүргізілді. Тереңдігі 10 жыл. Қосу критерийлері: іздеу тереңдігі 10 жыл (2009-2019); қазақ, орыс және ағылшын тілдеріндегі басылымдар; толық мәтінді эпидемиологиялық және клиникалық зерттеулер. Шығару критерийлері: жануарлар туралы мақалалар, қайталанатын жарияланымдар, конференция материалдары, клиникалық жағдайлар.

**Нәтижесі.** Әдеби мәліметтерге сүйенсек, гемодиализдегі науқастардың өлім және аман қалу предикторлері болып гемодиализдің дозасы, реттілігі және қалдық бүйрек функциясы саналады.

**Қортынды.** Алайда, созылмалы бүйрек жетіспеушілігімен ауыратын науқастардағы гемодиализ кезіндегі аяқталуларға әсер ететін ең маңызды факторы ретінде қалдық бүйрек функциясы қарастырылады.

**Негізгі сөздер:** созылмалы бүйрек жетіспеушілігі, гемодиализ, өлім, аман қалу.

### Библиографическая ссылка:

Бодесова С.Б., Султанова Б.Г., Бекенова Н.Б. Факторы, влияющие на исходы хронической почечной недостаточности при гемодиализе // Наука и здравоохранение. 2019. 4 (Т.21). С. 28-36.

Bodesova S.B., Sultanova B.G., Bekenova N.B. Factors affecting the outcomes of chronic renal failure in hemodialysis. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 4, pp. 28-36.

Бодесова С.Б., Султанова Б.Г., Бекенова Н.Б. Созылмалы бүйрек жетіспеушілігімен ауыратын науқастардағы гемодиализ кезіндегі аяқталуларға әсер ететін факторлар // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 4 (Т.21). Б. 28-36.

### Relevance

Nowadays it is approved to take into account the classifications of chronic kidney disease (CKD) instead of traditional classifications of chronic renal failure (CRF) in estimating the function of kidney. Special feature of this classification is determining the five stages of development of kidney disease on the basis of level of glomerular filtration rate (GFR).

Chronic kidney disease (CKD) is comparatively slowly progressing pathology, represented by the presence of kidney injury or functional condition of kidneys. Group of patients who have Chronic Kidney Disease includes all the people with renal injury regardless of level of glomerular filtration rate (GFR), those who glomerular filtration rate less than 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> during 3 months period or more independently of presence of renal injury; patients with terminal chronic renal failure with glomerular filtration rate lower than 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> [10, 29].

It is known that biomarkers of renal injury are: albuminuria, change of urine sediment, signs of renal tubular injury (renal tubular acidosis, Fanconi's syndrome and etc.), modifications detected using histopathological and imaging analysis (polycystosis, kidney displasia, hydronephrosis due to obstruction, increased kidney size because of infiltrative diseases, renal artery stenosis, small hyperechoic kidney), transplanted kidney [3, 21].

The main causes of chronic renal failure in adulthood, according to some researchers, are: diabet (33%), cardiovascular disease (21%) and glomerular lesions (19%) [4].

Approximately 10-11% of general population suffer from chronic kidney diseases [4]. More precisely in USA this number fluctuates between 11,6% and 15,3%; in China and Australia – 14 and 13,4% respectively; in Spain and Japan expansion reaches 21,3% and 20%, respectively. The existence of chronic kidney disease in elderly people have

increased pattern and accounts for number from 23,4% to 35,8%, if they have cardiovascular pathology or diabetes – in 40% cases [3].

However, only 1% of population is diagnosed to have chronic kidney diseases. Annual growth of chronic renal failure patients treated with hemodialysis is 100 to every million population [4]. Frequency of happening new cases of terminal renal failure in USA makes up from 0.13 to 0.15 patients per 100 people[8].

Chronic renal failure (CRF) therapy has two stages: conservative and renal replacement. Conservative stage (front dialysis) is meant to prevent and avoid factors of risks [41]. In renal replacement stage patients are cured with hemodialysis or had their kidneys transplanted [6, 10].

Renal replacement therapy (RRT) is the main method of curing chronic renal failure patients (CRF) [5]. Many understand the notion “renal replacement therapy” as treating with hemodialysis.

Hemodialysis - is the primary method of treating Chronic renal failure, in which through synthetic semipermeable membrane takes place diffusion process of creatinine, urea and electrolytes that accumulated in organism along with uremia [9, 44]. Usually hemodialysis lasts for 4-6 hours with frequency 2-3 times a week.

According to Marchenko D.N. and other authors [5], patient with first symptoms of renal failure of terminal stage need to be treated with dialysis immediately. Uremic pericarditis, encephalopathy, polyneuropathy are the latest symptoms, illustrated by far gone renal failure with irreversible uremic complications.

Unfortunately, during chronic hemodialysis many components of uremia still persists in organism, though their level significantly decreases. Moreover, at a time time of taking hemodialysis therapy 18–39% of inmates are diagnosed encephalopathy, cognitive impairment and dementia, which are in turn leads to high level of mortality or disability [37]. Complications arising during program hemodialysis are: pericarditis, diverticulosis, hepatitis, impotence and kidney cysts. It is also known that renal osteodystrophy to progresses or comes out as osteomalacia with bone pain and fractures [7, 29].

Despite the fact that hemodialysis prolongs the life expectancy of patients with terminal renal failure, the mortality is still in high level [1, 32]. According to some authors, death rates caused by all diseases combined are 6.3–8.2 times higher in dialysis patients compared to the general population [16].

The peaks of mortality mostly noticed among the first year dialysis patients. Research from India showed, that 9-13% of people taking programmed dialysis died in their first year therapy. Of these, more than half (63,1%) cases mortality happened in first months[13]. Also, the most frequent cases of death, based on United States Renal Data System (USRDS), happens in 2-4 months period from the start of programmed hemodialysis [2, 39].

With respect to causes of mortality, some authors claim, most common sepsis (36,8%) and coronary heart disease (26,3%) [13]. The results of a study conducted in Novosibirsk (Russia) showed that cardiovascular complications prevailed between of causes of mortality and amounted to 39.5%. It was also revealed that the subjects of death were infectious diseases and malignant neoplasms

26.3% and 7.9%, respectively [1]. Authors of several researches share the same idea, that the leading reason of such a high mortality rate among dialysis patients - is cardiovascular diseases [15, 25].

Another vital outcome in program hemodialysis, along with mortality, goes survival of patients with chronic renal failure. Despite today there are lots of studies about the survival factors in hemodialysis, the authors' opinions are controversial.

**The purpose** of this review is to analyze the English-language and Russian-language literary sources studying factors, that have an impact on outcome of hemodialysis therapy on chronic renal failure patients.

#### **Search strategy**

The search for English-language and Russian-language literary sources was carried out in the abstract data base Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>), Google Scholar (<https://scholar.google.ru>), in the electronic scientific library eLibrary.ru (<https://elibrary.ru>), CyberLeninka (<https://cyberleninka.ru>).

We used the following keywords when conducting a search in Russian-language search network: Chronic renal failure, Chronic kidney disease, residual renal function, hemodialysis and survival, hemodialysis and mortality. The keywords that were used when searching for literary sources in English-language search sites were: end-stage renal disease AND hemodialysis, end-stage renal disease, survival, mortality AND hemodialysis, residual kidney function AND end-stage renal disease AND hemodialysis, residual kidney function AND survival AND hemodialysis

*Criteria for search information:* years of search included one decade (2009-2019); publications were in Russian, Kazakh and English; full-textured epidemiological and clinical studies. *Exclusion criteria:* publications with animal studies, recurring publications, conference proceedings, and clinical cases.

#### **Results**

A review of literature revealed that dialysis dose may be considered as one of the survival factors for patients on hemodialysis. *Depner T. et al.* in his showed, that survivability was directly dependent on dose of dialysis (Kt/V), its frequency and and serum albumin. From author's opinion, when increasing the dose, dialysis had greater effect on women rather than on men [17]. But, the results of *Eknoyan G. et al's* study showed no interconnection between survival and the decreased dose of hemodialysis [18].

An important role in the survival of patients with chronic renal failure is played by the frequency of hemodialysis. According to some authors, hemodialysis at least 3 times a week contributes to better patient survival [2, 13]. At the same time, a comparison of patients receiving hemodialysis twice and three times a week did not reveal statistically significant differences in survival in a study among the Chinese population [23]. Nevertheless, the predominant number of studies are devoted to studying the effect of residual renal function, in particular its presence or absence, its effect on the outcomes of chronic kidney disease patients in hemodialysis therapy. [30]. Preservation of residual renal function (urine volume of more than 200 ml / day) favorably affects mortality predictors in dialysis patients, such as hypervolemia [12], left ventricular

hypertrophy (LVH), congestive heart failure [11, 46], heart rhythm disturbance [38] and ischemic strokes [14].

According to *Mathew A.T. et al.* residual renal function is associated with better patient survival, better quality of life with regard to the health of patients on hemodialysis [27]. *Obi Y. et al.* As a result of his studies with the determination of urea clearance as an indicator of residual renal function, it was found that an increase in urea clearance 1 year after the onset of hemodialysis was associated with survival ( $p = 0.001$  in all models). So, comparisons of patients with urea clearance from 3.0 to 6.0 ml / min per 1.73 m<sup>2</sup> with patients in whom this indicator was from 1.5 to 3.0 and 1.5 ml / min per 1.73 m<sup>2</sup> 1 year after the start of hemodialysis showed that higher mortality was observed among the second group of patients. These differences remained statistically significant even after correction for changes in body mass index and other laboratory parameters 1 year after the start of hemodialysis (HR = 1.26; 95% CI (1.08–1.47) and HR = 1.67; 95% CI (1.44–1.94), respectively).

The authors also studied the effect of urine volume on mortality during hemodialysis. As a result of the study, a significant tendency to a decrease in mortality with a higher urine volume was established ( $P_{\text{trend}} = 0.001$  in all models). At the same time, patients with a faster decrease in urine volume showed a higher risk of mortality [30].

Studies in Korea also showed that residual urine volume was a better predictor of mortality compared to other indicators of residual renal function. A prospective cohort study compared the values of residual renal function in 1946 patients on dialysis at 36 dialysis centers in Korea (urea, creatinine clearance, GFR-urea, microglobulin GFRb2 from urine collected per day). According to the Cox proportional risk model, residual urine volume and glomerular filtration rate were associated with mortality, regardless of cause (HR = 0.96 95% CI (0.94-0.98), HR = 0.98; 95% CI (0.95 -0.99), respectively). However, only the urine volume in this model best predicted mortality ( $p = 0.01$ ). Residual urine volume was associated with a lower risk of death and showed a stronger association with survival than other indicators. According to the authors, the determination of the volume of residual urine may be useful for predicting the survival of patients on hemodialysis [22].

A review of literature showed that there are studies in which residual renal function is also considered as a direct factor in the survival of patients on hemodialysis, affecting the function of the left ventricle. It is known that left ventricular hypertrophy (LVH) and systolic dysfunction are the main causes of mortality in patients undergoing hemodialysis. The presence of left ventricular hypertrophy (LVH), in turn, is an important independent factor in cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease (CKD), including patients in hemodialysis [42, 26].

One of the factors contributing to improved survival of patients with preserved residual renal function, according to *Ma T.A. et al.* [26], there may be a positive effect of residual renal function, in particular residual diuresis, on left ventricular function in patients on hemodialysis. The presence of residual diuresis allows better control of the volume of blood circulation. According to the authors, left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in the group of patients with residual renal function were less severe than in the group without preserving residual renal function.

Thus, the concentration of total homocysteine and natriuretic peptide B in patients with residual renal function was reduced compared to patients with unsaved residual renal function and positively correlated with residual diuresis ( $p < 0.0001$ ).

Together with other indices, in some literary sources as the predictor of mortality they also indicate phosphorus concentration in the blood serum. Wang M. et al. [45] they assume that the remainder function of kidneys influences the risk of mortality, connected with serum phosphorus and intact parathyroid hormone among the patients, who are found on hemodialysis.

A study conducted by the authors in the United States of America, with a sample of 35114 people, revealed that 8102 (23%) patients died during the first year of hemodialysis. As it became known, at higher serum phosphorus concentrations there was an increased risk of mortality, which, in turn, was expressed among patients with a higher residual clearance of renal urea ( $P_{\text{interaction}} = 0.001$ ). Indicators of residual renal function were poorly connected with better survival in patients with elevated phosphorus levels. [45].

Some authors consider that the secretion of urine can serve as the simple indicator of the remainder function of kidneys in patients, who are found on hemodialysis. According to their data, the secretion of urine in the 1st year of hemodialysis, which testifies about the retention of the remainder function of kidneys, was independently connected with the lower mortality of all reasons on 35% (HR = 0,70; 95% CI (0,52-0,93);  $p = 0,02$ ) and by tendency toward reduction in the mortality from the cardiovascular diseases (HR = 0,69; 95% CI (0,45-1,05);  $r = 0,09$ ) [28].

A positive effect of urine volume even at very low concentrations was revealed in a single-center study conducted in the United States of America (USA). The authors suggest that urine output of more than 100 ml per day was associated with a 65% reduction in the risk of death over the next two years [34].

Evaluation of the effect of residual renal function with determination of urea clearance in studies conducted in the UK showed that in patients with urea clearance  $\geq 1$  ml / min after 6 months, mortality is 31% lower than in patients with urea clearance  $< 1$  ml / min. [43].

As a result of a review of literary sources, we revealed that there are works whose purpose was to study the effect of dialysis frequency in relation to residual renal function on hemodialysis outcomes. It is estimated that the risk of mortality may increase or decrease the incidence of hemodialysis. Some studies have found that dialysis twice a week does not increase the risk of death compared with dialysis three times a week. In their opinion, a hemodialysis regimen twice a week is the best option in cases with preserved residual renal function [23].

Somewhat contradictory data obtained in its studies *Hwang H. S. et al.* [19]. Thus, the multidimensional model of the proportional risks of coke showed that in patients with the preserved remainder function of the kidneys, which transferred hemodialysis two times a week in comparison with the patients with the preserved remainder function of kidneys, who transferred hemodialysis three times a week, were the higher risk of the mortality (HR= 4,20; 95% CI (1,02–17,32),  $r = 0,04$ ). The highest risk of mortality was



also observed in patients without residual renal function who underwent hemodialysis three times a week (HR = 5.04; 95% CI (1.39–18.33),  $p = 0.014$ ). Further, the authors compared patients without retaining residual renal function who underwent hemodialysis three times (control group) per week with patients with preserved renal function who underwent dialysis twice a week. Patients of the second group, that is, with residual renal function and a hemodialysis regimen twice a week, had no less risk of mortality (HR = 0.83; 95% CI (0.34–2.01),  $p = 0.68$ ). However, in patients with residual renal function who underwent hemodialysis twice a week, the volume of urine and Kt / V in the kidneys were greater than in patients with residual renal function who underwent hemodialysis three times a week. Based on the findings, the authors recommend that, when deciding on the frequency of hemodialysis, consider residual renal function.

Nevertheless, according to the results of other studies, hemodialysis twice a week had better preservation of residual renal function than three times a week [24, 47]. Thus, according to the authors, hemodialysis twice a week can provide a sufficient dose of dialysis, similar to dialysis three times a week, provided that the residual renal function is preserved.

It is believed that infrequent hemodialysis treatment can expose patients with chronic renal failure to several risk factors for cardiovascular diseases, including hypervolemia, hyperkalemia, and higher levels of calcium phosphate products [20, 33].

At the same time, residual renal function significantly contributes to reducing the risk of cardiovascular disease in patients on hemodialysis. [28, 31].

However, in many countries of the world, the dialysis frequency three times a week is considered the standard hemodialysis treatment regimen to achieve an adequate dialysis dose. According to the guidelines of the Kidney Disease Outcomes Initiative (KDOQI), hemodialysis treatment is recommended three times a week in patients without residual renal function. As for the issues of reducing the dialysis frequency, this is possible in cases with preserved residual renal function [19].

#### Conclusions and discussion

Thus, an analysis of literature on the study of factors affecting outcomes in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis showed that residual renal function is interrelated with better survival and a lower risk of mortality. In addition, urine volume, compared to other indicators of residual renal function, is the best predictor in determining outcomes in patients undergoing hemodialysis therapy.

*Van Olden R.W. et al.* [40] consider that urine volume per day is an effective indicator of assessing residual renal function. In their observations, the authors revealed a significant positive correlation between the glomerular filtration rate and the volume of urine collected per day.

There are other studies in which urine volume was used as the main indicator for determining the loss of residual renal function (urine output within 24 hours of less than 200 ml) [26, 36].

Also, as a result of a review of literary sources, we have revealed that there are other survival factors for patients on hemodialysis.

However, the opinions of researchers regarding the effect of the dose and frequency of dialysis on patient survival were controversial.

Unfortunately, in Russian-language databases, we have not found researches that study the factors of mortality or survival of patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. In our country, similar studies have not been conducted, in particular with the determination of residual renal function.

Since the assessment of residual renal function in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis is not an easy task, it is determined in less than 5% of patients. This, in turn, leads to an irrational approach to hemodialysis treatment and increased mortality [35]. In this regard, further research in this direction is necessary.

#### References:

1. *Абрамова Е.Е., Королева И.Е., Тов Н.Л., Мовчан Е.А., Наборщиков Д.А. Факторы риска летальных исходов у больных на гемодиализе // Сибирский медицинский журнал. 2015. No.6. С.1-12.*
2. *Кичигин В. А., Козлов Д.О., Кух О.В., Волкова Т.А. Выживаемость пациентов, получающих программный гемодиализ (обзор) // Acta Medica Eurasica. 2018. No 1. С. 22-35.*
3. *Kobalava Zh. D., Villeval' de S. V., Efremovceva M. A. Хроническая болезнь почек: определение, классификация, принципы диагностики и лечения // Российский кардиологический журнал. 2013. No 4 (102). С.95-103.*
4. *Коломиец В.И., Нишкунмай О.И., Одуд О.И., Гринев М.А. Эффективность альфакальцидола у пациентов с хронической болезнью почек на гемодиализе // Украинский журнал клинической лабораторной медицины. 2013. No 8. С. 37-40.*
5. *Марченко Д.Н., Клигуненко Е.Н., Плотченко Ю.А., Сединкин В.А., Москвинова Н.А. Программный гемодиализ у пациента с поликистозом почек и аллопротезированием митрального и трикуспидального клапанов в периоперационном периоде: клинический случай // Неотложная медицинская помощь. 2017. No 5 (84). С.121-124.*
6. *Пилотович В.С., Калачик О.В. Хроническая болезнь почек. Методы заместительной почечной терапии // Медицинская литература. 2009. С. 91-94.*
7. *Ртищева О.В., Калев О.Ф., Аксатов В.Ю. Структура причин смерти у больных на программном гемодиализе // Клиническая неврология. 2011. No 1. С. 43-45.*
8. *Смирнов А.В., Седов В.М., Лхаксуу Од-Эрдене, Каюков И.Г., Добронравов В.А., Панина И.Ю. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний // Неврология. 2006. No. 4 (10). С.7-17.*
9. *Стезюк Е.А. Основы гемодиализа // Москва: Геотар-Мед, 2001. 200р.*
10. *Шарипова Х.И., Гулов М.К., Исмаилов С.С., Тагоев С.Х., Соксиров П.Г. Терминальная хроническая почечная недостаточность: оценка риска, этапы терапии и проблемы с сердцем // Бюллетень Авиценны. 2013. No2. PP. 153-159.*

11. Araujo S.P., Lemes H.P., Cunha D.A., Queiroz V.S., Nascimento D.D., Ferreira Filho S.R. Cardiac morphology and function in patients with and without residual diuresis on hemodialysis // *Brazilian Journal of Nephrology*. 2011. N 33(1). P. 74-81.
12. Balik M., Jabor A., Kolář M., Pavlisová M., Břešťan D., Hendl J., Pacht J. Relationship between natriuretic peptides and residual diuresis during continuous hemodiafiltration // *Blood purification*. 2003. N 21(6), P. 401-408.
13. Chandrashekar A., Ramakrishnan S., Rangarajan D. Survival analysis of patients on maintenance hemodialysis // *Indian journal of nephrology*. 2014. N 24(4). P. 206-213.
14. Chen, Y., Liu, H., Zou, J., Ge, Y., Teng, J., Xu, S., Shen, B. (2013). 24-h residual urine volume at hemodialysis initiation: A possible predictor for acute ischemic stroke occurrence in hemodialysis patients. // *Clinical neurology and neurosurgery*. 2013. N 115(5), 557-561.
15. Chung, S. H., Han, D. C., Noh, H., Jeon, J. S., Kwon, S. H., Lindholm, B., Lee, H. B. Risk factors for mortality in diabetic peritoneal dialysis patients // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010. N 25 (11). P. 3742-3748.
16. Collins, A. J., Foley, R. N., Herzog, C., Chavers, B., Gilbertson, D., Herzog, C., Liu, J.. US Renal Data System 2012 annual data report // *American Journal of Kidney Diseases*. 2013. N 61(1), P. 451-459.
17. Depner, T., Daugirdas, J., Greene, T., Allon, M., Beck, G., Chumlea, C., Macon, E. Dialysis dose and the effect of gender and body size on outcome in the HEMO Study // *Kidney international*. 2004. N 65(4), P. 1386-1394.
18. Eknayan, G. A., Beck, G. J., Cheung, A. K., Daugirdas, J. T., Greene, T., Kusek, J. W., Dwyer, J. T. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis // *New England Journal of Medicine*. 2002. N 347(25), P. 2010-2019.
19. Hwang, H. S., Hong, Y. A., Yoon, H. E., Chang, Y. K., Kim, S. Y., Kim, Y. O., Kang, S. W.. Comparison of clinical outcome between twice-weekly and thrice-weekly hemodialysis in patients with residual kidney function // *Medicine*. 2016. N 95(7). P. 1-8.
20. Kalantar-Zadeh, K., Unruh, M., Zager, P. G., Kovesdy, C. P., Bargman, J. M., Chen, J., Goldfarb, D. S. Twice-weekly and incremental hemodialysis treatment for initiation of kidney replacement therapy // *American Journal of Kidney Diseases*. 2014. N 64(2). P. 181-186.
21. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int. Supplement*. 2013; 3:1-150.
22. Lee, M. J., Park, J. T., Park, K. S., Kwon, Y. E., Oh, H. J., Yoo, T. H., Kang, S. W.. Prognostic value of residual urine volume, GFR by 24-hour urine collection, and eGFR in patients receiving dialysis // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017. N 12(3). P. 426-434.
23. Lin X., Yan Y., Ni Z., Gu L., Zhu M., Dai H., Qian J. Clinical outcome of twice-weekly hemodialysis patients in shanghai // *Blood purification*. 2012. N 33(1-3). P. 66-72.
24. Lin Y. F., Huang J. W., Wu M. S., Chu T. S., Lin S. L., Chen Y. M., Wu K. D. Comparison of residual renal function in patients undergoing twice-weekly versus three-times-weekly hemodialysis // *Nephrology*. 2009. N 14(1). P. 59-64.
25. Locatelli F., Pozzoni P., Tentori F., Del Vecchio L. Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003. N 18(7). P. 2-9.
26. Ma T., Ding G. Effects of residual renal function on left ventricle and analysis of related factors in patients with hemodialysis // *Renal failure*. 2013. N 35 (2). P. 198-203.
27. Mathew A. T., Fishbane S., Obi Y., Kalantar-Zadeh K. Preservation of residual kidney function in hemodialysis patients: reviving an old concept // *Kidney international*. 2016. 90(2). P. 262-271.
28. Moist L. M., Port F. K., Orzol S. M., Young E. W., Ostbye T., Wolfe R. A., Bloembergen W. E. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009. N 11(3). P. 556-564.
29. National Kidney Foundation. DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. Executive Summary. <http://www.kidney.org/guidelines>. 2002.
30. Obi Y., Rhee C. M., Mathew A. T., Shah G., Streja E., Brunelli S. M., Kalantar-Zadeh K. Residual kidney function decline and mortality in incident hemodialysis patients // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016. 27(12). P. 3758-3768.
31. Perl J., Bargman J. M. The importance of residual kidney function for patients on dialysis: a critical review // *American Journal of Kidney Diseases*. 2009. N 53 (6). P. 1068-1081.
32. Pozzoni P., Del L. V., Pontoriero G., Di S. F., Locatelli F. Long-term outcome in hemodialysis: morbidity and mortality // *Journal of nephrology*. 2004. N 17. P. 87-95.
33. Rhee C. M., Unruh M., Chen J., Kovesdy C. P., Zager P., Kalantar-Zadeh K. Infrequent dialysis: a new paradigm for hemodialysis initiation // *In Seminars in dialysis*. November 2013. P. 720-727.
34. Shafi T., Jaar B. G., Plantinga L. C., Fink N. E., Sadler J. H., Parekh R. S., Coresh J. Association of residual urine output with mortality, quality of life, and inflammation in incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study // *American Journal of Kidney Diseases*. 2010. N 56(2). P. 348-358.
35. Shemin D., Bostom A. G., Laliberty P., Dworkin L. D. Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients // *American journal of kidney diseases*. 2008. N 38(1). P. 85-90.
36. Suda T., Hiroshige K., Ohta T., Watanabe Y., Iwamoto M., Kanegae K., Nakashima Y. The contribution of residual renal function to overall nutritional status in chronic hemodialysis patients // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009. N 15(3). P. 396-401.
37. Tamura M. K., Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies // *Kidney international*. 2011. N 79 (1). P. 14-22.
38. Tang W., Li L. X., Pei J., Wang T. Heart rate variability in peritoneal dialysis patients: what is the role of residual renal function? // *Blood purification*. 2012. N 34(1). P. 58-66.
39. United States Renal Data System, United States Renal Data System. Excerpts from USRDS 2009 Annual

Data Report. US Department of Health and Human Services. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases // *Am J Kidney Dis*. 2010. N 55. (Suppl 1).

40. Van Olden R. W., Van Acker B. A. C., Koomen G. C. M., Krediet R. T., Arisz L. Time course of inulin and creatinine clearance in the interval between two haemodialysis treatments. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1995. N 10(12). P. 2274-2280.

41. Vanholder R. New insights in uremic toxins // *Kidney International*. 2003. N 63. P. 6-10.

42. Verdecchia, P., Carini, G., Circo, A., Dovellini, E., Giovannini, E., Lombardo, M., MAVI Study Group. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study // *Journal of the American College of Cardiology*. 2011. N 38(7). P. 1829-1835.

43. Vilar, E., Wellsted, D., Chandna, S. M., Greenwood, R. N., Farrington, K. Residual renal function improves outcome in incremental haemodialysis despite reduced dialysis dose // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009. N 24(8). P. 2502-2510.

44. Walser M. Dialysis and protein malnutrition // *Kidney International*. 2009. N 56 (1). P. 1139-1144.

45. Wang M., You L., Li H., Lin Y., Zhang Z., Hao C., Chen J. Association of circulating fibroblast growth factor-23 with renal phosphate excretion among hemodialysis patients with residual renal function // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013. N 8(1). P. 116-125.

46. Wright J. R., Ala'a E. S., Cooper A., Kalra P. R., Foley R. N., Kalra P. A. (2005). Left ventricular morphology and function in patients with atherosclerotic renovascular disease // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005. N 16(9). P. 2746-2753.

47. Zhang M., Wang M., Li H., Yu P., Yuan L., Hao C., Kalantar-Zadeh K. Association of initial twice-weekly hemodialysis treatment with preservation of residual kidney function in ESRD patients // *American journal of nephrology*. 2014. N 40(2). P. 140-150.

### References

1. Abramova E. E., Koroleva I.E., Tov N.L., Movchan E.A., Naborshnikov D.A. Faktory` riska letal'ny`x ishodov u bol'ny`x na gemodialize [Risk factors for lethal outcomes in patients on hemodialysis] // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015. No. 6. PP.1-12. [in Russian]
2. Kichigin V. A., Kozlov D.O., Kix O.V., Volkova T. A. Vy`zhivaemost` pacientov, poluchayushhix programmny`j gemodializ (obzor) [Survival of patients receiving programmed hemodialysis (review)]. *Acta Medica Eurasica*. 2018. No 1. PP. 22-35. [in Russian]
3. Kobalava Zh. D., Villeval`de S. V., Efremovceva M. A. Xronicheskaya bolezn` pochek: opredelenie, klassifikaciya, principy` diagnostiki i lecheniya [Chronic kidney disease: definition, classification, principles of diagnosis and treatment]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* [Russian journal of cardiology]. 2013. No 4 (102).PP.95-103. [in Russian]
4. Kolomicz V. I., Nishkumaj O.I., Odud O.I., Grinev M.A. E`fektivnost` primeneniya al`fakal`cidola u pacientov s xronicheskoy bolezn`yu pochek, naxodyashhixsya na gemodialize [The effectiveness of alfalcidol in patients with chronic kidney disease on hemodialysis]. *Ukrainskij*

*zhurnal klinicheskoy laboratornoj mediciny`*. [Ukrainian Journal of Clinical Laboratory Medicine.] 2013. No 8. PP. 37-40. [in Russian]

5. Marchenko D. N., Kligunenکو E.N., Ploshhenko Yu.A., Sedinkin V.A., Moskvina N.A. Programmny`j gemodializ u pacienta s polikistozom pochek i alloprotezirovaniem mitral`nogo i trikuspidal`nogo klapanov v perioperacionnom periode: klinicheskij sluchaj [Programmed hemodialysis in a patient with polycystic kidney disease and alloprosthetics of mitral and tricuspid valves in the perioperative period: a clinical case]. *Medicina neotlozhny`x sostoyanij* [Emergency Medicine.] 2017. No 5 (84). PP.121-124. [in Russian]

6. Pilotovich V. S., Kalachik O. V. Xronicheskaya bolezn` pochek. Metody` zamestitel`noj pochechnoj terapii [Chronic kidney disease. Renal replacement therapy methods] *M.: Medicinskaya literatura*. [Medicine literature]. 2009. PP. 91-94. [in Russian]

7. Rtishheva O. V., Kalev O. F., Axmatov V. Yu. Struktura prichin letal'ny`x ishodov u bol'ny`x, naxodyashhixsya na programmnom gemodialize [The structure of the causes of death in patients on programmed hemodialysis]. *Клиническая нефрология* [Clinical Nephrology] 2011. No 1. PP. 43-45. [in Russian]

8. Smirnov A. V., Sedov V.M., Lxaxuu Od-E`rdene, Kayukov I.G., Dobronravov V.A., Panina I.Yu. Snizhenie skorosti klubochkovej fil`tracii kak nezavisimy`j faktor riska serdechno-sosudistoj boleznii [Decreased glomerular filtration rate as an independent risk factor for cardiovascular disease]. *Нефрология* [Nephrology] 2006. No. 4(10). PP.7-17. [in Russian]

9. Steczyuk E. A. Osnovy` gemodializa [Basics of hemodialysis.] *Moskva: Ge`otar-Med*, 2001.200p. [in Russian]

10. Sharipova X. Yo. , Gulov M.K., Ismailov S.S., Tagoev S.X., Soxibov R.G. Terminal'naya xronicheskaya pochechnaya nedostatochnost`: ocenka riska, e`tapy` terapii i kardial'ny`e problem [Terminal chronic renal failure: risk assessment, stages of therapy, and cardiac problems]. *Vestnik Avicenny`* [Avicenna Bulletin]. 2013. No 2. PP. 153-159. [in Russian]

11. Araujo S.P., Lemes H. P., Cunha D. A., Queiroz V. S., Nascimento D. D., Ferreira Filho S. R. Cardiac morphology and function in patients with and without residual diuresis on hemodialysis. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2011, 33(1), pp. 74-81.

48. Balík M., Jabor A., Kolář M., Pavlisová M., Břešťan D., Hendl J., Páchl J. Relationship between natriuretic peptides and residual diuresis during continuous hemodiafiltration. *Blood purification*. 2003, 21(6), pp. 401-408.

49. Chandrashekar A., Ramakrishnan S., Rangarajan D. Survival analysis of patients on maintenance hemodialysis. *Indian journal of nephrology*. 2014, 24(4), pp. 206-213.

50. Chen Y., Liu H., Zou J., Ge Y., Teng J., Xu S, Shen B. 24-h residual urine volume at hemodialysis initiation: A possible predictor for acute ischemic stroke occurrence in hemodialysis patients. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2013, 115(5), pp. 557-561.

51. Chung S. H., Han D. C., Noh H., Jeon J. S., Kwon S. H., Lindholm B., Lee H. B. Risk factors for mortality in

diabetic peritoneal dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010, 25 (11), pp. 3742-3748.

52. Collins A. J., Foley R. N., Herzog C., Chavers B., Gilbertson D., Herzog C., Liu J. US Renal Data System 2012 annual data report. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013, 61(1), pp. 451-459.

53. Depner T., Daugirdas J., Greene T., Allon M., Beck G., Chumlea C., Macon E. Dialysis dose and the effect of gender and body size on outcome in the HEMO Study. *Kidney international*. 2004, 65(4), pp. 1386-1394.

54. Eknoyan G. A., Beck G. J., Cheung A. K., Daugirdas J. T., Greene T., Kusek J. W., Dwyer J. T. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *New England Journal of Medicine*. 2002, 347(25), pp. 2010-2019.

55. Hwang H. S., Hong Y. A., Yoon H. E., Chang Y. K., Kim S. Y., Kim Y. O., Kang S. W. Comparison of clinical outcome between twice-weekly and thrice-weekly hemodialysis in patients with residual kidney function. *Medicine*. 2016, 95(7), pp. 1-8.

56. Kalantar-Zadeh K., Unruh M., Zager P. G., Kovesdy C. P., Bargman J. M., Chen J., Goldfarb D. S. Twice-weekly and incremental hemodialysis treatment for initiation of kidney replacement therapy. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014, 64(2), pp. 181-186.

57. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Supplement*. 2013, 3:1-150.

58. Lee M. J., Park J. T., Park K. S., Kwon Y. E., Oh H. J., Yoo T. H., Kang S. W. Prognostic value of residual urine volume, GFR by 24-hour urine collection, and eGFR in patients receiving dialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017, 12(3), pp. 426-434.

59. Lin X., Yan Y., Ni Z., Gu L., Zhu M., Dai H., Qian J. Clinical outcome of twice-weekly hemodialysis patients in shanghai. *Blood purification*. 2012, 33(1-3), pp. 66-72.

60. Lin Y. F., Huang J. W., Wu M. S., Chu T. S., Lin S. L., Chen Y. M., Wu K. D. Comparison of residual renal function in patients undergoing twice-weekly versus three-times-weekly hemodialysis. *Nephrology*. 2009, 14(1), pp. 59-64.

61. Locatelli F., Pozzoni P., Tentori F., Del Vecchio L. Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003, 18(7), pp. 2-9.

62. Ma T., Ding G. Effects of residual renal function on left ventricle and analysis of related factors in patients with hemodialysis. *Renal failure*. 2013, 35 (2), pp. 198-203.

63. Mathew A. T., Fishbane S., Obi Y., Kalantar-Zadeh K. Preservation of residual kidney function in hemodialysis patients: reviving an old concept. *Kidney international*. 2016, 90(2), pp. 262-271.

64. Moist L. M., Port F. K., Orzol S. M., Young E. W., Ostbye T., Wolfe R. A., Bloembergen W. E. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009, 11(3), pp. 556-564.

65. National Kidney Foundation. DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. Executive Summary. <http://www.kidney.org/guidelines>. 2002.

66. Obi Y., Rhee C. M., Mathew A. T., Shah G., Strejva E., Brunelli S. M., Kalantar-Zadeh K. Residual kidney

function decline and mortality in incident hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016, 27(12), pp. 3758-3768.

67. Perl J., Bargman J. M. The importance of residual kidney function for patients on dialysis: a critical review. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009, 53 (6), pp. 1068-1081.

68. Pozzoni P., Del L. V., Pontoriero G., Di S. F., Locatelli F. Long-term outcome in hemodialysis: morbidity and mortality. *Journal of nephrology*. 2004, 17, pp. 87-95.

69. Rhee C. M., Unruh M., Chen J., Kovesdy C. P., Zager P., Kalantar-Zadeh K. Infrequent dialysis: a new paradigm for hemodialysis initiation. *In Seminars in dialysis*, November 2013, pp. 720-727.

70. Shafi T., Jaar B. G., Plantinga L. C., Fink N. E., Sadler J. H., Parekh R. S., Coresh J. Association of residual urine output with mortality, quality of life, and inflammation in incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010, 56(2), pp. 348-358.

71. Shemin D., Bostom A. G., Laliberty P., Dworkin L. D. Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*. 2008, 38(1), pp. 85-90.

72. Suda T., Hiroshige K., Ohta T., Watanabe Y., Iwamoto M., Kanegae K., Nakashima Y. The contribution of residual renal function to overall nutritional status in chronic hemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009, 15(3), pp. 396-401.

73. Tamura M. K., Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney international*. 2011, 79 (1), pp. 14-22.

74. Tang W., Li L. X., Pei J., Wang T. Heart rate variability in peritoneal dialysis patients: what is the role of residual renal function? *Blood purification*. 2012, 34(1), pp. 58-66.

75. United States Renal Data System, United States Renal Data System. Excerpts from USRDS 2009 Annual Data Report. US Department of Health and Human Services. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases //Am J Kidney Diseases. 2010, 55. (Suppl 1).

76. Van Olden R. W., Van Acker B. A. C., Koomen G. C. M., Krediet R. T., Arisz L. Time course of inulin and creatinine clearance in the interval between two haemodialysis treatments. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1995, 10(12), pp. 2274-2280.

77. Vanholder R. New insights in uremic toxins. *Kidney International*. 2003, 63. pp. 6-10.

78. Verdecchia, P., Carini, G., Circo, A., Dovellini, E., Giovannini, E., Lombardo, M., MAVI Study Group. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011, 38(7), pp. 1829-1835.

79. Vilar, E., Wellsted, D., Chandna, S. M., Greenwood, R. N., Farrington, K. Residual renal function improves outcome in incremental haemodialysis despite reduced dialysis dose. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009, 24(8), pp. 2502-2510.

80. Walser M. Dialysis and protein malnutrition. *Kidney International*. 2009, 56 (1), pp. 1139-1144.

81. Wang M., You L., Li H., Lin Y., Zhang Z., Hao C., Chen J. Association of circulating fibroblast growth factor-23 with renal phosphate excretion among hemodialysis patients with residual renal function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013, 8(1), pp. 116-125.

82. Wright J. R., Ala'a E. S., Cooper A., Kalra P. R., Foley R. N., Kalra P. A. Left ventricular morphology and function in patients with atherosclerotic renovascular

disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005, 16(9), pp. 2746-2753.

83. Zhang M., Wang M., Li H., Yu P., Yuan L., Hao C., Kalantar-Zadeh K. Association of initial twice-weekly hemodialysis treatment with preservation of residual kidney function in ESRD patients. *American journal of nephrology*. 2014, 40(2), pp. 140-150.

**Corresponding Author:**

**Bodesova Saule Bodesovna** – PhD student of the second year of study, Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Kazakhstan

**address:** 050057, Republic of Kazakhstan, Almaty, Gagarin Avenue, 154, apt. 79.

**E-mail:** s.bodesova@yandex.ru

**phone:** +77017273292

Получена: 19 июля 2019 / Принята: 21 августа 2019 / Опубликовано online: 30 августа 2019

УДК 575.1:618.39-021.3

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Гульнара С. Святова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-5092-3143>,

**Галина М. Березина<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-5442-4461>,

**Дамиля Н. Салимбаева<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-7933-3654>,

**Меруерт С. Кирикбаева<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-4265-7548>,

**Александра В. Муртазалиева<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-9156-5944>,

**Корлан З. Садуакасова<sup>2</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-4758-6948>

<sup>1</sup> Акционерное общество «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии»,

<sup>2</sup> Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова  
г. Алматы, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** По данным Практического комитета Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) привычное невынашивание беременности (далее ПНБ), определяемое как 2 и более потерь беременности до 22-й недели беременности, представляет собой гетерогенное расстройство, затрагивающее до 3% супружеских пар, находящихся в репродуктивном периоде. Несмотря на многочисленные научные исследования возможных причин ПНБ этиология их остается неопределенной примерно в 50% случаев и считаются идиопатическими ПНБ (далее иПНБ), не имеющими объяснимой этиологии. Актуальность, клиническая и генетическая гетерогенность привычного невынашивания беременности, отсутствие единых критериев диагностики, разнообразие этиологических факторов обусловили выбор иПНБ, как предпочтительного объекта для генетических исследований.

**Цель.** Провести обзор литературы по определению значимых генетических вариантов развития иПНБ.

**Стратегия поиска.** Поиск научных публикаций осуществляли в поисковых системах: Medline, Web of Science, PubMed, CochraneLibrary, Google Академия, elibrary.ru. Глубина поиска не была ограничена. Определены критерии включения публикаций в обзор литературы – это публикации с полным текстом, на русском и английском языках, со статистически выверенными выводами. Для изучения и анализа значимых генетических вариантов развития иПНБ было выбрано 102 литературных источника.

**Результаты:** Путем исключения известных клинических, экологических и внешнесредовых факторов риска, растет число доказательств генетической мультифакторной этиологии иПНБ. В представленном обзоре обсуждается вопрос о правомочности выбора именно этих генетических полиморфизмов, основанном на современном понимании физиологии процессов имплантации, которая представляет собой длительный и сложный процесс сбалансированного взаимодействия между матерью и плодом, опосредованным через плаценту. Нарушения этого процесса на всех этапах могут привести к прерыванию беременности, что обусловило наш выбор конкретных полиморфизмов материнского генома, ответственных за нарушения децидуализации и ангиогенез эндометрия, апоптоз, а также провоспалительные процессы.

**Выводы:** В связи с высокой частотой иПНБ, его значимым вкладом в показатели репродукции и рождаемости, необходимо провести поиск возможных прогностических клинических биомаркеров иПНБ для своевременной диагностики и лечения этого заболевания.

**Ключевые слова:** привычное невынашивание беременности, полиморфизм генов, генотип.

### Abstract

## GENETIC ASPECTS OF THE IDIOPATHIC RECURRENT MISCARRIAGE. LITERATURE REVIEW

**Gulnara Svyatova<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-5092-3143>,

**Galina Berezina<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-5442-4461>,

**Damilya Salimbayeva<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-7933-3654>,

**Meruert Kirikbayeva<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-4265-7548>,

**Alexandra Murtazaliyeva<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-9156-5944>,

**Korlan Saduakassova<sup>2</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-4758-6948>.

<sup>1</sup>JSC “Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology”,

<sup>2</sup>S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** Recurrent miscarriage (hereinafter RM) defined as 2 or more pregnancy losses before the 22nd week of pregnancy, is a heterogeneous disorder affecting up to 3% of couples in the reproductive period. Despite numerous scientific studies of the possible causes of RM, their etiology remains uncertain in about 50% of cases and are considered idiopathic RM (hereinafter iRM), which do not have an explainable etiology. The choice of iRM is the preferred object for genetic research because of the relevance, clinical and genetic heterogeneity of recurrent miscarriage, the absence of common diagnostic criteria, the variety of etiological factors determined.

**Aim.** Conduct a literature review to identify significant genetic variants of the development of iRM.

**Research strategy.** Search for scientific publications was carried out in search engines: Medline, Web of Science, PubMed, Cochrane Library Google Academy, eLibrary.ru. The depth of the search was not limited. Criteria for inclusion of publications in the literature review are defined as publications with the full text, in Russian and English, with statistically verified conclusions. Exclusion criteria are defined as abstracts, newspaper articles. 56 scientific publications were selected for the study and analysis.

**Results.** The evidence for the genetic multifactor theory of iRM is growing by eliminating known clinical, ecological and external environmental risk factors. This review discusses the choice of these particular single nucleotide polymorphisms, based on a modern understanding of the physiology of implantation processes, which is a long and complex interaction between the mother and the fetus mediated through the placenta. Violations of this process can lead to abortion at all stages, which determined our choice of specific polymorphisms of the maternal genome, responsible for impaired endometrial decidualization and angiogenesis, apoptosis, as well as pro-inflammatory processes.

**Conclusions.** It's significant contribution to reproduction and fertility indicators due to the high incidence of iRM, it is necessary to search for possible prognostic clinical biomarkers of iRM for early diagnosis and treatment of the disease.

**Keywords:** recurrent miscarriage, single nucleotide polymorphism, genotype.

Түйіндеме

## ҮЙРЕНШІКТІ ҮКТІЛІКТІ КӨТЕРМЕУДІҢ ИДИОПАТИЯЛЫҚ ТҮРІНІҢ ГЕНЕТИКАЛЫ ҚАСПЕКТІЛЕРІ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

**Гульнара С. Святова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-5092-3143>,

**Галина М. Березина<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-5442-4461>,

**Дамиля Н. Салимбаева<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-7933-3654>,

**Меруерт С. Кирикбаева<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-4265-7548>,

**Александра В. Муртазалиева<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-9156-5944>,

**Корлан З. Садуакасова<sup>2</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-4758-6948>

<sup>1</sup> "Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы" Акционерлік қоғам,

<sup>2</sup> С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Америкалық репродуктивті медицина қоғамының мәліметі бойынша, жүктіліктің 22-аптасына дейін жүктіліктің 2 және одан да көп жоғалуы ретінде анықталатын жүктілікті көтереалмаушылықтың (бұдан әрі ЖҮК) репродуктивті кезеңіндегі болатын ерлі-зайыптылардың 3% дейін кездесетін гетерогенді бұзылулар болып табылады. ЖҮК ықтимал себептерінің көптеген ғылыми зерттеулеріне қарамастан, олардың этиологиясы шамамен 50% жағдайда белгісіз болып қалады және этиологиясы түсіндірілмеген идиопатиялық ЖҮК (бұдан әрі иЖҮК) деп есептеледі. Дағдылы жүктілікті көтермеудің өзектілігі, клиникалық және генетикалық гетерогенділігі, диагностиканың бірыңғай өлшемдерінің болмауы, этиологиялық факторлардың әртүрлілігі генетикалық зерттеулер үшін қолайлы нысан ретінде иЖҮК-ны таңдауға себепші болды.

**Мақсаты.** иЖҮК дамуының маңызды генетикалық нұсқаларын анықтау бойынша әдебиетке шолу жүргізу.

**Зерттеу әдістері.** Әдебиеттерді іздеу: Medline, Web of Science, PubMed, CochraneLibrary Google академиясы, eLibrary.ru. іздеу тереңдігі шектелмеген. Басылымдарды әдебиетті шолуға қосу критерийлері анықталды-бұл толық мәтіні бар, орыс және ағылшын тілдеріндегі, статистикалық түрде тексерілген қорытындылары бар жариялымдар. Шығару критерийлері: абстракт, газет мақалалары. Зерттеу және талдау үшін 56 әдеби көз таңдалды.

**Нәтижелер:** Белгілі клиникалық, экологиялық және сыртқы ортадағы қауіп факторларын болдырмау арқылы иЖҮК генетикалық мультифакторлық этиологиясы дәлелдемелерінің саны өсуде. Ұсынылған шолуда имплантация процестерінің физиологиясын заманауи түсінуге негізделген осы генетикалық полиморфизмдерді таңдау құқығы туралы мәселе талқыланады, ол плацента арқылы жанама ана мен ұрық арасындағы теңдестірілген өзара іс-қимылдың ұзақ және күрделі процесін білдіреді. Бұл үдерістің бұзылуы барлық кезеңдерде жүктіліктің үзілуіне алып келуі мүмкін, бұл біздің децидуализация мен эндометрияның ангиогенезіне, апоптозға, сондай-ақ қабынуға жауапты аналық геномның нақты полиморфизмдерін таңдауымызға себеп болды.

**Қорытынды:** иЖҮК-ның жоғары жиілігіне, оның репродукция мен туу көрсеткіштеріне елеулі үлес қосуына байланысты осы ауруды уақтылы диагностикалау мен емдеу үшін иЖҮК-ның болжамды клиникалық биомаркерлерін іздестіруді жүргізу қажет.

**Түйін сөздер:** үйреншікті жүктілікті аяғына дейін көтермеу, полиморфизм ген, генотип.

**Библиографическая ссылка:**

Святова Г.С., Березина Г.М., Салимбаева Д.Н., Кирикбаева М.С., Муртазалиева А.В., Садуакасова К.З. Генетические аспекты идиопатической формы привычного невынашивания беременности. Обзор литературы // Наука и здравоохранение. 2019. 4 (Т.21). С. 37-49.

Svyatova G., Berezina G., Salimbayeva D., Kirikbayeva M., Murtazaliyeva A., Saduakasova K. Genetic aspects of the idiopathic recurrent miscarriage. Literature review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 4, pp. 37-49.

Святова Г.С., Березина Г.М., Салимбаева Д.Н., Кирикбаева М.С., Муртазалиева А.В., Садуакасова К.З. Үйреншікті үктілікті кәтермеудің идиопатиялық түрінің генетикалы қаспектілері. Әдебиетке шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 4 (Т.21). Б. 37-49.

**Актуальность**

Привычное невынашивание беременности (далее ПНБ), ранее строго определяемое как два или более самопроизвольных выкидышей до 22 недель беременности, представляет собой гетерогенное расстройство, затрагивающее до 3% супружеских пар, находящихся в репродуктивном периоде [26,49,70,82]. Многие систематические исследования этиопатогенеза ПНБ убедительно продемонстрировали, что достоверных отличий в группах с 2, 3 и более ранних потерь беременности не обнаружено [49,82], что привело к необходимости изменить терминологию и Практический комитет Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) определил ПНБ, как две или более последовательных потерь беременности [70].

Несмотря на многочисленные научные исследования возможных причин ПНБ, таких как фетальные хромосомные аномалии, инфекционные агенты, неблагоприятные факторы окружающей среды, вредные привычки, анатомические дефекты, тромбофилические нарушения и т.д., этиология ПНБ (до 50% случаев) остается неопределенной [22,26,27,41,64,72,84,101]. Эти случаи ПНБ не имеют объяснимой этиологии и эффективной терапии, требуют глубокого изучения их этиопатогенеза и считаются идиопатическими ПНБ (далее иПНБ).

Исходя из экспериментальных исследований на животных моделях, доказавших генетический вклад в развитие самопроизвольных выкидышей сотен и тысяч генов, было высказано предположение, что до 70% ПНБ у людей можно отнести к генетически обусловленным [31, 38], поэтому изучению и поиску этиологических причин ПНБ в данной группе, включая тромбофилии, уделяется особо пристальное внимание.

Наибольшие успехи в поиске кандидатных генов предрасположенности к мультифакторным заболеваниям связаны с технологией широкомасштабного генотипирования GWAS с использованием сотен тысяч и миллионов SNPs. С развитием современных технологий GWAS, последние версии коммерчески доступных платформ генотипирования позволяют одновременно анализировать более 3 миллионов SNPs во всем геноме в одном эксперименте. Текущие версии коммерческих платформ от Affymetrix и Illumina включают более 900 000 SNP (Global-Wide Human SNP Array 6.0) и 4,3 миллиона SNP (HumanOmni5-Quad BeadChip), соответственно. Недавно выпущенная

глобальная платформа, названная Affymetrix Axiom Genome-Wide ASI 1 Array, имеет набор зондов для SNPs (включая редкие и распространенные варианты), которые оптимизированы для азиатских групп населения. Эти платформы открывают новый подход для исследователей для проведения GWAS с сотнями тысяч SNPs, позволяющих идентифицировать кандидатные генетические локусы мультифакторных заболеваний [37,54,57,95].

Первый GWAS анализ был проведен японской группой (RIKEN) в 2002 году с использованием 92,788 генов SNP, который идентифицировал ген лимфотоксина- $\alpha$  как кандидатный ген инфаркта миокарда [85]. С 2002 года количество опубликованных GWAS ассоциаций ежегодно увеличивалось, достигнув 12,551 публикаций в National Human Genome Research Institute (NHGRI Catalog GWAS) [15].

Основой проведенных исследований генетических ассоциаций по поиску генетических маркеров ПНБ, явились исследования генов-кандидатов на основе гипотез возможных этиологических причин спонтанных выкидышей [22,26,41,64,72]. Наиболее полно описаны гены, связанные с развивающейся иммунотолерантностью и воспалением, а также с изменениями метаболизма матери и коагуляции крови. Исследованы полиморфизмы почти 90 различных генов, большинство из которых показали отрицательную связь с развитием иПНБ, некоторые значимые полиморфизмы не были подтверждены или показали противоречивые результаты в последующих репликативных исследованиях в других популяциях [37,54,57].

Путем исключения известных клинических, экологических и внешнесредовых факторов риска, растет число доказательств генетической мультифакторной этиологии ПНБ. По мнению ряда авторов ПНБ следует рассматривать как мультифакторное заболевание, результат совместного действия функционально ослабленных аллелей генов на фоне неблагоприятных внешних средовых и внутренних факторов [14,17,28,32,52, 54,63,68,74,87].

**Цель:** провести обзор литературы по определению значимых генетических вариантов развития иПНБ.

**Стратегия поиска.** Поиск научных публикаций по представленной теме проводился в базах данных доказательной медицины (Medline, Web of Science, PubMed, CochraneLibrary), в электронных научных библиотеках (Google Академия, e-Library, сайты периодических медицинских изданий стран СНГ) и



электронных библиотек диссертаций (dissercat.com, medical-diss.com и пр.), который позволил выявить около 1000 литературных источников. Поскольку отбор публикаций был ограничен рассмотрением проблемы генетических биомаркеров свертывающей и сердечно-сосудистой систем развития ПНБ, было выбрано 102 публикации. Глубина поиска 30 лет.

#### Результаты

Гены свертывания крови и сердечно-сосудистой системы (MTHFR (rs1801133 и rs1801131), MTRR (rs1801394), MTR (rs1805087), FII (rs1799963), FV (rs6025), FGB (rs4220), ITGB3 (rs5918), PLANH1 (rs7242), ACE (rs4340), AGTR1 (rs5186), GPLa (rs1126643) eNOS3 (rs1799983) в генезе ПНБ.

Беременность – это приобретенное физиологическое гиперкоагуляционное состояние, при котором успешный исход для плода зависит от адекватного плацентарного кровообращения [77]. Известно, что при неосложненном течении беременности развивается физиологическая адаптация в системе гемостаза, которая характеризуется поэтапным усилением общего коагуляционного потенциала крови за счет повышения активности и количественного содержания большинства факторов свертывания крови в 1,5-2,5 раза и снижением активности фибринолитической системы [3]. Различные нарушения плацентарного кровоснабжения и гиперкоагуляция могут приводить к ряду гестационных осложнений, включая невынашивание беременности [71,75,77,78].

По литературным данным тромбофилия вносит значительный вклад в предрасположенность к ПНБ [75,32,68] за счет тромбоцитоза, повышения агрегация тромбоцитов и уровня активности факторов свертывания крови, а также за счет избытка фибринолитических ингибиторов [53]. Наиболее значимыми для повышения генетического риска тромбофилии в генезе ПНБ являются мутации FV, фактора Leiden (G1691A), ген протромбина FII, G20210A. варианты генотипов MTHFR C667T, кодирующих фермент метилентетрагидрофолатредуктазу с низкой активностью [30,45,73,82,92] и ингибитор тканевого активатора плазминогена I типа PAI-1 4G/5G [19,98].

Тем не менее, при иПНБ данные ассоциации могут не наблюдаться, что требует дальнейшего изучения новых предрасполагающих факторов, в том числе других генов свертывания крови и сердечно-сосудистой системы [17,82,92].

Однако многочисленные данные, связывающие эти гены с развитием иПНБ, весьма противоречивы [17,50,52,53,55,68,82].

В таблице 1 представлены рассматриваемые гены с указанием идентификатора (SNP Identifier), расположение полиморфизма на хромосоме, физическое расстояние в спаренных основаниях (base-pairposition - bp), название полиморфизма.

Таблица 1.

#### Генетические характеристики полиморфизмов генов свертывающей и сердечно-сосудистой системы.

GENE	CHR	SNP Identifier	POSITION	POLYMORPHISM
MTHFR	1 (1p36.3)	rs1801133	11854476	C677T
MTHFR	1 (1p36.3)	rs1801131	11856378	A1298C
MTRR	1 (1p15.3-15.2)	rs1801394	7870973	A66G
MTR	1 (1q43)	rs1805087	237048500	A2756G
FII	11 (11p11-q12)	rs1799963	46761055	G20210A
FV	1 (1q23)	rs6025	169519049	A506G
FGB	4 (4q 32.1)	rs4220	155491759	G455A
ITGB3	17 (17q 21.31)	rs5918	47283364	Leu33Pro
PLANH1	7 (7q 21.3-22)	rs7242	100781445	5G/4G
AGTR1	3 (3q 24)	rs5186	148742201	A1166C
ACE	17 (17q23)	rs4340	61565892	I/D
GPLa	5 (5q 11.2)	rs1126643	52347369	C807T
eNOS3	7 (7q35-36)	rs1799983	46761055	Glu298Asp

#### Примечание:

GENE – название гена;

CHR – положение на хромосоме;

SNP - rs-идентификатор полиморфизма (SNPIdentifier);

POSITION - расположение полиморфизма на хромосоме (base-pairposition – bp);

POLYMORPHISM – вид полиморфизма

Мутация гена FV (фактор V) или Лейденская приводит к развитию нечувствительности V фактора свертываемости крови к расщеплению активированным протеином C, нарушению деградации фактора Va свертываемости крови, что сопровождается усилением образования тромбина [46,79].

Мутантный фактор V уменьшает кофакторную активность в системе нейтрализации VIIIa фактора

свертываемости крови активированным протеином C. Это приводит к возникновению состояния, которое называется резистентностью к активированному протеину C [83], что активирует протромбин и вызывает состояние гиперкоагуляции с образованием тромбов, что способствует развитию венозных тромбозомболических осложнений при беременности [18,19,98].

Отмечаются различия по тромболитическому эффекту между гетерозиготными и гомозиготными носителями Лейденской мутации, так при гетерозиготном носительстве Лейденской мутации риск развития тромбоза и тромболитических осложнений повышается в 7 раз, при гомозиготном носительстве – в 80 раз [69]. Ретроспективные исследования показали, что при сочетании Лейденской мутации с другими мутациями или неблагоприятными полиморфизмами в генах, влияющих на тромбофилию, риск развития ПНБ возрастает (OR=14.3) в сравнении с носительством только одной Лейденской мутации [79].

Носительство Лейденской мутации повышает вероятность развития целого ряда заболеваний и осложнений беременности: выкидыш на ранних сроках (риск повышается в 3 раза), отставания развития плода, позднего токсикоза (гестоза), фетоплацентарной недостаточности; артериальных тромбозов, инфаркта миокарда и инсульта. [79,7,44,76].

Гетерозиготное носительство Лейденской мутации обнаруживается в общей популяции в европейских странах от 1 до 15%, наиболее часто в популяциях Швеции, Дании, среди представителей белой расы США – 3-5%, более редко от 0 до 4,5% - в азиатских странах и крайне редко встречаются в африканских странах [79, 42, 65]. Как показали проведенные нами исследования, частота встречаемости гетерозиготного носительства Лейденской мутации в казахской популяции составляет 1,5% [2,10,62]. Показано, что гетерозиготное носительство Лейденской мутации в казахской популяции повышает риск ПНБ в 3,7 раза [1,89], развитие тромбоза легочной артерии в 5,6 раз [2,10,62].

Как показали многочисленные научные исследования, наряду с Лейденской мутацией значительный вклад в развитие ПНБ вносит мутация гена протромбина FII (фактор II) — полиморфизм 20210G>A, которая приводит к сверхпродукции протромбина и усилению свертывания крови. Нуклеотидная замена при мутации 20210A в гене FII затрагивает участок гена, ответственный за стабильность матричной РНК (мРНК) и эффективность ее трансляции, механизм патологического действия аллеля «FII 20210A», по всей видимости, связан с повышением базального уровня синтезирующегося фактора II свертывающей системы крови у носителей мутации [82,92].

Ряд исследований обнаружили ассоциацию носительства Лейденской мутации и мутации 20210A в гене FII с развитием ПНБ, в том числе с риском идиопатической формы ПНБ [4,9,39,55,73,79,92,97]. Аналогичные исследования в популяции Северной Италии не подтвердили генетический вклад Лейденской мутации в развитие иПНБ [55,73], что предполагает влияние этнических различий популяционных частот данных генов.

Значительное число проведенных исследований по генетической компоненте иПНБ посвящено носительству неблагоприятных полиморфизмов генов фолатного обмена [5,9,13,25,36,61]. Из многочисленных частых полиморфизмов наиболее изученными являются С677Т и А12098С полиморфизмы в гене

МТНFR. Носительство миссенс – мутации С677Т в гомозиготном состоянии до 70% снижает функцию фермента МТНFR, что приводит к накоплению гомоцистеина в крови, угнетает синтез тромбомодулина, снижает активность антитромбина III и эндогенного гепарина и активирует выработку тромбоксана А2. Эти изменения являются причиной микротромбообразования и нарушения микроциркуляции, что в свою очередь играет существенную роль в патологии спиральных артерий и развитии венозных тромбозов при беременности [5,9,13,25,36,61].

Многочисленные исследования и данные проведенных мета-анализов подтверждают связь развития ПНБ и иПНБ с гипергомоцистеинемией, вызванной носительством неблагоприятных полиморфизмов С677Т и А12098С гена МТНFR [25,36,61,65,99].

Показано, что гомозиготный генотип 677Т/Т повышает риск развития иПНБ в 4-10 раз, а совместное носительство неблагоприятных генотипов 677Т и 1298С гена МТНFR повышает риск ПНБ и иПНБ в 2,7 раз (OR=2.764) [5,9,13,25,36,61]. Однако многочисленные данные, связывающие эти генотипы с развитием иПНБ, весьма противоречивы. В ряде популяций не было отмечено статистически значимой ассоциации неблагоприятных генотипов 677Т и 1298С гена МТНFR с развитием иПНБ [39,99], что вероятно связано с их высокими популяционными частотами. Так, по данным Hubert Wolski с соавторами (2017) [39], частота гетерозиготного носительства полиморфизма С677Т гена МТНFR при ПНБ составляла 42,24%, в контроле практически не отличалась - 41,00%. Аналогичные результаты получены в популяции Северной Италии в группе с иПНБ [55], что отражает высокую популяционную частоту этих полиморфизмов и необходимость формирования больших выборок в этнически однородных популяциях.

Согласно некоторым данным, большое значение при невынашивании беременности имеет не только материнский генотип, но и генотип плода [68]. Так, при исследовании абортного материала показано значительное повышение риска выкидыша в 14 раз при наличии у эмбриона неблагоприятных аллелей гена МТНFR 677Т и 1298С в гомозиготном или гетерозиготном состоянии

Несмотря на противоречивые результаты Практический комитет Американского общества репродуктивной медицины [8] рекомендует включать обязательное молекулярно-генетическое скрининговое исследование генов свертывающей системы крови (фактор V Leiden, мутации гена протромбина и метилтетрагидрофолатредуктазы) при обследовании супружеских пар с ПНБ.

В качестве кандидатного гена предрасположенности к иПНБ рассматривается полиморфизм 5G/4G) гена PAI-1 (PLANH1), который является центральным компонентом фибринолитической системы [4,16,53] и ингибирует активность активатора плазминогена тканевого типа (tPA) и активатора плазминогена типа урокиназы (u-PA). Сверхэкспрессия PAI-1 и нарушенный фибринолиз могут приводить к недостаточной инвазии

трофобластов при имплантации, что повышает риск иПНБ [4,16,53].

Так ряд проведенных исследований показал высокую частоту носительства генотипа 4G/4G гена PAI-1 у женщин с ПНБ [29,84,91,92]. Исследование в сербской популяции на 112 женщинах с невынашиванием беременности в анамнезе показало, что гомозиготное носительство аллеля 4G гена PAI-1 повышает риск невынашивания [29].

Данная ассоциация с развитием иПНБ подтверждается не всеми исследователями [17]. По данным мета-анализа Su Mei-Tsz, 2011 [87], на выборке 1545 женщин с иПНБ и 960 женщин контроля, генотип 4G/5G гена PAI-1 достоверно не связан с повышенным риском невынашивания беременности (суммарный OR=1.44 (0.97-2.14)) в европейских популяциях.

Противоречивые результаты получены по изучению генетического вклада полиморфизма G455A (rs4220) гена FGB – фибриноген (I фактор свертывания крови) в иПНБ, который кодирует  $\beta$  - полипептидную цепь белка фибриногена и под действием фермента тромбина способен превращаться в фибрин и образовывать тромбы [93,94,100]

Гомозиготное носительство аллеля - 455A гена FGB приводит к увеличению содержания фибриногена в крови и повышает вероятность образования тромбов [48,68]. По данным Leander с соавторами (2002) [48], гетерозиготными носителями аллеля - 455A гена FGB являются около 20% популяции, которые имеют повышенный уровень фибриногена на 7-10%, чем гомозиготные носители аллеля - 455G гена FGB.

По данным Макацария А.Д. (2013) [6], 20% дисфибриногемии проявляют себя тромбозами, следствием которых является невынашивание беременности, что также согласуется с рядом работ, где показана ассоциация полиморфизма G455A гена FGB с риском ПНБ [68]. Так Torabi с соавторами (2012) [91] описал достоверные различия у 100 женщин с ПНБ и 100 женщин контроля при гетерозиготном или гомозиготном носительстве полиморфизма -455G/A гена FGB (OR: 5.213, 95% CI for OR: 1.970–13.798), что согласуется с другими исследованиями [40, 34, 91, 90].

Наряду с этим, исследования Manal G. Al-Astal с соавторами (2014) [53] в палестинской популяции у 102 женщин с ПНБ и 97 женщинах контроля не обнаружили достоверных ассоциаций полиморфизма -455G / A гена FGB с ПНБ (OR=0.85 (0.52-1.41), p=0,53).

Полиморфизм T1565C гена ITGB3 описывается рядом авторов, как фактор риска развития ПНБ [9,33,47]. В результате замены тимина (Т) на цитозин (С) в позиции 1565 гена ITGB3 (rs5918) аминокислота лейцин замещается на пролин в позиции 59 (Leu33Pro), что приводит к изменениям биохимических свойств белка GPIIIa, которые в свою очередь запускают повышенную свертываемость крови и склеивание тромбоцитов. У носителей аллеля С в гетеро- и гомозиготном состоянии гена ITGB3 наблюдается склонность тромбоцитов к агрегации, что может содействовать увеличению риска закупоривания сосудов тромбом, приводящего к нарушениям гестационного процесса в виду тромбоза плаценты, а

также нарушению погружения эмбриона в слизистую оболочку матки. [4].

Исследование Lambrinouadaki с соавторами (2010) [47] выявили достоверный генетический вклад данного полиморфизма в этиологию спонтанного выкидыша (p=0,027), что нашло подтверждение в исследованиях Goncharova с соавторами (2013) у русских, проживающих в Сибири [33]. Однако в иранской популяции не выявлено достоверной ассоциации полиморфизма T1565C гена ITGB3 с иПНБ (OR=1.23 и OR=0.7566 соответственно) [21].

Среди этиопатогенетических факторов риска ПНБ рассматривается роль полиморфизма C807T гена GPIa, который является субъединицей тромбоцитарного рецептора к коллагену, фактору Виллебранда, фибронектину и ламинину. Повышенная экспрессия гликопротеина GPIa увеличивает скорость адгезии тромбоцитов, повышает тромбообразование и нарушает процессы имплантации, что отмечается рядом исследователей [96].

Одним из значимых полиморфизмов гена GPIa является замена цитозина (С) на тимин (Т) в позиции 807 (C807T, rs1126643). Повышенная экспрессия рецепторов GPIa/IIa на поверхности клетки обнаружена на поверхности тромбоцитов у гомозигот по аллелю Т, в то время как у гомозигот по аллелю С наблюдалось снижение экспрессии. Наличие аллеля Т ассоциируется с увеличением скорости адгезии тромбоцитов, что может являться фактором риска тромбофилии [20].

Литературные данные по ассоциации C807T гена GPIa с ПНБ противоречивы. По данным Nikolaos Vlachadis с соавторами (2017) [96] в греческой популяции у 220 женщин с ПНБ и 60 женщинах контроля выявлены достоверные корреляции полиморфизма C807T гена GPIa и ПНБ, так носительство в гомозиготном состоянии аллеля -807T гена GPIa повышало риск ПНБ (OR = 3.36, 95%CI: 1.85-6.11, p<0.001). В иранской популяции у 50 женщин с ПНБ носительство гомозиготного генотипа 807TT гена GPIa было достоверно выше в группе с ПНБ и OR составил 3.791 (95% CI 1.4547-3.2454; P=0.00) [56]. Однако на выборке 89 женщин с ПНБ также в иранской популяции ассоциация полиморфизма 807T/C гена GPIa с ПНБ достоверно не подтверждена (OR = 1.225 (0.590–2.544)) [102].

Ведущее место среди этиопатогенетических факторов риска ПНБ принадлежит эндотелиальной дисфункции, как в материнском организме, так и в плацентарном комплексе и в артериях пуповины [3,37]. Эндотелий синтезирует вещества, участвующие в свертывании крови, фибринолизе, регуляции тонуса сосудов и т.д. [11,12]. Ряд исследований посвящен изучению ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы – ACE, AGTR1 и eNOS с ПНБ [28,37,86].

Ангиотензин превращающий фермент (ACE) поддерживает равновесие между факторами вазоконстрикции и вазодилатации, регулирует сосудистой тонус, играет ключевую роль в выравнивании гомеостаза [35], катализирует расщепление неактивного ангиотензина I до активного ангиотензина II. Ряд мета-анализов подтвердили

ассоциацию полиморфизма I/D гена ACE с ПНБ [28,35] за счет опосредованного влияния на фибринолиз путем повышения концентрации PAI-1, что неблагоприятно влияет на формирование плаценты и инвазию трофобластов.

*Buchholz T.* с соавторами (2003) [23], выявил достоверные различия по частоте генотипа D/D гена ACE между женщинами с ПНБ и группой контроля. По данным мета-анализа *Mei-Tsz Su* с соавторами (2013) [59] при исследовании 1275 женщин с ПНБ и 2049 женщин здорового контроля описана ассоциация полиморфизма I/D гена ACE с ПНБ [суммарный OR (95%CI) =1.29 (1.02-1.62)], что подтверждено также мета-анализом *Chen Yang* с соавторами (2012) на выборке 1264 женщин с ПНБ и 845 женщин контроля [24] (суммарный OR = 1.61 (95% CI: 1.10-2.36, I<sup>2</sup> =59.0%). Следует отметить, что отдельно в азиатских популяциях OR был выше и составил 1.97 (95% CI: 1.31-2.98, I<sup>2</sup> = 44.4%). Статистически значимые различия были описаны также в индийской популяции при исследовании 464 женщин с ПНБ (наличие генотипа DD гена ACE ассоциировано с ПНБ (OR=2.82) [88], что нашло подтверждение в исследованиях *Parisa Mazigi* с соавторами (2017) в иранской популяции в группе 50 женщин с ПНБ (OR=1.9910; 95% CI: 1.2070-3.2842; P=0.00) [66].

Однако, несмотря на важную роль гена ACE в предрасположенности к ПНБ, ассоциации данных генов с иПНБ недостаточно изучены [59] и требуют дальнейшего изучения.

Рецептор ангиотензина 1 является компонентом ренин-ангиотензиновой системы, предшественником ангиотензина-2 и кодируется геном *AGTR1*. Наиболее значимым полиморфизмом гена *AGTR1* является – A1166C, который ассоциирован с функциональной активностью ангиотензиногена. Наличие аллеля C гена *AGTR1* приводит к повышению экспрессии гена и образованию большего количества рецепторов и как следствие повышению артериального давления. Имеются немногочисленные публикации, которые обнаружили достоверную ассоциацию rs5186 полиморфизма гена *AGTR1* с иПНБ [35,60], которая не была подтверждена репликативными исследованиями в других этнических популяциях [81].

По данным *Heidari* с соавторами (2017) [35], при исследовании 202 женщин с иПНБ и 210 женщин контроля в иранской популяции обнаружена ассоциация полиморфизма A/C (rs5186) гена *AGTR1* с иПНБ (OR=1.99, 95% CI=1.22-3.07). Также частота аллеля C гена *AGTR1* была достоверно выше в группе женщин с ПНБ, чем в контроле (p=0,003). Полученные результаты в иранской популяции позволяют предположить наличие ассоциации аллеля C гена *AGTR1* с повышенным риском ПНБ и иПНБ, что требует дальнейшего подтверждения в других популяциях.

В качестве потенциального фактора предрасположенности к ПНБ и иПНБ, рассматривается оксид азота (NO), выработка которого кодируется геном *eNOS3*. [37,81]. Оксид азота играет важную роль в ангиогенезе, контроле тонуса сосудов и антитромботическом эффекте в период имплантации, что способствует поддержанию благоприятного течения

беременности.

Ряд работ показали наличие ассоциации полиморфизма 894 G>T гена *eNOS3* с ПНБ и иПНБ. По данным *Luo L.* с соавторами (2013) [51], при исследовании 340 женщин с иПНБ полиморфизм 894G>T гена *eNOS* был достоверно ассоциирован с иПНБ (p=0.016, OR=1.625). Аналогичные результаты получены при репликативном генотипировании в других этнических популяциях, ассоциация +894 G / T SNP полиморфизма гена *eNOS3* с ПНБ и иПНБ подтверждена метаанализами [37,81].

Также по данным *Parveel F.* с соавторами (2011) [67] обнаружено, что гетерозиготный генотип GT присутствовал у 21,0% женщин с ПНБ с индийской популяции по сравнению с 7,3% у женщин контроля, причем разница была статистически значимой как в доминантной (TT + GT против GG), так и в аддитивных моделях (GT против GG) анализа (p < 0,0001).

Наряду с этим опубликованы результаты популяционных исследований, которые не выявили достоверных ассоциаций полиморфизма 894G>T гена *eNOS* с иПНБ [68]. По данным *Iman Seyhon1* с соавторами (2014) [80], в иранской популяции достоверных ассоциаций полиморфизма полиморфизм 894G>T гена *eNOS* с ПНБ не выявлено.

#### Выводы.

Обобщая литературные данные по генам свертывающей и сердечно-сосудистой системы (MTHFR (rs1801133, C677T), MTHFR (rs1801131, A1298C), MTRR (rs1801394, A66G), MTR (rs1805087, A2756G), FII (rs1799963, G20210A), FV (rs6025, A506G), FGB (rs4220, G455A), ITGB3 (rs5918, Leu33Pro), PLANH1 (rs7242, 5G/4G), ACE (rs4340 FV, I/D), AGTR1 (rs5186, A1166C), GPLa (rs1126643, C807T), *eNOS3* (rs1799983, Glu298Asp)) в генезе иПНБ следует отметить, что противоречивость полученных результатов обусловлена рядом объективных причин: отсутствием четких определений иПНБ, сложностью рекрутинга и небольшим размером выборок; отсутствием репликативных исследований в этнически однородных популяциях [22,26,27, 41,84].

Таким образом, иПНБ – это стрессовое состояние для супружеской пары, которая не может получить информацию о причине произошедших выкидышей и, соответственно, лишается эффективной этиопатогенетической терапии. В связи с высокой частотой иПНБ, его значимым вкладом в показатели репродукции и рождаемости, генетической обусловленностью и отсутствием достоверных данных о генетических маркерах, которые позволили бы прогнозировать развитие иПНБ, необходимо провести репликативное исследование в этнически однородной популяции казахов с четкими критериями рекрутинга и выбора этиопатогенетических полиморфизмов иПНБ.

*Конфликт интересов: конфликт интересов не заявляется.*

*Работа выполнена в рамках 49019/ПЦФ-МЗСР-ОТ-18*

#### Литература:

1. *Аимбетова А.Р.* Прогнозирование и профилактика неразвивающейся беременности 1

триместра: дис. ... д-ра мед. наук. Алматы, 2010. 228 с.

2. *Алиев М.А., Алиев М.А., Баймаханов Б.Б., Святова Г.С., и др.* Тромбоэмболия легочной артерии (этиопатогенез, диагностика, лечение и профилактика) / Роль генетических нарушений в возникновении венозных тромбозов и тромбоэмболий легочной артерии, Алматы, 2007. Глава 3.13. С. 100-113.

3. *Беспалова О.Н.* Генетика невынашивания беременности. // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Том LVI. Выпуск 1. С. 81-92.

4. *Киселева А.Н., Бутина Е.В., Зайцева Г.А.* Ассоциация полиморфизма генов F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTHFR, MTR, MTRR с нарушениями репродуктивной функции у женщин. // Вятский медицинский вестник. 2017. № 2. С. 54-59.

5. *Любич Н.И., Бобоев К.Т.* Изучение роли полиморфизма генов свёртывающей системы в возникновении преждевременных родов у женщин узбекской популяции. // Медицинская генетика. 2015. Глава 14(5). С. 37-41.

6. *Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Немировский В.Б.* Тромбопрофилактика у беременных с тромбофилией и тромбозами в анамнезе // Бюллетень СО РАМН. 2013. Том 33(6). С. 99-109.

7. *Мамаев А.Н.* Клиническая апробация новых способов диагностики нарушений гемостаза, обусловленных патологией в системе физиологических антикоагулянтов: дис. ... д-ра мед. наук. Барнаул, 2006. 246 с.

8. Материалы 64-го Ежегодного конгресса Американского Общества Репродуктивной Медицины (ASRM) // Акушерство, гинекология, репродукция. Оржин. 2009. Том 5. 124 с.

9. *Машкина Е.В., Коваленко К.А., Гутникова Л.В., Деревянчук Е.Г., Шкурат Т.П.* Ассоциация полиморфных вариантов генов фолатного цикла и интегринов с невынашиванием беременности // Медицинская Генетика. 2013. Том 12. Том 1. С. 40-45.

10. *Миербеков Е.М., Святова Г.С., Еспенбетов Е., Березина Г.М.* Генетический вклад полиморфизмов генов в развитие тромботических осложнений у хирургических больных // Сборник материалов Том XVIII Международной научной конференции «Здоровье семьи-XXI век». 2014. С. 101-103. (ISBN 978-5-4367-0118-9, UDC 61).

11. *Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э.* Эндотелиальная функция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика. // Методические рекомендации. 2003. 32 с.

12. *Петрищева Н.Н.* Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Изд-во СПб ГМУ, 2003. 184 с.

13. *Третьякова Т.Б., Демченко Н.С., Рукосуев Н.Е.* Полиморфизм генов фолатного цикла у женщин Уральского региона в норме и с привычным невынашиванием беременности. // Медицинская генетика. 2017. Том 16(5). С. 42-47.

14. *Чуманова О.В., Пасман М.Н., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л.* Оценка роли полиморфизма генов системы гемостаза и генов, отвечающих за формирование дисфункции эндотелия, в развитии гестационных осложнений // Медицинская генетика. 2017. Том 5. С. 48-51.

15. [Электронный ресурс] National Human Genome Research Institute (NHGRI Catalog GWAS) [www.genome.gov](http://www.genome.gov). (14.05.2019).

16. *Amela Jusic, Devleta Balić, Aldijana Avdić, Maja Pođanin, Adem Balić* He association of factor V G1961A (factor V Leiden), prothrombin G20210A, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Bosnian women // Medicinski Glasnik. 2018. Volume 15. Number 2. doi: 10.17392/948-18

17. *Arias-Sosa L.A., Acosta I.D., Lucena-Quevedo E., Moreno-Ortiz H., Esteban-Pérez C., Forero-Castro M.* Genetic and epigenetic variations associated with idiopathic recurrent pregnancy loss. // Journal Assisted Reproduction and Genetics. 2018. Vol. 35. N 3. P. 355-366.

18. *Barlik M., Seremak-Mrozikiewicz A., Kraśnik W., Drews K.* The 20210G>A and 19911A>G polymorphisms of prothrombin gene and recurrent miscarriages. // Ginekologia Polska Journal. 2013. Vol. 84(10). P. 830-834.

19. *Barlik, M., Seremak-Mrozikiewicz A., Drews K.* Correlation between factor VII and PAI-1 genetic variants and recurrent miscarriage. // Ginekologia Polska Journal. 2016. Vol. 87(7). P. 504-509. doi: 10.5603/GP.2016.0034.

20. *Benze G., Heinrich J., Schulte H.* Association of the GPIa C807T and GPIIb/IIIa PIA1/A2 polymorphisms with premature myocardial infarction in men // European Heart Journal. 2002. Vol. 23(4). P. 325-30.

21. *Bigdeli R., Younesi M. R., Panahnejad E., Asgary V., Heidarzadeh S., Mazaheri H., Aligoudarzi S.L.* Association between thrombophilia gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss risk in the Iranian population. // Systems Biology Reproductive Medicine. 2018. Vol.64. N 4. P. 274-282. doi: 10.1080/19396368.2018.1456576.

22. *Branch D.W., Gibson M., Silver R.M.* Clinical practice. Recurrent miscarriage. // The New England Journal of Medicine. 2010. Vol. 363. P. 1740-1747.

23. *Buchholz T., Lohse P., Rogenhofer N.* Polymorphisms in the ACE and PAI-1 genes are associated with recurrent spontaneous miscarriages. // Human Reproduction. 2003. Vol. 18. P. 2473-2477.

24. *Chen Y., Wu F., Li J.* Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion (I/D) polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2012. Vol. 29. P. 1167–1173.
25. *Choi Y., Kim J. O., Shim S. H., Lee Y., Kim J. H.* Genetic Variation of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) and Thymidylate Synthase (TS) Genes Is Associated with Idiopathic Recurrent Implantation Failure. // *PLOS One*. 2016. Vol. 11. N 8. doi:10.1371/journal.pone.0160884.
26. *Christiansen O.B., Mathiesen O., Lauritsen J.G.* Idiopathic recurrent spontaneous abortion. / Evidence of a familial predisposition. // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1990. Vol. 69. P. 597–601.
27. *Clifford K., Rai R., Watson H., Regan L.* An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases // *Human Reproduction*. 1994. Vol. 9. P. 1328–1332.
28. *Daher S., Mattar R., Gueuvoghlian-Silva B.Y.* Genetic polymorphisms and recurrent spontaneous abortions: an overview of current knowledge // *American Journal of Reproductive Immunology*. 2012. Vol. 67. P.341-347.
29. *Đorđević V., Gvozdenov M., Pruner I., Kovač M., Tomić B.1., Stanković M.* The prevalence of pai-1 4g/5g polymorphism in women with fetal loss – first data for a serbian population // *Journal Medical of Biochemistry*. 2014. Vol. 33. N. 2. P.203-207. DOI: 10.2478/jomb-2013-0040
30. *Dudding T.E., Attia J.* The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype: a meta-analysis // *Thrombosis and Haemostasis*. 2004. Vol. 91. P. 700-711.
31. *Eichler E.E., Flint J., Gibson G., Kong A.* Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease // *Nature Reviews Genetics*. 2010. Vol.11. N.6. P. 446-450.
32. *Gu S.L., Joon C.P., Jeong H.R.* Etiologic characteristics and index pregnancy outcomes of recurrent pregnancy losses in Korean women // *Obstetrics and Gynecology Science*. 2016. Vol. 59. P. 379-387.
33. *Goncharova I., Babushkina O., Minaycheva L., Markova V., Kulisha E., Salakhovb R., Makeeva O., Puzyreva V.* Prevalence of Alleles of Polymorphic Variants Leu33Pro and Leu66Arg Gene ITGB3 among Inhabitants of Siberia // *Russian Journal of Genetics*. 2013. Vol. 49. P. 877-880.
34. *Goodman C.S., Coulam C.B., Jeyendran R.S., Acosta V.A., Roumen R.* Which thrombophilic gene mutations are risk factors for recurrent pregnancy loss? // *American Journal of Reproductive Immunology*. 2006. Vol. 56. P. 230–236.
35. *Heidari M.M., Sheikholeslami M., Yavari M., Khatami M., Seyedhassani S.M.* The association of renin-angiotensinogen system genes polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss // *Human Fertility (Cambridge)*. 2017. Vol. 23. P. 1-7. doi: 10.1080/14647273.2017.1388545.
36. *Hekmatdoost A., Vahid F., Yari Z. Sadeghi M., Eini-Zinab H.* Methyltetrahydrofolate vs Folic Acid Supplementation in Idiopathic Recurrent Miscarriage with Respect to Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Polymorphisms: A Randomized Controlled Trial. // *PLOS One*. 2015. Vol. 10. N 12: e0143569. doi: 10.1371/journal.pone.0143569
37. *Hirschhorn J.N., Gajdos Z.K.* Genome-wide association studies: results from the first few years and potential implications for clinical medicine. // *Annual review of medicine*. 2011. Vol.62. N1. P. 11–24.
38. *Holly B., Danny J.* Schust Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy. // *Reviews in obstetrics and gynecology*. 2009. Vol. 2. N 2. P. 76-83.
39. *Hubert Wolski, Magdalena Barlik, Krzysztof Drews, Andrzej Klejewski, Grażyna Kurzawińska et.al.* Contribution of inherited thrombophilia to recurrent miscarriage in the Polish population // *Ginekologia Polska Journal*. 2017. Vol.88. N7. P. 385-392. DOI: 10.5603/GP. a2017.0072 Pubmed: 28819944
40. *Jeddi-Tehrani M., Torabi R., Zamani A. H.,* Analysis of plasminogen activator inhibitor-1, integrin beta3, beta fibrinogen, and methylenetetrahydrofolate reductase poly morphisms in Iranian women with recurrent pregnancy loss. // *American Journal of Reproductive Immunology*. 2011. Vol. 66. P. 149–56.
41. *Jivraj S., Anstie B., Cheong Y.C.* Obstetric and neonatal outcome in women with a history of recurrent miscarriage: a cohort study // *Human Reproduction*. 2001. Vol. 16. P. 102–106.
42. *Kamali M., Hantoushzadeh S., Borna S.* Association between Thrombophilic Genes Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss Susceptibility in the Iranian Population: a Systematic Review and Meta-Analysis // *Iranian Biomedical Journal*. 2018. Vol. 22.N.2. P. 78-89.
43. *Kashif S., Kashif M.A., Saeed A.* The association of factor V leiden mutation with recurrent pregnancy loss // *Journal Of Pakistan Medical Association*. 2015. Vol.65. N11. P. 1169-1172. PMID: 26564286
44. *Kovacheva K., Ivanov P., Konova E.* Genetic thrombophilic defects (Factor V Leiden, prothrombin G20210A, MTHFR C677T) in women with recurrent fetal loss // *Akush Ginekol (Sofia)*. 2007. Vol. 46(7). P. 10-16.
45. *Kovalevsky G., Gracia C.R., Berlin J.* Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis // *Arch. Intern. Med*. 2004. Vol. 164. P. 558-563.

46. *Kutteh W.H., Triplett D.A.* Thrombophilias and recurrent pregnancy loss // *Seminar in Reproductive Medicine*. 2006. Vol. 24. N1. P. 54-66.
47. *Lambrinouadaki I., Armeni E., Kaparos G.J., Christodoulakos G.E., Sergentanis T.N., Alexandrou A., Creatsa M., Kouskouni E.* The frequency of early, spontaneous miscarriage associated with the leu33pro polymorphism of Glycoprotein IIIa: a pilot study // *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2010. Vol. 50. N5. P. 485-90.
48. *Leander R., Wiman B., Hallqvist J., Falk G., De Faire U.* The G-455A polymorphism of the fibrinogen Bb-gene relates to plasma fibrinogen in male cases, but does not interact with environmental factors in causing myocardial infarction in either men or women // *Journal of Internal Medicine*. 2002. Vol. 252. P. 332-341
49. *Lee H.H., Hong S.H., Shin S.J., Ko J.J., Oh D., Kim N.K.* Association study of vascular endothelial growth factor polymorphisms with the risk of recurrent spontaneous abortion // *Fertility and Sterility*. 2010. Vol.93. P. 1244–1247.
50. *López-Jiménez J.J., Porras-Dorantes Á., Juárez-Vázquez C.I., García-Ortiz J.E., Fuentes-Chávez C.A., Lara-Navarro I.J., Jaloma-Cruz A.R.* Molecular thrombophilic profile in Mexican patients with idiopathic recurrent pregnancy loss // *Genetics and Molecular Research*. 2016. Vol. 15. N 4. doi: 10.4238/gmr.15048728.
51. *Luo L., Li D. H., Wei S. G., Zhang H. B., Li S. B., Zhao J.* Polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene associated with recurrent miscarriage // *Genetics Molecular Research*. 2013. Vol.12. N. 3. P.3879-86. doi: 10.4238/2013.September.23.6.
52. *Magdoud K., Granados Herbein V., Messaoudi S., Hizem S., Bouafia N., Almawi W. Y., Mahjoub1 T., Touraine R.* Genetic variation in TGFB1 gene and risk of idiopathic recurrent pregnancy loss // *Molecular Human Reproduction*. 2013. Vol.19. No.7. P. 438–443.
53. *Manal G., Al-Astal, Fadel A.* Beta-fibrinogen (-455 G/A) and Integrin beta-3 (PLA1/A2) polymorphisms and recurrent pregnancy loss in Gaza strip-Palestine // *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2014. Vol. 3. N.1. P. 134-138.
54. *Manning A.K.* A genome-wide approach accounting for body mass index identifies genetic variants influencing fasting glycemic traits and insulin resistance // *Nature genetics*. 2012. Vol. 44. P. 659–669.
55. *Maristella D'Uva, Pierpaolo Di Micco, Ida Strina, Antonio Ranieri, Carlo Alviggi* Etiology of hypercoagulable state in women with recurrent fetal loss without other causes of miscarriage from Southern Italy: new clinical target for antithrombotic therapy // *Biologics*. 2008. Vol. 2. N. 4. P. 897–902. PMID: 19707467
56. *Maziri P., Asaadi Tehrani G., Mirzaahmadi S.* Relationship between GPIa (807C/T) and GPIIIa (PLA1/PLA2) gene polymorphisms and recurrent spontaneous abortion in women in Tehran Province // *Scientific Journal of Iran Blood Transfus Organ*. 2016. Vol. 13. N. 2. P. 138-145.
57. *McCarthy M.I., Hirschhorn J.N.* Genome-wide association studies: past, present and future // *Human molecular genetics*. 2008. P. 100–101.
58. *Mc Namee K., Dawood F., Farquharson R.G.* Thrombophilia and early pregnancy loss. // *Practice Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2012. Vol. 26. P. 91–102.
59. *Mei-Tsz Su, Sheng-Hsiang Lin, Yi-Chi Chen* Genetic association studies of ACE and PAI-1 genes in women with recurrent pregnancy loss. A systematic review and meta-analysis // *Thrombosis and Haemostasis*. 2013. P. 109.
60. *Mohammad Mehdi Heidari, Mozghan Sheikholeslami, Mahdieh Yavari, Mehri Khatami, Seyed Mohammad Seyedhassani* The association of renin-angiotensinogen system genes polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss // *Human Fertility*. 2019. Vol. 22. Issue 3. P. 164-170. <https://doi.org/10.1080/14647273.2017.1388545>
61. *Mtiraoui N., Zammiti W., Ghazouani L.* Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and changes in homocysteine concentrations in women with idiopathic recurrent pregnancy losses // *Reproduction*. 2006 Vol.131. N.2. P. 395-401. PMID:16452733. DOI:10.1530/rep.1.00815
62. *Myerbekov Y.M., Svyatova G.S., Espenbetov E.B., Berezina G.M.* The genetic factors of venous thrombosis predisposing in Kazakh population // 2 International conference "Personalized medicine and global health". 2015. P. 32-33.
63. *Ocak Z., Özlü T., Ozyurt O.* Association of recurrent pregnancy loss with chromosomal abnormalities and hereditary thrombophilias // *African Health Sciences*. 2013. Vol 13. Issue 2. P. 447-452.
64. *Ogasawara M., Aoki K., Okada S.* Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages // *Fertility Sterility*. 2000. Vol. 73. P. 300–304.
65. *Ozdemir O., Yenicesu G. I., Silan F., Köksal B., Atik S., Ozen F., Göl M., Cetin A.* Recurrent pregnancy loss and its relation to combined parental thrombophilic gene mutations // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2012. Vol. 16. P. 279-286.
66. *Parisa Maziri, Golnaz Asaadi Tehrani, Fereshteh Bahrami Hidagi, Masoumeh, Sedigheh Asadi* Association between Thrombophilic Gene

Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss in Iranian Women // Iranian Journal of Neonatology. 2017. Vol. 8. N. 4. P. 13-19.

67. *Parveen F., Faridi R.M., Alam S., Agrawal S.* Genetic analysis of eNOS gene polymorphisms in association with recurrent miscarriage among North Indian women // Reproductive Bio Medicine Online. 2011. Vol. 23. P. 124–131.

68. *Pereza N.* Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion // Fertility and Sterility. 2017. Vol. 107. N. 1. P. 150-159.

69. *Pihusch R.* Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester // American Journal of Reproductive Immunology. 2001. Vol. 46. P. 124-131.

70. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion // Fertility and Sterility. 2013. Vol. 99. No. 1. P. 63 <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert>.

71. *Preston F.E., Rosendaal F.R., Walker I.D.* Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia // The Lancet. 1996. Vol. 348. P. 913–6.

72. *Rai R.* Recurrent miscarriage // The Lancet. 2006. Vol. 368. P. 601–611.

73. *Rodger M.A., Betancourt M.T.* The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // PLOS Med. 2010. Vol. 7. N.6. e1000292. doi: 10.1371/journal.pmed.1000292.

74. *Rull K., Nagirnaja L., Laan M.* Genetics of recurrent miscarriage: challenges, current knowledge, future directions // Frontiers in Genetics. 2012. Vol. 3. P. 34.

75. *Salafia C.M., Minior V.K., Pezzullo J.C.* Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1995. Vol. 173. P. 1049–1057.

76. *Samama M.M., Dahl O.E., Quinlan D.J.* Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool // Haematologica. 2003. Vol. 88. P. 1410-1421.

77. *Sarah A B., Catherine N.* Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link // British Journal of Haematology. 2012. Vol. 157 (5). P. 529-42.

78. *Sarig G., Johnny S.Y., Hoffman R.* Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage // Fertility and Sterility. 2002. Vol. 77. P. 342-347.

79. *Sergi C., Al Jishi T., Walker M.* Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association // Archives Gynecology and Obstetrics. 2015. Vol.1. N. 3. P. 671-679. doi: 10.1007/s00404-014-3443-x.

80. *Seyhon I., Mohammadi P., Kaki A., Mazdapour M.* Evaluation of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism in Iranian women with recurrent spontaneous abortions // Indian Journal of Fundamental and Applied Life Sciences. 2014. Vol. 4 (S3). P. 1194-1198.

81. *Shi X. Xie Y. Jia* Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis // ClinGen. 2017. Vol. 91. P. 265–284.

82. *Silver R.M., Zhao Y., Spong C.Y.* Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications // Obstetrics and Gynecology. 2010. Vol. 115. P. 14-20.

83. *Simonidesova M., Simko J., Holoman K.* Defects of genes encoding inhibitors of coagulation and their application in early miscarriage aetiology // Bratislava Lek Listy. 2014. Vol. 115. N. 11. P. 730-735.

84. *Stirrat G.M.* Recurrent miscarriage // The Lancet. 1990. Vol. 336. P. 673–675.

85. *Sugiura-Ogasawara, Kawashima Y. Al* The first genome-wide association study identifying new susceptibility loci for obstetric antiphospholipid syndrome // Research Gate. 2017. Vol.62.N.9. P. 831-838. DOI: 10.1038/jhg.

86. *Sun L., Lv H., Wei W.* Angiotensin-converting enzyme D/I and plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphisms are associated with increased risk of spontaneous abortions in polycystic ovarian syndrome // Journal Endocrinological Investigation. 2010. Vol. 33. P. 77–82.

87. *Su M.T., Lin S.H., Chen Y.C.* Genetic association studies of angiogenesis- and vasoconstriction-related genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis // Human Reproduction Update. 2011. Vol. 17. P. 803–812.

88. *Srinivas R., Apurva S., Srilekha A. Deepika* G2 and Deepika MLN2\* the insertion/deletion (I/D) polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene and recurrent pregnancy loss // International Journal of Recent Scientific Research 2018. Vol. 9. P. 26769-26772.

89. *Svyatova G., Berezina G., Aimbetova A., Salimbaeva D.* Genetic basis of recurrent miscarriage in Kazakh population // European Journal of Human Genetics. 2013. Vol. 21, Suppl.2. P. 119.82.

90. *Ticconi C., Mancinelli F., Gravina P., Federici G., Piccione E., Bernardini S.* Beta-fibrinogen G-455A polymorphisms and recurrent miscarriage //



Gynecologic and Obstetric Investigation. 2011. Vol. 71 (3). P. 198-201.

91. Torabi R., Zarei S., Zeraati H., Zamani A., Akhondi M., Hadavi R., Shiraz E., Jeddi-Tehrani M. Combination of Thrombophilic Gene Polymorphisms as a Cause of Increased the Risk of Recurrent Pregnancy Loss // *Journal of Reproduction and Infertility*. 2012. Vol. 13. P. 89-94.

92. Toth B., Vocke F., Rogenhofer N. Paternal thrombophilic gene mutations are not associated with recurrent miscarriage // *American Journal Reproductive Immunology*. 2008. Vol. 60. P. 325-332.

93. Van Goor M.P., Mez-Garcı E.B.G., Leebeek F.W.G., Brouwers G.J., Koudstaal P.J., Dippel D. The 2148 C/T fibrinogen gene polymorphism and fibrinogen levels in ischaemic stroke: a case-control study // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2005. Vol. 76. P. 121-123.

94. Van't Hooft F.M. Two Common, Functional Polymorphisms in the Promoter Region of the  $\beta$ -Fibrinogen Gene Contribute to Regulation of Plasma Fibrinogen Concentration // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999. Vol. 19. P. 3063-3070.

95. Visscher P.M., Brown M.A., McCarthy M.I. Five years of GWAS discovery // *American Journal of Human Genetics*. 2012. Vol. 90. P. 7-24.

96. Vlachadis N., Tsamadias V., Vrachnis N., Georgios Kaparo, Vitoratos N., Kouskouni E. Genetic heterogeneity of platelet glycoproteins Ia and IIIa and the risk of spontaneous miscarriages // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2017. Vol. 30. N.11. P. 1309-1313.

97. Wolf C.E., Haubelt H., Pauer H.U. Recurrent pregnancy loss and its relation to FV Leiden, FII G20210A and polymorphisms of plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor // *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 2003. Vol. 33. P. 134-137.

98. Wolski H., Barlik H, Drews K. Contribution of inherited thrombophilia to recurrent miscarriage in the Polish population // *Ginekology Polsky Journal*. 2017. Vol. 88(7). P. 385-392. doi: 10.5603/GP.a2017.0072.

99. Wolski H., Kurzawinska G., Drews K., Barlik M., Kadziolka P., Malewski Z., Mikolajaska-Ptas P., Bylewski M., Seremak-Mrozikiewicz A. MTHFR genetic polymorphism and the risk of intrauterine fetal death in Polish women // *Ginekology Polska*. 2019. Vol.90. N. 2. P.76-81. doi: 10.5603/GP.2019.0013. PMID: 30860273 DOI: 10.5603/GP.2019.0013

100. Wypasek E., Stepien E., Kot M., Plicner D., Kapelak B., Sadowski J., Undas A. Fibrinogen Beta-Chain – C148T Polymorphism is Associated with Increased Fibrinogen, C-Reactive Protein, and Interleukin-6 in Patients Undergoing Coronary Artery

Bypass Grafting // *Inflammation*. 2012. Vol. 35. P. 429-435.

101. Zhang H.K., Luo F.W., Geng Q., Li J., Liu Q.Z., Chen W.B. Analysis of fetal chromosomal karyotype and etiology in 252 cases of early spontaneous abortion // *Zhonghua Yi Xue Yi. Cbuan Xue Za Zhi*. 2011. Vol. 28. P.575-578.

102. Zonouzi A.P., Chaparzadeh N., Ghorbian S. The association between thrombophilic gene mutations and recurrent pregnancy loss // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2013. Vol. 30. P. 1353-1359.

#### References:

1. Aimbetova A.R. *Prognozirovaniye i profilaktika nerazvivayushcheyssya beremennosti 1 trimestra* [Prediction and prevention of non-developing pregnancy 1 trimester]: dis. ... d-ra med. nauk. Almaty, 2010. 228 p. [in Russian]

2. Aliev M.A., Aliev M.A., Baymakhanov B.B., Svyatova G.S., i dr. *Tromboemboliya legochnoy arterii (etiopatogenez, diagnostika, lechenie i profilaktika). Rol' geneticheskikh narusheniy v vozniknovenii venoznykh trombozov i tromboembolii legochnoy arterii* [Pulmonary thromboembolism (etiopathogenesis, diagnosis, treatment and prevention). The role of genetic disorders in the occurrence of venous thrombosis and pulmonary thromboembolism], Almaty, 2007. Glava 3.13. pp. 100-113. [in Russian]

3. Bepalova O.N. *Genetika nevnashivaniya beremennosti. [Genetics of miscarriage]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases] 2007. Tom LVI. Vypusk 1. p. 81. [in Russian]

4. Kiseleva A.N., Butina E.V., Zaytseva G.A. *Assotsiatsiya polimorfizma genov F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTHFR, MTR, MTRR s narusheniyami reproduktivnoy funktsii u zhenshchin. [Association of gene polymorphisms F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTHFR, MTR, MTRR with impaired reproductive function in women]. Vyatskiy meditsinskiy vestnik* [Vyatka Medical Bulletin] 2017. № 2. S. 54. [in Russian]

5. Lyubchich N.I., Boboev K.T. *Izuchenie roli polimorfizma genov svertyvayushchey sistemy v vozniknovenii prezhddevremennykh rodov u zhenshchin uzbekskoy populyatsii. [Study of the role of coagulation system gene polymorphism in the occurrence of preterm birth in women of the Uzbek population.] Meditsinskaya genetika* [Medical genetics] 2015. Glava 14(5). pp. 37-41. [in Russian]

6. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Nemirovskiy V.B. *Tromboprofilaktika u beremennykh s trombofiliey i trombozami v anamneze* [A history of thromboprophylaxis in pregnant women

with thrombophilia and thrombosis]. *Byulleten' SO RAMN*. 2013. Tom 33(6). pp. 99-109. [in Russian]

7. Mamaev A.N. *Klinicheskaya aprobatsiya novykh sposobov diagnostiki narusheniy gemostaza, obuslovlennykh patologiyey v sisteme fiziologicheskikh antikoagulyantov* [Clinical testing of new methods for the diagnosis of hemostatic disorders due to pathology in the system of physiological anticoagulants]: dis. ... d-ra. med. nauk. Barnaul, 2006. 246 s. [in Russian]

8. Materialy 64-go *Ezhegodnogo kongressa Amerikanskogo Obshchestva Reproduktivnoy Meditsiny (ASRM)* [Materials of the 64th Annual Congress of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM)]. Akusherstvo, ginekologiya, reproduksiya. Orzhin. [Obstetrics, gynecology, reproduction. Orzhin.] 2009. Tom 5 pp. 124. [in Russian]

9. Mashkina E.V., Kovalenko K.A., Gutnikova L.V., Derevyanchuk E.G., Shkurat T.P. Assotsiatsiya polimorfnykh variantov genov folatnogo tsikla i integrinov s nevnashivaniem beremennosti. [Association of polymorphic variants of folate cycle genes and integrins with miscarriage]. *Meditsinskaya Genetika* [Medical Genetics]. 2013. Tom 12. Tom 1. pp. 40-45. [in Russian]

10. Mierbekov E.M., Svyatova G.S., Espenbetov E., Berezina G.M. Geneticheskiy vklad polimorfizmov genov v razvitie tromboticheskikh oslozhneniy u khirurgicheskikh bol'nykh [The genetic contribution of gene polymorphisms to the development of thrombotic complications in surgical patients]. *Sbornik materialov Tom XVIII Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii «Zdorov'e sem'i-XXI vek»* [Collection of materials Volume XVIII International Scientific Conference "Family Health-XXI Century"]. 2014. pp. 101-103. (ISBN 978-5-4367-0118-9, UDC 61). [in Russian]

11. Mozgovaya E.V., Malysheva O.V., Ivashchenko T.E. Endotelial'naya funktsiya pri gestoze. Patogenez, geneticheskaya predispozitsionnost', diagnostika i profilaktika. [Endothelial function in gestosis. Pathogenesis, genetic predisposition, diagnosis and prevention]. *Metodicheskie rekomendatsii* [Guidelines] 2003. p. 32. [in Russian]

12. Petrishcheva N.N. *Disfunktsiya endoteliya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korrektsiya* [Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms, pharmacological correction] Izd-vo SPb GMU. 2003. p. 184. [in Russian]

13. Tret'yakova T.B., Demchenko N.S., Rukosuev N.E. Polimorfizm genov folatnogo tsikla u zhenshin Ural'skogo regiona v norme i s privychnym nevnashivaniem beremennosti [Polymorphism of folate cycle genes in women of the Ural region is normal and with habitual miscarriage]. *Meditsinskaya genetika* [Medical genetics] 2017. Tom 16(5). Pp.42-47. [in Russian]

14. Chumanova O.V., Pasman M.N., Voronina E.N., Filipenko M.L. Otsenka roli polimorfizma genov sistemy gemostaza i genov, otvechayushchikh za formirovanie disfunktsii endoteliya, v razvitii gestatsionnykh oslozhneniy [Evaluation of the role of polymorphism of hemostasis system genes and genes responsible for the formation of endothelial dysfunction in the development of gestational complications]. *Meditsinskaya genetika* [Medical Genetics] 2017. Tom 5. S. 48-51. [in Russian]

15. [Elektronnyy resurs] Natsional'nyy issledovatel'skiy institut genoma cheloveka (katalog NHGRI GWAS) [National Human Genome Research Institute (NHGRI Catalog GWAS)] [www.genome.gov](http://www.genome.gov). (14.05.2019)

**Контактная информация:**

**Березина Галина Михайловна** - д.б.н., доцент, Республиканская медико-генетическая консультация АО «НЦАГиП»,

**Почтовый адрес:** A25D6G4 Республика Казахстан, г. Алматы, Проспект Достык 125.

**Телефон:** +7 (727) 300-45-62,

**E-mail:** [respmgk@mail.ru](mailto:respmgk@mail.ru)

Получена: 4 апреля 2019 / Принята: 6 мая 2019 / Опубликовано online: 30 августа 2019

УДК 577.171.55 - 126

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**Айжан Т. Шаханова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>

**Нурлан Е. Аукунов**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3163-2997>

**Алма У. Нуртазина**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9737-4003>

**Тунгышхан Е. Шаханов**<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8698-7541>

**Дана К. Кожакметова**<sup>5</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8367-1461>

<sup>1</sup> Кафедра пропедевтики внутренних болезней, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Управление науки и новых технологий департамента науки и человеческих ресурсов МЗ РК, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Департамент инноваций в науке и клинике, <sup>4</sup> Кафедра факультетской терапии,

<sup>5</sup> Кафедра пропедевтики внутренних болезней НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

### **Резюме**

**Введение:** Инсулинорезистентность, дислипидемия, абдоминальное ожирение и артериальная гипертензия являются факторами риска, совокупность которых называется метаболическим синдромом. Наличие метаболического синдрома повышает риск как развития сердечно-сосудистых заболеваний, так и фатальных осложнений у пациентов с имеющимися болезнями системы кровообращения. Взаимосвязи перечисленных факторов риска имеют высокую актуальность, и роль полиморфизма генов в этой взаимосвязи играет не последнюю роль.

**Цель:** Обзор литературы, посвященной молекулярно-генетическим основам развития инсулинорезистентности при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии.

**Материалы и методы:** Поиск источников проводился в базах PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Scopus (<https://www.scopus.com/>), Ebscohost (<https://search.ebscohost.com/>), Medline (<https://www.nlm.nih.gov/>), The Cochrane Library (<http://www.cochranelibrary.com/>), SpringerLink (<https://link.springer.com/>), Web of Knowledge (Thomson Reuters) (<https://login.webofknowledge.com/>), Параграф Медицина ([https://prg.kz/medicine\\_info](https://prg.kz/medicine_info)), Science Direct (<https://www.sciencedirect.com/>). Глубина поиска с 1998 по 2019 годы. Критерии включения: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; мета-анализы и систематические обзоры; статьи на английском, русском языках. Критерии исключения: статьи, описывающие единичные случаи и серии случаев; материалы, опубликованные ранее 1998 года, материалы, не имеющие доказательной базы, резюме докладов, тезисы и газетные статьи. Из 98 литературных источников 56 англоязычных статей были отобраны в качестве аналитического материала для данной статьи.

**Результаты:** Обзор источников показал, что наличие какого-либо полиморфизма гена может не дать фенотипический признак, но генно-генные взаимодействия могут внести вклад в фенотипическое проявление этих генов.

**Выводы:** Детальное и более подробное исследование гипотезы о генно-генных взаимодействиях представляется полезным для выяснения этиологии распространенных социально значимых заболеваний, и может оказать потенциальное влияние на исследование генов, ответственных за сложные заболевания человека.

**Ключевые слова:** *инсулинорезистентность, метаболический синдром, артериальная гипертензия, полиморфизмы генов, симпатoadrenalовая система, сердечно-сосудистые заболевания.*

### **Summary**

## **INTERRELATION OF INSULIN RESISTANCE AND POLYMORPHISMS OF GENES IN LIPID METABOLISM GENES AND RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM. LITERATURE REVIEW**

**Aizhan T. Shakhanova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>

**Nurlan E. Aukenov**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3163-2997>

**Alma U. Nurtazina**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9737-4003>

**Tungyshkhan E. Shakhanov**<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8698-7541>

**Dana K. Kozhakhmetova**<sup>5</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8367-1461>

<sup>1</sup>Department of Propaedeutics in internal diseases, NCJSC "Medical University of Semey", Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>Department of Science and New Technologies of the Department of Science and Human Resources of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup>Department of Innovation in Science and Clinic, <sup>4</sup>Department of Faculty Therapy, <sup>5</sup> Department of Propeaedeutics in internal diseases, NCJSC "Medical University of Semey", Semey City, Republic of Kazakhstan;

**Introduction:** Insulin resistance, dyslipidemia, abdominal obesity and arterial hypertension are risk factors, the combination of which is called metabolic syndrome, which increase the risk of developing cardiovascular disease and complications. The reason for the relationship of these risk factors is being studied and the role of gene polymorphisms in this plays not the last role.

**The aim:** A review of the literature on the molecular genetic basis for the development of insulin resistance in metabolic syndrome and arterial hypertension.

**Materials and methods:** Literature search was conducted in the databases PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Scopus (<https://www.scopus.com/>), Ebscohost (<https://search.ebscohost.com/>), Medline (<https://www.nlm.nih.gov/>), The Cocrane Library (<http://www.cochranelibrary.com/>), SpringerLink (<https://link.springer.com/>), Web of Knowledge (Thomson Reuters) (<https://login.webofknowledge.com/>), Paragraph Medicine ([https://prg.kz/medicine\\_info](https://prg.kz/medicine_info)), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>). The depth of the search was from 1998 to 2019. The inclusion criteria were: reports on randomized and cohort studies conducted on large populations; Meta-analyzes and systematic reviews; Articles in English, Russian. Criteria for exclusion were: articles describing single cases and a series of cases; Articles published earlier in 1998; Materials that do not have an evidence base, summaries of reports, abstracts and newspaper articles. Out of 98 literary sources, 56 english articles were selected as analytical material for this article.

**Results:** A review of the sources showed that even the presence of any polymorphism of a gene may not give a phenotypic trait, here gene-gene interactions may play a role that can influence the phenotypic manifestation of these genes.

**Conclusions:** A detailed and accurate study of this interesting and important hypothesis should be useful for determining the etiology of common complex diseases and may have a potential impact on the study of genes responsible for complex human diseases.

**Key words:** *insulin resistance, metabolic syndrome, hypertension, polymorphisms of genes, renin-angiotensin-aldosterone system, cardiovascular diseases*

Түйіндеме

## ИНСУЛИНРЕЗИСТЕНТТІЛІК ПЕН МАЙ АЛМАСУЫНЫҢ ЖӘНЕ РЕНИН – АНГИОТЕНЗИН – АЛЬДОСТЕРОН ЖҮЙЕСІНІҢ ГЕНДЕР ПОЛИМОРФИЗМДЕРІНІҢ ӨЗАРА БАЙЛАНЫСЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

**Айжан Т. Шаханова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>

**Нурлан Е. Аукенов**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3163-2997>

**Алма У. Нуртазина**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9737-4003>

**Тунгышхан Е. Шаханов**<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8698-7541>

**Дана к. Кожаметова**<sup>5</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8367-1461>

<sup>1</sup> Ішкі аурулар пропедевтика кафедрасы, КеАҚ «Семей медициналық университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> ҚР ДМ Ғылым мен адами ресурстар департаментінің ғылым мен жаңа технологиялар басқармасы, Нұр-Сұлтан қ., Республика Қазақстан;

<sup>3</sup> Ғылым мен клиникадағы инновация департаменті, <sup>4</sup> Факультеттік терапия кафедрасы, <sup>5</sup> Ішкі аурулар пропедевтика кафедрасы, КеАҚ «Семей медициналық университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы;

**Кіріспе:** Жиынтығы метаболизмдік синдром деп аталатын, жүрек-қан тамыр ауруларының және асқынуларының даму қаупін жоғарлататын қауіп факторларына инсулинрезистенттілік, дислипидемия, құрсақтық семіздік және артериялық гипертензия жатады. Осы қауіп факторларының өзара қарым-қатынас себептері зерттелуде және осы өзара қарым-қатынаста гендер полиморфизмдерінің рөлі соңғы орында емес.

**Мақсаты:** Метаболизмдік синдром мен артериялық гипертензия кезінде инсулинрезистенттілік дамуының молекулярлы – генетикалық негіздері бойынша әдебиеттерді іздестіру.

**Мәліметтер мен әдістері:** Әдебиеттерді іздестіру PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Scopus (<https://www.scopus.com/>), Ebscohost (<https://search.ebscohost.com/>), Medline (<https://www.nlm.nih.gov/>), The Cocrane Library (<http://www.cochranelibrary.com/>), SpringerLink (<https://link.springer.com/>), Web of Knowledge (Thomson Reuters) (<https://login.webofknowledge.com/>), Параграф Медицина ([https://prg.kz/medicine\\_info](https://prg.kz/medicine_info)), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>) базаларында жүргізілді. Іздестіру тереңдігі 1998 мен 2019 жылдар аралығында жүргізілді. Әдебиетті қосу критерийлері: үлкен популяцияларда жүргізілген, рандомизирленген мен когортты зерттеулер туралы есептер; ағылшын, орыс тілдеріндегі мақалалар. Қосымша осы тақырыптағы мақалалардың жүйелі шолулар мен мета – анализдері кіргізілді. Әдебиетті кіргізу критерийлеріне жатты: жеке оқиға мен оқиғалар сериясын сипаттаған мақалалар, 1998 жылдан бұрын шыққан мақалалар, дәлелі базасы жоқ

материалдар, баяндамалардың резюмелері, тезистер және газет мақалалары. 98 әдебиеттік қайнардан ағылшын тіліндегі 56 мақала осы мақаланың анализдік материалы ретінде алынды.

**Нәтижелері:** Мақалаларды шолу барысы кез-келген ген полиморфизмінің болуы фенотиптік белгі бермеуі мүмкін, бұл жерде осы гендердің фенотиптік көріністеріне әсер ете алатын ген – ген өзара қарым-қатынасы маңызды.

**Қорытынды:** осы қызықты да, маңызды гипотезаны мұқият және нақты зерттеу кең тараған күрделі аурулардың себептерін анықтауда пайдалы болуы мүмкін және адамның күрделі ауруларына жауапты гендерді зерттеуде күшті әсер көрсетуі мүмкін.

**Түйінді сөздер:** *инсулинрезистенттілік, метаболизмдік синдром, артериялық гипертензиясы, гендер полиморфизмдері, ренин – ангиотензин – альдостерон жүйесі, жүрек – қан тамыр аурулары.*

### Библиографическая ссылка:

Шаханова А.Т., Ауkenov Н.Е., Нуртазина А.У., Шаханов Т.Е., Кожахметова Д.К. Взаимосвязь инсулинорезистентности и полиморфизмов генов липидного обмена и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Обзор литературы // Наука и здравоохранение. 2019. 4 (Т.21). С. 50-59.

Shakhanova A.T., Aukenov N.E., Nurtazina A.U., Shakhanov T.E., Kozhakhmetova D.K. Interrelation of insulin resistance and polymorphisms of genes in lipid metabolism genes and renin-angiotensin-aldosterone system. Literature review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 4, pp. 50-59.

Шаханова А.Т., Ауkenov Н.Е., Нуртазина А.У., Шаханов Т.Е., Кожахметова Д.К. Инсулинрезистенттілік пен май алмасуының және ренин – ангиотензин – альдостерон жүйесінің гендер полиморфизмдерінің өзара байланысы. Әдебиетке шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 4 (Т.21). Б. 50-59.

### Введение

Инсулинорезистентность, дислипидемия, абдоминальное ожирение и артериальная гипертензия являются факторами риска, совокупность которых называется метаболическим синдромом. Наличие метаболического синдрома повышает риск как развития сердечно-сосудистых заболеваний, так и фатальных осложнений у пациентов с имеющимися болезнями системы кровообращения. Взаимосвязи перечисленных факторов риска имеют высокую актуальность, и роль полиморфизма генов в этой взаимосвязи играет не последнюю роль.

Как правило, избыток жира в организме чаще связывается с метаболическими нарушениями, чем с высоким уровнем мышечной массы. Жировая ткань в настоящее время рассматривается как ключевой орган, определяющий судьбу избыточных пищевых липидов, который может определить, будет ли поддерживаться гомеостаз организма (метаболически здоровое ожирение) или возникнет состояние воспаления или резистентности к инсулину с вредными последствиями сердечно-сосудистых заболеваний. Ожирение, особенно висцеральное ожирение, также вызывает различные структурные адаптации, изменения в структуре и функциях сердечно-сосудистой системы. Жировая ткань теперь может рассматриваться как эндокринный орган, организующий важные взаимодействия с жизненно важными органами и тканями, такими как мозг, печень, скелетные мышцы, сердце и кровеносные сосуды. Таким образом, для определения общего риска для здоровья пациента и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при избыточном весе и ожирении качество и функция жировой ткани столь же важны, как и её количество [3].

Rankinen T. с соавторами (2015) в своих исследованиях провел кластеризацию факторов риска ожирения, ИБС и ССЗ. Было показано, что существует генетический плейотропизм между характером жировых

отложений и распространенностью факторов риска ССЗ, т.е., один ген влияет на несколько фенотипических признаков [44]. Авторы предполагают, что для углубленного изучения риска ССЗ нужна кластеризация факторов с точки зрения оценки вариантов ДНК, генов, путей и мишеней их действий, и считают, что такие исследования, возможно, могли бы использовать основанные на GWA (Genome-Wide Association) данные для установления эффекта взаимодействия между геном и окружающей средой с помощью плейотропных локусов ССЗ.

**Цель:** Обзор литературы, посвященной молекулярно-генетическим основам развития инсулинорезистентности при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии.

**Материалы и методы:** Поиск источников проводился в базах PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Scopus (<https://www.scopus.com/>), Ebscohost (<https://search.ebscohost.com/>), Medline (<http://www.nlm.nih.gov/>), The Cochrane Library (<http://www.cochranelibrary.com/>), SpringerLink (<https://link.springer.com/>), Web of Knowledge (Thomson Reuters) (<https://login.webofknowledge.com/>), Парграф Медицина ([https://prg.kz/medicine\\_info](https://prg.kz/medicine_info)), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>). Глубина поиска составила 20 лет: с 1998 по 2019 годы.

**Критерии включения:** отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; мета-анализы и систематические обзоры; статьи на английском, русском языках.

**Критерии исключения:** статьи, описывающие единичные случаи и серии случаев; материалы, опубликованные ранее 1998 года, материалы, не имеющие доказательной базы, резюме докладов, тезисы и газетные статьи.

Из 98 литературных источников 56 англоязычных статей были отобраны в качестве аналитического материала для данной статьи.

### Результаты

Резистентность к инсулину – одно из основных метаболических нарушений при ожирении, она является ключевым фактором в этиологии целого ряда заболеваний, в первую очередь - сахарного диабета 2-го типа [47]. При ожирении вследствие хронического воспаления жировой ткани происходит сдвиг на гомеостатическом уровне, приводящий к ИР и нарушенному гомеостазу глюкозы.

Связывание инсулина с его рецептором в печени, скелетных мышцах и жировой ткани обычно приводит к активации каскада внутриклеточных сигнальных путей, которые приводят к тканеспецифическим ответам. В печени инсулин ингибирует выработку глюкозы, способствует усвоению глюкозы скелетными мышцами и подавляет липолиз в жировой ткани. Следовательно, ИР приводит к нарушениям, где инсулин подавляет производство глюкозы в печени, удаляет глюкозу в скелетных мышцах и ингибирует липолиз, что приводит к относительной гипергликемии и повышению уровня свободных жирных кислот в плазме [35].

Долгое время ИР тканей компенсируется гиперсекрецией инсулина, которая поддерживает нормогликемию. Но со временем гиперсекреции инсулина становится недостаточно, что приводит к предиабету, а позже и к сахарному диабету 2 типа [50].

Абдоминальное ожирение, вызывая избыточную продукцию воспалительных веществ, адипокинов, гормональных медиаторов, нарушает внутриклеточную передачу сигналов инсулина, тем самым приводя к нарушениям обмена веществ, таким как гипергликемия, дислипидемия и АГ [34]. *Muñoz* (2013) изучая влияние ожирения на молекулярные и биохимические реакции, которые запускают ИР, отмечает связь между ИР и некоторыми генами-кандидатами [34]. ИР часто сочетается с дислипидемией и гипертензией, так как инсулин играет значимую роль в процессе регулирования кровяного давления, действуя как сосудорасширяющее средство за счет высвобождения оксида азота из эндотелия сосудов, усиления канальцевой реабсорбции натрия, эндотелиального действия системы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). При ожирении же в ответ на гиперинсулинемию увеличивается симпатическая активация, и, как следствие, повышается активность ренин-ангиотензиновой системы (РААС), которая приводит к повышению артериального давления (АД) [34].

*Panizzon* (2015) в своем исследовании показал, что ожирение, ИР, нарушения липидного обмена и регуляция АД обусловлены наследственностью [39]. При этом он утверждает, что ИР и дислипидемия включают в себя подтвержденный генетический фактор по сравнению с АГ. Ожирение, по мнению *Panizzon* (2015) обусловлено как генетически, так и средовыми факторами.

### Ген, кодирующий липопротеинлипазу (LPL)

Ген *LPL* кодирует липопротеинлипазу, которая гидролизует триглицериды в циркулирующем холестерине липопротеинов очень низкой плотности и хиломикронах, обеспечивая свободные жирные кислоты и моноацилглицерин для утилизации окружающими

тканями-мишенями, особенно скелетной мускулатурой, сердечной мышцей и жировой тканью.

Известно, что ИР связана с повышенным синтезом и сниженной абсорбцией холестерина, что приводит к дислипидемии. Ключевым ферментом в метаболизме липидов человека является липопротеинлипаза, которая регулирует обмен липопротеинов, богатых триглицеридами (хиломикроны и ЛПОНП), путем гидролиза их ядер в свободные жиры и моноацилглицерины. Варианты липопротеинлипазы являются важными детерминантами концентрации триглицеридов и ЛПВП, а высокий уровень триглицеридов в сочетании с низким уровнем ЛПВП приводят к склонности к развитию гипертензии, непереносимости глюкозы и абдоминальному ожирению, которые формируют МС [4].

*Malczewska-Malec* (2004), анализируя взаимосвязь факторов риска, связанных с избыточным весом/ожирением, ИР, липидной толерантностью, гипертензией, эндотелиальной функцией и полиморфизмом генов, пришел к выводу, что ген *LPL* имеет значимую связь с развитием избыточного веса у мужчин и инсулинорезистентности у женщин [26]. В результатах *Liu A.* (2004) показано, что при наличии полиморфизма X447 гена *LPL* наблюдается высокая концентрация триглицеридов и/или низкая концентрация ЛПВП, что связано с высоким систолическим АД и пульсовым давлением у пациентов с АГ [24]. Автор полагает, что дислипидемия может модифицировать полиморфизм гена *LPL* на уровне АД. Оценивая связь полиморфизма S447X и полиморфизма Hind III гена *LPL* с дислипидемией при МС у пациентов с АГ, *Liu A.* (2005) обнаружил достоверную связь между ними [25]. Он утверждает, что гаплотип *LPL H-X* является одним из защитных факторов дислипидемии при МС у пациентов с АГ. Этот гаплотип в значительной степени связан с низким уровнем триглицеридов и высоким уровнем ЛПВП.

*Chen P.* (2007) при изучении роли генов в развитии АГ обнаружил, что полиморфизмы гена *LPL* не только способствуют развитию АГ, но и также влияют на повышение уровня триглицеридов [8]. Функциональное исследование экспрессии *LPL* показало тенденцию низкой экспрессии *LPL* у пациентов с полиморфизмами гена *LPL* после приема жирной пищи, хотя данные не были статистически значимыми из-за небольшого размера выборки. *Jørgensen* в своем исследовании (2010) не обнаружил взаимосвязи между гиперинсулинемией и риском развития ИБС при разных полиморфизмах гена *LPL* [17].

*Kraja и его соавторы* (2011) в своем метаанализе показали, что определенные полиморфизмы гена *LPL* были значительно связаны с *MetS*, а также с бинарными признаками *HDL-C-BP*, *TG-BP*, *TG-GLUC*, *TG-HDL-C* и *WC-HDL-C* [20].

*Yoon Shin Cho* (2008) изучал роль полиморфизмов гена *LPL* в патогенезе СД 2 типа у корейцев, и пришел к выводу, что полиморфизм гена *LPL*, контролирующего уровень липидов в крови, может быть одним из важных генетических факторов в патогенезе заболевания в корейской популяции. Авторы также не исключают влияния факторов окружающей среды, таких как

ожирение, гипертензия, дислипидемия, уровень глюкозы и инсулина в крови, являющихся критическими в риске развития СД 2 типа [9].

Гипертриглицеридемия, один из широко распространенных симптомов дефицита и дисфункции липопротеинлипазы, может быть фактором риска развития дислипидемии, СД 2 типа, АГ, ИБС и болезни Альцгеймера. В своем обзоре Xie C. (2010) рассматривал молекулярную структуру, экспрессию и функции гена *LPL* на предмет связи с дислипидемией, СД 2 типа, АГ, ИБС и болезнью Альцгеймера [52]. Недостаточный синтез или дисфункция липопротеинлипазы снижает гидролиз хиломикрон и ЛПОНП, препятствует потреблению липидов и приводит к накоплению ЛП в плазме. Вызванная геном *LPL* дислипидемия и дисфункция антиоксидантного стресса может быть промежуточным процессом при развитии этих заболеваний. Xingbo Mo (2013), проверяя ассоциации полиморфизма в гене *LPL* с сывороточными концентрациями липидов и уровнями экспрессии генов в китайской популяции, обнаружил, что полиморфизм гена был значительно связан с триглицеридами и с ЛПВП только у курильщиков [31]. Carty C.L. (2014) в своем метаанализе выделили новый специфичный вариант *rs12721054/APOC1* и *rs10096633/LPL*, который был связан с тремя и более компонентами МС у афроамериканцев [7]. По его данным, варианты гена *LPL* были связаны с высокими шансами развития гипертриглицеридемии, повышенного уровня ЛПВП и глюкозы.

Muñoz A.M. (2012) провел анализ взаимосвязи полиморфизмов *HindIII* и *S447X* в гене *LPL* с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в мексиканских семьях и обнаружили, что аллель *T/T* полиморфизма *HindIII* был связан с диастолическим артериальным давлением, тогда как аллель *C/C* полиморфизма *S447X* был связан с систолическим артериальным давлением, с диастолическим артериальным давлением, СД 2 типа и с высоким уровнем общего холестерина. Эти данные свидетельствуют о том, что полиморфизмы *HindIII* и *S447X* гена *LPL* могут увеличить риск развития гипертензии и СД 2 типа в мексиканских семьях [32]. Во время исследования Xing H. (2015), в котором изучалась взаимосвязь полиморфизма гена *LPL* и мозгового кровоизлияния в китайской популяции, авторы пришли к выводу, что аллель *G* является защитным фактором от церебрального кровоизлияния [53]. В перекрестном исследовании Vishram J. (2016) обнаружил влияние двух полиморфизмов гена *LPL* на такие признаки МС, как высокий уровень триглицеридов/низкий уровень ЛПВП, но не был связан с окружностью талии, гипертензией и непереносимостью глюкозы [51]. Fischer S. (2017) в своем исследовании изучал вклад полиморфизмов генов в тяжесть течения и развитие осложнений у пациентов с МС и ИБС, перенесших ОКС. Автор утверждает, что *DD* аллель гена *LPL* был связан с тяжелым течением ИБС и с частыми коронарными поражениями типа ОКС [12].

Таким образом, полиморфизмы гена *LPL* влияя на обмен триглицеридов, хиломикрон, ЛПВП, ЛПОНП, вызывают дислипидемию, которая, в свою очередь,

приводит к развитию вначале ИР, дисфункции сердечно-сосудистой системы и далее к ССЗ, СД 2 типа, МС.

### Гены РААС

Действия ангиотензиновых пептидов разнообразны и локально действуют на ткань РААС, присутствуя практически во всех тканях организма. Активная РААС имеет тесную связь с метаболическими заболеваниями (например, СД) и с его осложнениями. Гипергликемия, кортизолемиа, ожирение и гипертензия являются хорошо известными факторами риска метаболических заболеваний и все они стимулируют тканевую РААС [48]. Активная ткань РААС является основной причиной МС и СД 2 типа, а также является посредником большинства метаболических осложнений. Компоненты РААС вовлечены в комплекс развития ожирения через чувство сытости, расход энергии, а также рост и дифференциацию адипоцитов. Сочетание гиперхолестеринемии и гипертензии увеличивает риск ССЗ, а патогенез этих состояний в ряде случаев связан с РААС [6].

Как известно, гипертензия вызывается ангиотензином II через вазоконстрикцию и задержку натрия. Гипертензия, однако, также активирует ткани РААС посредством механического растяжения. A. Johnston (2010) в своем исследовании показал, что *in vitro* и *in vivo* цельная скелетная мышца, первичные миоциты и C2C12-производные миоциты и миотрубки дифференциально экспрессируют продукты РААС, включая ангиотензиноген, АПФ, ангиотензин II.

При изучении роли полиморфизмов генов РААС *AGT (M235T)*, *ACE (I/D)*, *AGTR1 (A1166C)* в качестве предикторов риска развития СД 2 типа и их совокупного взаимодействия на течение сахарного диабета Mehri S. (2010) выявил, что наличие носителей одного полиморфизма риска повышает шанс развития СД в 1,9 раз; у тех, у кого было два полиморфизма, шанс возрастал вчетверо; при наличии трех полиморфизмов этот риск становился в 26,2 раз выше чем у пациентов, которые не имели эти полиморфизмы генов РААС [28].

Обнаружено много исследований, где была описана связь между гипертензией и генами РААС. Учитывая, что гипертензия является фактором риска МС, Proscopciuc L. (2010) определял частоту полиморфизма *M235T* и *T174M* гена *AGT*, полиморфизма *I/D* гена *ACE* и полиморфизм *A1166C* гена *AGTR1* у пациентов с АГ с МС и оценивал взаимосвязь полиморфизмов центрального ожирения и дислипидемии [43]. По его результатам у пациентов с АГ, имеющих полиморфизм *TT235* риск развития МС повышается в 1,53 раза, у имеющих полиморфизм *MM174* в 1,78 раз, и у имеющих полиморфизм *DD* в 1,28 раз. Автор также оценил совокупное влияние полиморфизмов генов РААС, и обнаружил, что при наличии генотипов *TT235* и *MM174* в 8,15 раз повышается риск развития МС, при наличии *TT235* и *D/D* риск выше в 4,83 раза, и при генотипе *TT235* и *CC + AC* риск выше в 10,53 раза. Пациенты с АГ и МС при наличии генотипов *TT*, *D/D* или *CC* имели более высокий ИМТ по сравнению с пациентами с АГ без МС. Также у пациентов с АГ и МС при наличии генотипов *TT235*, *MM174*, *D/D* или *CC1166* были более высокие уровни триглицеридов, более низкие уровни

ЛПВП и большая окружность талии в сравнении с пациентами с АГ без МС. Исследование показало, что влияние полиморфизмов *T174M*, *I/D* и *A1166C* на развитие МС может зависеть от полиморфизма *M235T*. Среди пациентов с АГ и МС присутствие генотипов *TT235*, *MM174*, *DD* и *CC1166* может быть фактором риска центрального ожирения и дислипидемии.

*Kalupahana N.S.* (2012) описывает, что полиморфизмы генов РААС влияют на повышенную чувствительность к инсулину и защищают от ожирения, вызванного питанием с высоким содержанием жиров, и резистентности к инсулину [19]. При чрезмерной активности РААС при ожирении, возможно, что РААС является связующим звеном между ожирением и ИР.

Отдельное и/или совокупное влияние полиморфизмов генов РААС на разные биохимические процессы способствуют к развитию гипертензии, ожирению, ИР, дислипидемии, что в конце приводит к развитию МС.

#### Ген ангиотензиногена (AGT)

*Yasue S.* (2010) доказал, что полиморфизм гена *AGT* влияет на избыточную экспрессию ангиотензиногена в адипоцитах, что способствует увеличению веса [55]. Это исследование демонстрирует, что ангиотензиноген, производящийся из жировой ткани, существенно повышается у людей с ожирением, что может вносить значительный вклад в повышение уровня циркулирующего ангиотензиногена. Специфическая регуляция ангиотензиногена в жировой ткани позволяет по-новому взглянуть на клиническое значение РААС у человека с ожирением.

*Pollex R.* (2006) изучал распространенность МС и предполагаемые генетические предикторы у канадцев, и обнаружил, что полиморфизмы *T174M* и *M235T* гена *AGT* связаны с предрасположенностью к МС [42]. В исследовании *Mehri S.* (2010) было выявлено взаимодействие полиморфизмов генов РААС, таких как *AGT M235T*, *ACE I/D*, *AGTR1 A1166C* с СД 2 типа [28].

Влияние полиморфизма гена *AGT* требует дальнейшего изучения.

#### Ген рецептора ангиотензина II типа I (AGTR1)

Многие из непосредственных эффектов ангиотензина II (например, вазоконстрикция) реализуются через *AGTR1*. Стимуляция *AGTR1* также активирует мембраносвязанную *N* оксидазу, что приводит к повышенному образованию реактивных форм кислорода. Ряд авторов описывает, что почти во всех системах органов активация РААС связана с дегенерацией, ремоделированием и дисфункцией тканей, которые, вероятно, вторичны по отношению к образованию реактивных видов кислорода. Все это при хронической активации будет способствовать воспалению, атеросклерозу, тромбозу и фиброгенезу в сосудах [29, 56].

По мнению *Lastra-Lastra G.* роль РААС в развитии ИР и ССЗ, по-видимому, опосредована активацией 1 типа рецептора ангиотензина II и увеличением производства минералокортикоидов. И в экспериментальных, и в клинических исследованиях альдостерон вовлечен в развитие ИР, гипертензии, эндотелиальной дисфункции и фиброза сердечно-сосудистой ткани, ремоделирование, воспаление и окислительный стресс [21]. Существует множество

доказательств, связывающих альдостерон с дефектной внутриклеточной передачей сигналов инсулина, нарушенным гомеостазом глюкозы и системной резистентностью к инсулину не только в скелетных мышцах и печени, но и в сердечно-сосудистой ткани.

*Abdollahi M.* (2007) описал новый подход к количественной оценке транскрипционных гаплотипов гена *AGTR1* и изучил их связь с компонентами МС [1]. По его результатам, не было значительных различий в уровне мРНК для аллелей *rs5182: C>T*, но гаплотипы аллелей и мРНК, несущие *A1166C*, демонстрировали пониженную распространенность. Эффект был намного больше у гомозигот *CC*, чем у гетерозигот. Также было подтверждено, что промоторная область находится в отдельном блоке гаплотипа от 3'-области *AGTR1*, содержащей *rs5182: C>T* и *rs5186: A>C*. Ассоциации с признаками метаболического синдрома были наиболее сильными для 3'-блока в целом и для аллеля *C rs5186: A>C* конкретно. Все эффекты были гораздо более выраженными у гомозигот, возможно, отражая взаимное взаимодействие через петли обратной связи регуляции мРНК.

*Miyana K.* (2009) в своем исследовании обнаружил связь между полиморфизмом *A1166C* гена *AGTR1* и концентрацией адипонектина в плазме, описал корреляцию между потреблением жира и концентрациями адипонектина в плазме [30].

*Paolo Palatini* и соавторы (2009) при изучении влияния полиморфизма гена *AGTR1 (A1166C)* на частоту гипертензии и МС у молодых пациентов с АГ, обнаружили что этот полиморфизм является предиктором гипертензии и МС в европейской популяции [38]. Носители аллеля *C* имели повышенную вероятность развития стойкой гипертензии, а пациенты с генотипом *CC* имели на 60% повышенный риск по сравнению с пациентами с генотипом *AA*. Также носители аллеля *C* также имели повышенный риск МС, по крайней мере, частично объясняемый склонностью к увеличению веса, но возникновение гипертензии было связано не только с развитием МС. Авторы отмечают, что у пациентов с генотипом *CC* в начале исследования было обнаружено более высокое содержание глюкозы натощак, значительный подъем уровня триглицеридов, избыточный вес и другие клинические признаки ИР и МС. По своим результатам они дают представление о механизмах, связывающих ожирение, АГ и другие признаки МС, указывая на то, что полиморфизм гена *AGTR1* участвует в патогенезе этих клинических состояний. Предположительно, активация РААС в жировой ткани может являться связующим звеном между ожирением, АГ и МС [38]. Авторы предлагают рассматривать полиморфизм гена *AGTR1 (A1166C)* как возможный маркер тяжести и развития АГ.

*Xu Y. и соавторы* (2012) изучали связь между полиморфизмами генов РААС и дислипидемией у пациентов с СД 2 типа [54]. По их данным, полиморфизм гена *ACE (I/D)* был связан с СД 2 типа, тогда как полиморфизмы генов *AGTR1 (A1166C)* и *ACE2 (rs2285666)* играли меньшую роль в развитии СД 2 типа. *Pacholczyk M.* (2013), изучая ассоциации полиморфизмов гена АПФ *ACE (I / D)*, гена рецептора ангиотензина II типа I *AGTR1 (A1166C)* и



экстремального ожирения наряду с ожирением при СД 2 типа, а также их исследуя комбинированное воздействие генов у пациентов с экстремальным ожирением, обнаружил, что гомозиготность аллеля *II* у гена *ACE* может быть важным предиктором ожирения и СД 2 типа. Автор также установил, что взаимодействие между генами *ACE* и *AGTR1* может считаться предрасполагающим фактором для развития экстремального ожирения и ожирения при СД 2 типа [37], а наличие генотипа *II* у гена *ACE* вносит значительный вклад в ожирение у гомозигот аллеля *AA* гена *AGTR1* независимо от наличия СД 2 типа.

Полиморфизмы гена *AGTR1*, изменяя внутриклеточную передачу сигналов инсулина, могут привести к нарушению гомеостаза глюкозы, что, в свою очередь, приводит к ИР, а далее и к СД 2 типа.

#### Ген альдостерон-синтетазы (*CYP11B2*)

*CYP11B2* контролирует белок – альдостерон-синтазу, которая катализирует последнюю стадию синтеза альдостерона. При исследовании полиморфизма гена *CYP11B2* 344C/T с лиц *MC Russo P.* (2007) обнаружил, что аллель *C* увеличивает сердечно-сосудистый риск у мужчин по сравнению с женщинами в 1,5-2 раза [46].

По данным эпидемиологического исследования по синдрому резистентности к инсулину во Франции (2010) распространенность гипертензии была ниже у женщин с аллелем *C* полиморфизма -344 T>C гена *CYP11B2*, а риск развития гипертензии был ниже при аллеле *AA* полиморфизма 3097 G>A гена *CYP11B2* [5].

Также у мужчин наличие СД 2 типа было связано с обоими полиморфизмами: при аллеле *CC* у полиморфизма -344 T>C и при аллеле *AA* у полиморфизма 3097 G>A; а наличие *MC* было связано с полиморфизмом 3097 G>A при аллеле *AA*. По мнению авторов, полиморфизмы -344 T>C и 3097 G>A гена *CYP11B2* связаны с СД 2 типа, с гипертензией и с *MC* у европейцев.

Как известно, *PAAC* влияет на чувствительность к инсулину, то есть, увеличивает выделение глюкозы из печени за счет усиления гликогенолиза и уменьшения глюконеогенеза. В исследовании *Chin-Fu Hsiao* (2012) полиморфизмы АПФ и гена *CYP11B2* были связаны с ИР у пациентов с АГ [16]. Изучая взаимосвязь чувствительности к соли и ожирения *Lee M.* (2015) пришел к выводу, что высокое употребление натрия увеличивает риск развития ожирения у детей при определенном полиморфизме генов, среди которых был полиморфизм гена *CYP11B2* [22]. При наличии определенных вариантов полиморфизмов генов автор рекомендует детям с ожирением для снижения веса и профилактики последующих осложнений ожирения уменьшить потребление натрия.

Оценивая влияние полиморфизмов генов в *PAAC* на риск развития метаболического синдрома у чилийцев *S. Herrera* с соавторами (2016) пришли к выводу, что полиморфизмы генов *AGTR1*, *AGT*, *ACE* связаны с органическим метаболизмом, что влияет на антропометрические и биохимические характеристики изучаемой популяции и может быть предиктором кардиометаболических нарушений [15].

В то время *Ji L.-D.* и др. (2017) провели систематический поиск в каталоге GWAS и

идентифицировали все известные гены *PAAC* и соответствующие заболевания/признаки для выяснения, действительно ли генетические полиморфизмы *PAAC* связаны с гипертензией [18]. После обработки данных было обнаружено, что полиморфизмы в *REN*, *AGT*, *ACE2*, *CYP11B2*, *ATP6AP2* и *HSD11B2* не были связаны с каким-либо заболеванием или признаком. SNP в *ACE*, *AGTR1*, *AGTR2*, *MAS1*, *RENBP* и *NR3C2* были связаны с другими заболеваниями или признаками, но не показали прямой связи с гипертензией. Единственный SNP, связанный с признаком АД, систолическим АД, был *rs17367504*. Однако он расположен в интронной области *MTHFR* рядом со многими вероятными генами-кандидатами, включая *CLCN6*, *NPPA*, *NPPB* и *AGTRAP*. В своих выводах авторы отражают, что влияние полиморфизмов *PAAC* могло быть переоценено в течение «эры кандидатов в гены» и предлагают во времена «точной медицины» пресмотреть варианты возможного вклада *PAAC* в развитие гипертензии.

Изучалась также связь полиморфизма генов с *MC*, избыточным весом и ожирением, с влиянием перинатальных и социально-экономических факторов. *Muñoz A.M.* и соавторы (2017) отмечают, что результаты эпидемиологических исследований часто показывали различия по этническому признаку и значительные вариации в зависимости от социальных условий и условий окружающей среды [33]. В своем исследовании они оценивали связь полиморфизма 10 генов с *MC*, избыточным весом и склонностью к ожирению, также оценивали влияние, которое социально-экономические и перинатальные факторы могут оказать на эти ассоциации в группе молодых людей. Из 10 оцененных вариантов были обнаружены ассоциации с избыточным весом или его количественные изменения для четырех полиморфизмов: *AGT* и *IRS2* показали значительную связь с избыточной массой тела и с увеличением ИМТ, то время, как *UCP3* показал уменьшение окружности талии. Авторы обнаружили, что уровень образования родителей, семейный анамнез по ожирению, гипертензии, дислипидемии и небольшая продолжительность грудного вскармливания способствуют избыточному весу; однако никакого влияния этих социально-экономических и перинатальных факторов на ассоциации полиморфизмов генов, которые способствуют развитию риска избыточного веса и ожирению, обнаружено не было; в перспективе авторы предполагают изучить на большем размере выборки взаимодействие других факторов окружающей среды, таких как образ жизни и диета, в дополнение к большому количеству полиморфизмов в каждом гене. Это может помочь объяснить взаимосвязь между генотипом и фенотипом, что может иметь значение в клинике при разработке методов лечения или прогнозировании результатов.

Влияние полиморфизмов гена *AGT* на чувствительность к инсулину, на избыточный вес и ожирение требует дальнейшего изучения.

#### Ген β-2-адренергического рецептора (*ADRB2*)

Ген *ADRB2* кодирует β2-адренорецептор, который активируется адреналином и вызывает усиление гликогенолиза в мышцах, повышает секрецию инсулина, глюкагона, усиливает сокращение сердца, и, тем самым, влияет на липидный и углеводный обмен.

Rosmond R. и соавторы (2000) изучали влияние полиморфизмов гена *ADRB2* на сердечно-сосудистый риск у шведских мужчин, где полиморфизм *Arg16Gly* был значительно связан с преимущественно абдоминальным ожирением и повышенным систолическим АД, в то время как полиморфизм *Glu27Glu* был связан с повышенными уровнями лептина и триглицеридов, но не с другими измерениями, включая ожирение [45].

Gjesing A. (2007) в своем исследовании изучая полиморфизмы гена *ADRB2* на предмет связи с ожирением, АГ, СД 2 типа, не получил убедительных результатов [13]. Однако автор отмечает, что полиморфизмы гена *ADRB2* показали связь с систолическим АД и с МС, особенно у мужчин. В исследовании на корейских подростках Park H. (2008) выявил связь между полиморфизмами гена *ADRB2* с МС [40]. По его данным, этот полиморфизм ассоциировался с повышенной массой тела, тощаковым уровнем инсулина, индексом ИР и с высоким диастолическим АД.

Факторы окружающей среды (сидячий образ жизни, низкая физическая активность, неправильное питание), вкупе с сильным генетическим компонентом, играют важную роль в патогенезе СД 2 типа. Поэтому аспекты диеты, связанные с геномикой питания, могут играть заметную роль в развитии и профилактике ожирения и СД 2 типа. Steemburgo T. (2009) изучая несколько генов, отметили, что полиморфизм гена *ADRB2* влияет на липолиз и связан с ожирением [49].

В исследовании Pereira (2011) не был обнаружен синергический эффект между вариантами, расположенными в гене рецептора лептина (*LEPR*) и в гене *ADRB2* и риском развития избыточного веса/ожирения [41]. Тем не менее, автор утверждает, что модели, основанные на уменьшении размерности, подтвердили значительное взаимодействие исследуемых вариантов с ИМТ в качестве непрерывной переменной, а также с риском развития ожирения при ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> у мужчин. Все взаимодействия были обнаружены только у мужчин. Результаты исследований Pereira (2011) обеспечивают внешнюю валидацию для специфического мужского эффекта взаимодействия *ADRB2-LEPR* на риск избыточного веса/ожирения, но указывают, что величина эффекта, связанного с этими взаимодействиями, может быть меньше в изучаемой популяции. Автор предлагает сопоставить полиморфизм генов *ADRB2-LEPR* с физической активностью, образом жизни и питанием в разных популяциях.

При определении сильных генов-кандидатов, повышающих риск развития ожирения Lee S. (2011) обнаружил, что полиморфизм гена *ADRB2* в совокупности с курением и переядением сильно связан с ожирением, и шанс развития ожирения был в 11,7 раз выше у курящих по сравнению с некурящими [23].

Gok I. и соавторы (2014) определили распределение полиморфизмов *Arg16Gly* и *Gln27Glu* гена *ADRB2* у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне и не обнаружили никакой корреляции между полиморфизмом и синдромом обструктивного апноэ во сне. Однако распределение полиморфизмов *Arg16Gly*

по сравнению *Gln27Glu* больше способствовало ожирению у пациентов с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> [14].

Исследование Apalasy Y. (2015) обнаружило связь между полиморфизмом *Gln27Glu* гена *ADRB1* и развитием ожирения в малайзийской популяции [2]. Этот полиморфизм влиял на уровни ЛПВП и триглицеридов у мужского пола. El-Menyar (2016) обнаружил, что при монозиготным аллеле GG гена *ADRB1* у пациентов ОКС с тяжелым стенозом коронарной артерии случался чаще. Также у пациентов с СД 2 типа с аллелем GG гена *ADRB1* наблюдался повышенный риск значительного коронарного стеноза [11].

Ген *ADRB2* участвует во многих биохимических процессах, в связи с чем полиморфизмы а этом гене могут повлиять на липидный и углеводный обмен с последующим ростом риска развития ИР, СД 2 типа и ССЗ.

### Обсуждение

Даже наличие какого-либо полиморфизма гена может не дать фенотипический признак, здесь могут играть роль генно-генные взаимодействия, которые могут влиять на фенотипическое проявление этих генов. De (2015) использовал генотипические данные 5 когортных исследований и провёл фильтрацию по полиморфизму генов и их взаимодействию с ИМТ [10]. Для статистической обработки использовался QMDR (количественное многофакторное уменьшение размерности) - непараметрический метод без генетической модели, который обнаруживает нелинейные взаимодействия, связанные с количественным признаком. Использование таких методов, как QMDR в сочетании с традиционным статистическим анализом, может распутать эту сложную сеть путем выявления взаимодействий генов с генами, которые играют ключевые роли в этиологии ожирения. По его утверждению, гены, участвующие в взаимодействии, потенциально связанном с ожирением, многофункциональны и соединяют различные биологические процессы и пути. Полученные результаты QMDR-анализа генотипических данных выявили новые взаимодействия между генетическими вариантами, которые тесно связаны с ИМТ. Авторы рекомендуют в будущем проводить дополнительные исследования, которые помогут понять взаимодействие генов с окружающей средой для получения полной картины сложной генетической архитектуры ожирения.

Последние годы ученые изучают не только влияние полиморфизма генов на развитие какого-либо заболевания, но и относительное влияние питания и генетической предрасположенности на развития заболевания. Потенциальные взаимодействия между факторами окружающей среды, включая потребление пищи и другие факторы образа жизни, добавляют еще один уровень сложности, который, вероятно, критически важен в патогенезе и прогрессировании распространенных полигенных заболеваний, связанных с питанием. McGillicuddy F. (2012) рассматривалось влияние избыточного питания вместе с полиморфизмом генов на развитие атеросклероза, ожирения, ИР, сердечно-сосудистых осложнений [27]. Автор поднимает вопрос о необходимости более точной идентификации чувствительных к питательным веществам генотипов и разработке подходов

«персонализированного питания», при котором потребление питательных веществ управляется и/или оптимизируется на основе генетического профиля индивидуума для снижения риска заболеваний и/или повышения эффективности рекомендаций по питанию/рекомендации.

Поскольку фенотипическое перекрытие является хорошим предиктором функциональной связи, лежащей в основе генов восприимчивости или молекулярных механизмов, эти результаты показывают, что в популяции может существовать один ген, связанный с множеством заболеваний, и это явление следует рассматривать, как сеть взаимосвязанных заболеваний или совокупность признаков одной болезни, а не список отдельных болезней [36]. Детальное исследование этой интересной и важной гипотезы представляется полезным для выяснения этиологии распространенных социально значимых заболеваний и потенциально может оказать влияние на исследование генов ответственности за развитие этих заболеваний.

#### **Литература:**

1. *Abdollahi M.R. u др.* Quantitated transcript haplotypes (QTH) of AGTR1, reduced abundance of mRNA haplotypes containing 1166C (rs5186:A>C), and relevance to metabolic syndrome traits // *Hum. Mutat.* 2007. Т. 28. № 4. С. 365–373.
2. *Apalatomy Y.D. u др.* Gender-dependent association of a  $\beta$ 2-adrenergic gene variant with obesity parameters in Malaysian Malays // *Asia-Pacific J. Public Heal.* 2015. Т. 27. № 2. С. NP154–NP165.
3. *Bastien M. u др.* Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity to Cardiovascular Disease // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2014. Т. 56. № 4. С. 369–381.
4. *Beisiegel U.* Lipoprotein metabolism // *Eur. Heart J.* 1998. Т. 19. № Abstract\_Supplement. С. 1–688.
5. *Bellili N.M. u др.* Associations of the 344 T>C and the 3097 G>A polymorphisms of CYP11B2 gene with hypertension, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in a French population // *Am. J. Hypertens.* 2010. Т. 23. № 6. С. 660–667.
6. *Borghi C., Urso R., Cicero A.F.* Renin–angiotensin system at the crossroad of hypertension and hypercholesterolemia // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017. Т. 27. № 2. С. 115–120.
7. *Carty C.L. u др.* Analysis of Metabolic Syndrome Components in >15 000 African Americans Identifies Pleiotropic Variants Results from the Population Architecture Using Genomics and Epidemiology Study // *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2014. Т. 7 С. 505–513.
8. *Chen P. u др.* Lipoprotein lipase variants associated with an endophenotype of hypertension: hypertension combined with elevated triglycerides // *Hum. Mutat.* 2009. Т. 30. № 1. С. 49–55.
9. *Cho Y.S. u др.* Association of lipoprotein lipase (LPL) single nucleotide polymorphisms with type 2 diabetes mellitus // *Exp. Mol. Med.* 2008. Т. 40. № 5. С. 523.
10. *De R. u др.* Identifying gene-gene interactions that are highly associated with Body Mass Index using Quantitative Multifactor Dimensionality Reduction (QMDR) // *BioData Min.* 2015. Т. 8. № 1.
11. *El-Menyar A. u др.* Association of  $\beta$ -Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms with Acute Coronary Syndrome and Cardiovascular Risk Factors in an Arab Population // *Angiology.* 2016. Т. 67. № 8.
12. *Fischer S.C.P.M. u др.* Association of Multiple Genetic Variants with the Extension and Severity of Coronary Artery Disease // *Arq. Bras. Cardiol.* 2017.
13. *Gjesing A.P. u др.* Studies of the associations between functional  $\beta$ 2- adrenergic receptor variants and obesity, hypertension and type 2 diabetes in 7,808 white subjects // *Diabetologia.* 2007. Т. 50. № 3. С. 563–568.
14. *Gok I. u др.* Roles of beta2-adrenergic receptor gene polymorphisms in a Turkish population with obstructive sleep apnea syndrome or obesity. // *Genet. Mol. Res.* 2014. Т. 13. № 4. С. 8511–8518.
15. *Herrera C.L. u др.* Association of polymorphisms within the Renin-Angiotensin System with metabolic syndrome in a cohort of Chilean subjects // *Arch Endocrinol Metab.* 2016. Т. 60. № 3. С. 190–8.
16. *Hsiao C.F. u др.* The effects of the renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms on insulin resistance in hypertensive families // *JRAAS - J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2012. Т. 13. № 4. С. 446–454.
17. *Jeppesen J. u др.* Relationship between common lipoprotein lipase gene sequence variants, hyperinsulinemia, and risk of ischemic heart disease: A population-based study. // *Atherosclerosis.* 2010. Т. 211. № 2. С. 506–511.
18. *Ji L.D. u др.* Are genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system associated with essential hypertension? Evidence from genome-wide association studies // *J. Hum. Hypertens.* 2017. Т. 31. № 11. С. 695–698.
19. *Kalupahana N.S., Moustaid-Moussa N.* The renin-angiotensin system: A link between obesity, inflammation and insulin resistance // *Obes. Rev.* 2012. Т. 13. № 2. С. 136–149.
20. *Kraja A.T. u др.* A bivariate genome-wide approach to metabolic syndrome: STAMPEED Consortium // *Diabetes.* 2011. Т. 60. № 4. С. 1329–1339.
21. *Lastra-Lastra G. u др.* Role of aldosterone and angiotensin II in insulin resistance: an update // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2009. Т. 71. № 1. С. 1–6.
22. *Lee M. u др.* Gender-based differences on the association between salt-sensitive genes and obesity in Korean children aged between 8 and 9 years // *PLoS One.* 2015. Т. 10. № 3. С. 1–13.
23. *Lee S. u др.* Interactive effects of main genotype, caloric intakes, and smoking status on risk of obesity // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2011. Т. 20. № 4. С. 563–571.
24. *Liu A. u др.* The S447X polymorphism of the lipoprotein lipase gene is associated with lipoprotein lipid and blood pressure levels in Chinese patients with essential hypertension // *J. Hypertens.* 2004. Т. 22. № 8. С. 1503–1509.
25. *Liu A.P. u др.* The association of S447X and Hind III polymorphism in the lipoprotein lipase gene with dyslipidemia of the metabolic syndrome in patients with essential hypertension // *Chinese J. Med. Genet.* 2005. Т. 22. № 2. С. 151–157.
26. *Malczewska-Malec M. u др.* Analysis of candidate genes in Polish families with obesity // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2004. Т. 42. № 5. С. 487–493.

27. *Mcgillicuddy F.C., Roche H.M.* Nutritional status, genetic susceptibility, and insulin resistance-important precedents to atherosclerosis // *Mol. Nutr. Food Res.* 2012. T. 56. № 7. С. 1173–1184.
28. *Mehri S. u др.* Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes with diabetes type 2 in a Tunisian population // *Life Sci.* 2010. T. 87. № 1–2. С. 49–54.
29. *Mehta P.K., Griendling K.K.* Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system // *Am. J. Physiol. Physiol.* 2007. T. 292. № 1. С. C82–C97.
30. *Miyana K. u др.* C allele of angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism affects plasma adiponectin concentrations in healthy young Japanese women // *Hypertens. Res.* 2009. T. 32. № 10. С. 901–905.
31. *Mo X. u др.* Association of lipoprotein lipase polymorphism rs2197089 with serum lipid concentrations and LPL gene expression // *J. Hum. Genet.* 2013. T. 58. № 3. С. 160–164.
32. *Muñoz-Barríos S. u др.* Association of the hindIII and S447X polymorphisms in LPL gene with hypertension and type 2 diabetes in Mexican families // *Dis. Markers.* 2012. T. 33. № 6. С. 313–320.
33. *Muñoz A.M. u др.* Examining for an association between candidate gene polymorphisms in the metabolic syndrome components on excess weight and adiposity measures in youth: A cross-sectional study // *Genes Nutr.* 2017. T. 12. № 1. С. 1–11.
34. *Muñoz A.M., Bedoya G., Velásquez C.* An approach to the etiology of metabolic syndrome // *Colomb. Med.* 2013. T. 44. № 1. С. 57–63.
35. *Olefsky J.M., Glass C.K.* Macrophages, Inflammation, and Insulin Resistance // *Annu. Rev. Physiol.* 2010. T. 72. № 1. С. 219–246.
36. *Oti M., Huynen M.A., Brunner H.G.* Phenome connections // *Trends Genet.* 2008. T. 24. № 3. С. 103–106.
37. *Pacholczyk M. u др.* Association of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type I receptor gene polymorphisms with extreme obesity in Polish individuals. // *DNA Cell Biol.* 2013. T. 32. № 8. С. 435–442.
38. *Palatini P. u др.* Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predicts development of hypertension and metabolic syndrome // *Am. J. Hypertens.* 2009. T. 22. № 2. С. 208–214.
39. *Panizzon M.S. u др.* A new look at the genetic and environmental coherence of metabolic syndrome components. // *Obesity (Silver Spring).* 2015. T. 23. № 12. С. 2499–507.
40. *Park H.S., Shin E.S., Lee J.E.* Genotypes and haplotypes of beta2-adrenergic receptor and parameters of the metabolic syndrome in Korean adolescents. // *Metabolism.* 2008. T. 57. № 8. С. 1064–70.
41. *Pereira T.V., Mingroni-Netto R.C., Yamada Y.* ADRB2 and LEPR gene polymorphisms: Synergistic effects on the risk of obesity in Japanese // *Obesity.* 2011. T. 19. № 7. С. 1523–1527.
42. *Pollex R.L. u др.* Metabolic syndrome in aboriginal Canadians: Prevalence and genetic associations // *Atherosclerosis.* 2006. T. 184. № 1. С. 121–129.
43. *Procopciuc L.M. u др.* Renin angiotensin system polymorphisms in patients with metabolic syndrome (MetS). // *Eur. J. Intern. Med.* 2010. T. 21. № 5. С. 414–418.
44. *Rankinen T. u др.* Are There Genetic Paths Common to Obesity, Cardiovascular Disease Outcomes, and Cardiovascular Risk Factors? // *Circ. Res.* 2015. T. 116. № 5. С. 909–922.
45. *Rosmond R. u др.* Polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene (ADRB2) in relation to cardiovascular risk factors in men. // *J. Intern. Med.* 2000.
46. *Russo P. u др.* -344C/T Variant in the Promoter of the Aldosterone Synthase Gene (CYP11B2) Is Associated With Metabolic Syndrome in Men // *Am. J. Hypertens.* 2007. T. 20. № 2. С. 218–222.
47. *Schenk S., Saberi M., Olefsky J.M.* Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation // *J. Clin. Invest.* 2008. T. 118. № 9. С. 2992–3002.
48. *Skov J. u др.* Tissue renin-angiotensin systems: A unifying hypothesis of metabolic disease // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2014. T. 5. № FEB. С. 1–7.
49. *Steemburgo T., Azevedo M.J. d., Martínez J.A.* Interação entre gene e nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2009. T. 53. № 2. С. 497–508.
50. *Stumvoll M., Goldstein B.J., Haeflén T.W. van.* Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy // *Lancet.* 2005. T. 365. № 9467. С. 1333–1346.
51. *Vishram J.K.K. u др.* Relationship Between Two Common Lipoprotein Lipase Variants and the Metabolic Syndrome and Its Individual Components // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2016. T. 14. № 9. С. 442–448.
52. *Xie C. u др.* The common biological basis for common complex diseases: Evidence from lipoprotein lipase gene // *Eur. J. Hum. Genet.* 2010. T. 18. № 1. С. 3–7.
53. *Xing H.X. u др.* Relationship between lipoprotein lipase gene polymorphism and hemorrhagic stroke in a Chinese population // *Int J Clin Exp Med.* 2015. T. 8. № 8. С. 13592–13597.
54. *Xu Y. u др.* Association of angiotensin I converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensin I converting enzyme 2 gene polymorphisms with the dyslipidemia in Type 2 diabetic patients of Chinese Han origin // *Doi.Org.* 2012. T. 35. № 4. С. 378–83.
55. *Yasue S. u др.* Adipose tissue-specific regulation of angiotensinogen in obese humans and mice: Impact of nutritional status and adipocyte hypertrophy // *Am. J. Hypertens.* 2010. T. 23. № 4. С. 425–431.
56. *Zhang G. u др.* Role of mitochondria in angiotensin II-induced reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase activation // *Cardiovasc. Res.* 2007. T. 76. № 2. С. 204–212.

**Контактная информация:**

**Шаханова Айжан Тунгышхановна** - докторант 3 года по специальности «Медицина» НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

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

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

**Телефон:** 8-747-6858115

Получена: 27 марта 2019 / Принята: 03 июля 2019 / Опубликовано online: 30 августа 2019

УДК 614.253.5:616-084

## **МЕТОДЫ РАБОТЫ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР С ПАЦИЕНТАМИ, ИМЕЮЩИМИ ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА (КУРЕНИЕ, АЛКОГОЛЬ): ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**Александра В. Белятко<sup>1</sup>, Насихат К. Нургалиева<sup>1</sup>,  
Гульмира А. Дербисалина<sup>1</sup>, Шолпан К. Батарбекова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра общей врачебной практики №1, НАО «Медицинский Университет Астана»,  
г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Введение:** Первое место среди факторов, определяющих здоровье человека, принадлежит здоровому образу жизни. Влияние вредных привычек на здоровье очень велико – они разрушают организм вследствие заболеваний, которые неизбежно развиваются у человека, который курит или употребляет алкоголь. Для сохранения и укрепления здоровья, высокой работоспособности и долголетия медицинские работники должны пропагандировать отказ от вредных привычек, формировать здоровый образ жизни и усилить меры по профилактике заболеваний. В связи с тем, что в последние годы в Республике Казахстан проводится реформирование сестринского дела, значительно возрастает роль медсестры в современной системе здравоохранения. Сегодня, в развитых странах медицинская сестра представляет населению максимально полную информацию о различных аспектах здоровья, помогает людям в формировании ответственного отношения к своему здоровью, проводит работу с пациентами, имеющими вредные привычки, содействует развитию навыков ЗОЖ. В Казахстане отсутствуют сестринские руководства по ведению пациентов с вредными привычками, следовательно, существует необходимость в их разработке.

**Цель:** проведение систематического поиска научной информации для изучения методов работы медицинских сестер с пациентами, имеющими поведенческие факторы риска (курение, употребление алкоголя) в зарубежных странах.

**Стратегия поиска:** был проведен анализ 53 англо- и русскоязычных публикаций из баз данных CochraneLibrary, PubMed, в электронных научных библиотеках, в национальном научном портале Республики Казахстан (наука.kz) за последние 18 лет, с апреля 2001 года по январь 2019 года. Критерии включения: публикации, в которых содержится информация о проблемах, связанных с курением и употреблением алкоголя, и методах работы медсестер с этими поведенческими факторами риска. Для поиска были использованы следующие поисковые запросы: «курение, алкоголь», «роль медсестры в пропаганде здорового образа жизни», «медсестра, вредные привычки», «сестринский уход, курение», «сестринский уход, алкоголь» «сестринские руководства, курение, алкоголь». Критерии исключения: публикации, которым более 20 лет, тезисы, абстракты, статьи со слабой доказательной базой.

**Выводы:** в настоящее время технологии сестринского ухода на ранних этапах формирования хронических заболеваний только начинают формироваться. Доказательством этому служит отсутствие сестринских руководств по ведению пациентов с поведенческими факторами риска. С целью предупреждения и снижения уровня заболеваемости среди населения, медицинская сестра должна активно проводить санитарно – просветительскую работу с населением, применяя индивидуальные и групповые беседы, лекции, памятки, брошюры, плакаты, мотивационное интервью, групповые игры, обучение, управление гневом, йогу, контроль веса, медитацию, обучение самоуверенности, ролевые игры. Образовательные программы должны предоставлять пациенту информацию о его заболевании, в том числе о причинах их появления, влиянии факторов риска, вредных привычек на их проявление.

**Ключевые слова:** курение, алкоголь, медсестра, сестринские руководства.

### **Abstract**

## **WORKING METHODS OF MEDICAL SISTERS WITH PATIENTS WITH BEHAVIORAL RISK FACTORS (SMOKING, ALCOHOL): LITERATURE REVIEW**

**Aleksandra V. Beljatko<sup>1</sup>, Nasihat K. Nurgalieva<sup>1</sup>,  
Gul'mira A. Derbisalina<sup>1</sup>, Sholpan K. Batarbekova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Department of General Practice №1, Astana medical university  
Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** The first place among the factors that determine human health belongs to a healthy lifestyle. The impact of harmful effects of bad habits on health is very large - they destroy the body with the help of diseases that inevitably appear in a person who smokes or drinks alcohol. To promote health, high performance and longevity, health workers should promote the rejection of bad habits, form a healthy lifestyle and strengthen measures to prevent diseases. Due to the fact that in recent years there have been trends in the development of nursing care, the role of nurses in the modern health care system has significantly increased. Today, in developed countries, the nurse provides to people the most complete information about

various aspects of health, helps people in forming a responsible attitude to their health, changes bad habits and promotes the development of healthy lifestyles. In Kazakhstan there are no rules for patients with bad habits, therefore, there is no need for their development.

**Purpose:** Conduct a systematic search for scientific information to study the work practices of nurses with patients who have behavioral risk factors (smoking, alcohol use) in foreign countries.

**Search strategy:** an analysis of 53 English and Russian-language publications from CochraneLibrary, PubMed databases, in electronic scientific libraries, in the national scientific portal of the Republic of Kazakhstan (nauka.kz) for the last 18 years, with April 2001 to January 2019. Inclusion Criteria: Publications that contain information about problems associated with smoking and alcohol use, and how nurses work with these behavioral risk factors. The following searches were used for the search: "smoking, alcohol", "the role of a nurse in promoting healthy lifestyles", "nurse, addictions", "nursing care, smoking", "nursing care, alcohol" "nursing guides, smoking, alcohol". Exclusion criteria: publications older than 20 years, abstracts, abstracts, articles with a weak evidence base.

**Findings:** Currently, the technology of nursing care in the early stages of the formation of chronic diseases is just beginning to form. Proof of this is the lack of nursing guidelines for the management of patients with behavioral risk factors. In order to prevent and reduce morbidity among the population, a nurse should actively carry out sanitary and educational work with the population, using individual and group conversations, lectures, memos, brochures, posters, motivational interviews, group games, training, anger management, yoga, weight control, meditation, self-confidence training, role-playing. Educational programs should provide the patient with information about his illness, including the reasons for their occurrence, the influence of risk factors, bad habits on their manifestation.

**Keywords:** *smoking, alcohol, nurse, nursing guides.*

Түйіндеме

## **МІНЕЗ-ҚҰЛЫҚТЫҚ ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ БАР ПАЦИЕНТТЕРМЕН МЕЙІРБИКЕЛЕРДІҢ ЖҰМЫС ІСТЕУ ӘДІСТЕРІ (ШЕГІЗУ, АЛКОГОЛЬ): ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ**

**Александра В. Белятко<sup>1</sup>, Насихат К. Нургалиева<sup>1</sup>,  
Гульмира А. Дербисалина<sup>1</sup>, Шолпан К. Батарбекова<sup>1</sup>**

**№1 жалпы дәрігерлік тәжірибе кафедрасы, «Астана медицина университеті» АҚ,  
Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы**

**Кіріспе:** адам денсаулығын анықтайтын факторлардың бірі салауатты өмір салты болып табылады. Зиянды әдеттердің денсаулыққа әсері өте үлкен – олар шылым шегетін немесе алкогольді ішетін адамда пайда болатын аурулар арқылы ағзаны бұзады. Денсаулықты нығайту, жоғары жұмыс қабілеттілігі мен ұзақ өмір сүру үшін медицина қызметкерлері зиянды әдеттерден бас тартуды насихаттап, салауатты өмір салтын қалыптастырып, аурулардың алдын алу шараларын күшейтуі тиіс. Соңғы жылдары мейірбикелік істің дамуы үрдісі байқалады, қазіргі заманғы денсаулық сақтау жүйесінде мейірбикенің рөлі айтарлықтай артады. Бүгін, дамыған елдерде медбике денсаулықтың түрлі аспектілері туралы толық ақпаратты адамдарға ұсынады, адамдарға өз денсаулығына жауапкершілікпен қарауды қалыптастыруға көмектеседі, зиянды әдеттерді өзгертеді және СӨС дағдыларын дамытуға жәрдемдеседі. Қазақстанда зиянды әдеттері бар науқастарды жүргізу бойынша мейірбикелік басшылық жоқ, демек оларды әзірлеу қажеттілігі бар.

**Мақсат:** шет елдерде мінез-құлықтық қауіп факторлары бар (темекі шегу, ішімдікті пайдалану) пациенттермен мейірбикелердің жұмыс әдістерін зерттеу үшін ғылыми ақпаратты жүйелі түрде іздеу жүргізу.

**Іздеу стратегиясы:** Cochrane Library, PubMed мәліметтер базасынан 53 ағылшын және орыс тілді басылымдарға талдау жасалды, электрондық ғылыми кітапханаларда, Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылыми порталында (nauka.kz) соңғы 18 жылда, 2001 жылғы сәуірден бастап 2019 жылғы қаңтарға дейін. Қосылу критерийлері: темекі шегуге және алкогольді тұтынуға байланысты проблемалар туралы ақпаратты қамтитын басылымдар, сонымен қатар медбикелер осы мінез-құлық қауіп-қатер факторларымен қалай жұмыс істейді. «Темекі шегу, алкоголь», «Салауатты өмір салтын насихаттаудағы медбикенің рөлі», «Мейірбике, жаман әдеттер», «Мейірбике ісі, темекі шегу», «Мейірбике ісі, алкоголь», «Мейірбике ілестірушілері, темекі шегу, алкоголь» іздестіру үшін келесі іздеулер пайдаланылды. Ерекшелік критерийлері: 20 жылдан астам басылымдары, тезистер, абстрактар, дәлел базасы нашар мақалалар.

**Қорытындылар:** қазіргі уақытта созылмалы аурулардың ерте қалыптасу кезеңдерінде мейірбикелік күтім технологиясы әлі қалыптасуда. Бұған мінез-құлықтық қауіп факторлары бар пациенттерді жүргізу бойынша мейірбикелік басшылықтың болмауы дәлел болып табылады. Халық арасында сырқаттанушылықтың алдын алу және деңгейін төмендету мақсатында медбике жеке және топтық әңгімелесулерді, лекцияларды, жадынамаларды, брошюраларды, плакаттарды, уәждемелік сұхбаттарды, топтық ойындар, оқыту, ашуды басқару, йога, салмақты бақылау, медитация, өзін – өзі сенімділікті үйрету, рөлдік ойындар қолдана отырып, халықпен санитариялық-ағарту жұмыстарын белсенді жүргізуі тиіс. Білім беру бағдарламалары науқасқа оның ауру туралы, оның пайда болу себептері, қауіп факторлары мен жаман әдеттердің әсері туралы ақпарат беруі керек.

**Түйінді сөздер:** *темекі шегу, алкоголь, медбике, мейірбике басшылары.*

### Библиографическая ссылка:

Белятко А.В., Нурғалиева Н.К., Дербисалина Г.А., Батарбекова Ш.К. Методы работы медицинских сестер с пациентами, имеющими поведенческие факторы риска (курение, алкоголь): обзор литературы // Наука и здравоохранение. 2019. 4 (Т.21). С. 60-71.

Beljatko A.V., Nurgaliev N.K., Derbisalina G.A., Batarbekova Sh.K. Working methods of medical sisters with patients with behavioral risk factors (smoking, alcohol): literature review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 4, pp. 60-71.

Белятко А.В., Нурғалиева Н.К., Дербисалина Г.А., Батарбекова Ш.К. Мінез-құлықтық қауіп факторлары бар пациенттермен мейірбикелердің жұмыс істеу әдістері (шегізу, алкоголь): әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 4 (Т.21). Б. 60-71.

### Введение

Вредные привычки очень сильно влияют на здоровье человека - они разрушают организм посредством болезней, которые неизбежно возникают у людей, если они зависимы от определенных наркотических веществ.

Необходимо обратить внимание на работу по профилактике заболеваний, на воспитание у населения ответственного отношения к собственному здоровью с использованием современных форм пропаганды здорового образа жизни. Различные функции медсестры требуют большого количества профессиональных навыков, поэтому сестринский персонал работает практически во всех областях здравоохранения [53].

Несмотря на то, что существует множество образовательных ресурсов, содержащих информацию о смертельном воздействии табачной и алкогольной зависимости, обществом игнорируется пропаганда отказа от вредных привычек. А ведь употребление табака и алкоголя является основной причиной предотвратимой смерти. Профилактика заболеваний имеет важнейшее значение для практики медсестер, и, как поставщики медицинских услуг, медсестры должны нести ответственность за обеспечение эффективных вмешательств по прекращению курения и употреблению алкоголя для населения [33].

Медицинские сестры могут многое сделать, чтобы помочь пациентам, чье здоровье и благополучие находится под угрозой из-за наличия у них вредных привычек.

Существует множество зарубежных сестринских руководств и информации об обучении и коротких вмешательствах, мотивационном интервьюировании, консультациях по изменению поведения в отношении здоровья и когнитивно-поведенческих методах. И эти источники необходимо адаптировать к условиям системы здравоохранения нашей страны [44].

**Цель:** проведение систематического поиска научной информации для изучения методов работы медицинских сестер с пациентами, имеющими поведенческие факторы риска (курение, употребление алкоголя) в зарубежных странах.

**Стратегия поиска:** поиск научных публикаций проводился в базах данных доказательной медицины (CochraneLibrary, PubMed), в электронных научных библиотеках, в национальном научном портале Республики Казахстан (auka.kz). Глубина поиска: 18 лет, с апреля 2001 года по январь 2019 года. В исследование включены только полнотекстовые

публикации на русском и английском языках, в которых описываются мероприятия, проводимые медицинскими сестрами в других странах, связанные с пропагандой отказа от курения и употребления алкоголя. Критерии включения: публикации, в которых содержится информация о проблемах, связанных с курением и употреблением алкоголя, и методах работы медсестер с этими поведенческими факторами риска. Для поиска были использованы следующие поисковые запросы: «курение, алкоголь», «роль медсестры в пропаганде здорового образа жизни», «медсестра, вредные привычки», «сестринский уход, курение», «сестринский уход, алкоголь» «сестринские руководства, курение, алкоголь». На начальном этапе поиска было найдено 2040 англоязычных и 2301 русскоязычных публикаций. После исключения повторяющихся публикаций и статьи, не соответствующих критериям включения, 53 публикации были выбраны в качестве аналитического материала статьи. Критериями исключения явились: публикации, которым более 20 лет, тезисы, абстракты, статьи со слабой доказательной базой. Статья представляет собой обзор литературных источников.

### Результаты и их обсуждение

Табак способствует увеличению заболеваемости и смертности от неинфекционных заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания), которые развиваются намного раньше, если человек начал употреблять табак еще в подростковом возрасте. Алкоголь, в свою очередь, также оказывает отрицательное влияние на здоровье путем воздействия на организм этилового спирта, что приводит к возбуждению нервной системы, нарушениям в работе многих органов и систем организма [18].

Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), алкоголизм и курение ежегодно уносят 3,5 и 5 миллионов жизней, соответственно, что сравнимо с количеством пострадавших от автомобильных аварий и некоторых форм рака. В настоящее время ученые выступают за то, чтобы табачные изделия и алкогольные напитки были приравнены к тяжелым наркотикам, и чтобы в дальнейшем правительство запретило их употребление и оборот [2].

В 2014 году при поддержке МЗСР РК (Министерство здравоохранения и социального развития Республики Казахстан), методическом сопровождении Всемирной организации здравоохранения и Центра по контролю над заболеваниями (CDC) был проведен глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака в

Республике Казахстан (GATS). Данный опрос показал, что распространенность курения табачных изделий на момент исследования составила 22,4% (2,8 миллиона человек): 42,4% мужчин и 4,5% женщин [5].

По данным VI Национального социологического исследования проведенного Национальным центром проблем формирования здорового образа жизни (НЦПФЗОЖ) в 2015 году, было выявлено, что распространенность потребления алкогольных напитков в Казахстане составляет 24,2% [24].

По оценкам ВОЗ, курение – это один из основных факторов риска смертей, которые являются предотвратимыми. В шести из восьми главных причин смертности в мире, фактором риска является курение [7].

Очень важно понять, что курение это не просто вредная привычка. Человек, который курит, физиологически зависим от никотина и психологически зависим от самого процесса курения. Без серьезной мотивации невозможно преодолеть психологическую зависимость. Врачи говорят, что невозможно человека заставить бросить курить, если он этого не хочет [9].

Например, в западных странах в настоящее время курят 25-30% всего населения. Употребление табака является основной предотвратимой причиной смерти в Соединенных Штатах, на которую ежегодно приходится более 400 000 смертей. В США и Европе 70% всех курильщиков пытались бросить курить хотя бы один раз, но только около 6% из них смогли не вернуться к пагубной привычке [36].

Вне зависимости от пола, возраста, расовой и этнической принадлежности, табакокурение является фактором риска развития инсульта во всех группах населения. Следует помнить, что разрушение организма человека, который курит, происходит на клеточном уровне. Курение становится причиной развития диабета II типа, следовательно, значительно увеличивается вероятность возникновения инфаркта, а также других сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Некоторые наблюдения показали, что алкоголь и табак усиливают негативное действие друг друга. [32].

Закроева А. с соавторами провели одномоментное исследование с целью анализа эпидемиологии тревожных и депрессивных расстройств, злоупотребления алкоголем, курения и их ассоциаций. Данное исследование включало 522 жителя села и 404 городских респондента и показало, что курение и злоупотребление алкоголем очень распространено как в сельской, так и в городской популяциях. Злоупотребление алкоголем было связано с низким уровнем образования и доходов. Курение, в свою очередь, чаще встречается среди сельского населения. Зачастую это малообразованные молодые люди, но чей доход является выше минимального [10].

В результате исследования Трубникова В. и его соавторов, проведенного в 2014 году в России, Оренбургской области, оценка курения позволила установить, что, как мужчины, так и женщины начинают курить рано. Также была выявлена высокая распространенность употребления алкоголя среди мужчин и женщин. В количественном отношении женщины употребляют алкоголь наравне с мужчинами [27].

Несмотря на широкое распространение поведенческих факторов риска во всем мире, изучив мнения самих пациентов о факторах риска здоровья, в большинстве ответов было указано курение, потребление алкоголя, качество питания, вредные факторы окружающей и рабочей среды. Можно сделать вывод, что, несмотря на осведомленность людей о вреде курения и алкоголя, они продолжают вести нездоровый образ жизни [29].

Такая высокая распространенность факторов риска сформировала высокую распространенность хронических неинфекционных заболеваний. Именно эти заболевания занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения Казахстана [25].

По статистическим данным ВОЗ, ежегодно хронические неинфекционные заболевания уносят 41 млн жизней, что составляет 71% всех случаев смерти в мире. Из них 17 млн человек умирают в раннем возрасте, не дожив до 70 лет. Хронические неинфекционные заболевания вызывают больше летальных исходов, чем все остальные причины вместе взятые. Казахстан входит в десятку стран с самым высоким риском мужской смертности от неинфекционных заболеваний (НИЗ), согласно отчету ВОЗ [13].

Правительство должно предпринимать определенные меры по борьбе с хроническими неинфекционными заболеваниями и поведенческими факторами риска, приводящими к их развитию, а именно: меры по борьбе с курением, употреблением алкоголя, по повышению физической активности граждан, а также обеспечению доступа к основным видам медицинской помощи. Опыт многих западных стран, таких как: Швейцария, Франция, Италия, Испания, Швеция и других, показывает, что усилия по изменению образа жизни населения значительно уменьшают влияние основных причин смерти и увеличивают продолжительность жизни населения, и эти усилия более чем оправдывают себя. Важнейшей задачей любого государства является формирование установки на здоровый образ жизни для всех, независимо от доходов, образования, а также территориальной локализации [8, 9, 23].

Вместе с тем, появление и развитие заболеваний и высокая смертность чаще всего обусловлены образом жизни человека. Именно образ жизни существенно снижает даже очень высокий, данный от рождения потенциал здоровья. Следовательно, можно сделать вывод, что уровень распространенности ХНИЗ напрямую будет зависеть от результатов борьбы за снижение потребления алкоголя и табака [20].

Larcevic M. с соавторами также отмечают, что почти все хронические заболевания относятся к группе предотвратимых заболеваний, потому что на их течение можно влиять и изменять посредством модификации и сокращения факторов риска. Профилактика хронических заболеваний является первоочередной задачей первичной медицинской помощи [41].

Согласно предварительной оценке ВОЗ, 80% смертей можно избежать, если прививать людям здоровый образ жизни, правильное питание, отказ от



поведенческих факторов риска, прежде всего – от курения и алкоголя. Важную роль в этом играют школы здоровья, которые, в свою очередь, эффективны и практичны в вопросах профилактики ХНИЗ. Школы здоровья значительно облегчают работу врачей поликлиник, беря на себя большую часть профилактической работы с населением [3].

Образовательные программы должны предоставлять пациенту информацию о заболевании (в том числе о причинах их появления, влиянии факторов риска, вредных привычек на их проявление). По этому принципу построены школы больных артериальной гипертензией, сахарным диабетом и другими заболеваниями, созданными на базе лечебных организаций. Подобные образовательные программы могут осуществляться как врачами, так и квалифицированными медицинскими сестрами [5].

Существует стратегия профилактики ХНИЗ, которая была разработана ВОЗ в рамках первичной медико-санитарной помощи (ПМСП). Она заключается в следующем: в воздействии на изменяемые факторы риска; скрининге на распространенные неинфекционные заболевания; использовании стандартных протоколов для диагностики, лечения, наблюдения, консультирования пациентов с распространенными ХНИЗ специалистами [15].

В Казахстане с 2013 года началась реализация Программы управления заболеваниями (ПУЗ) с целью усилить профилактику и борьбу с хроническими неинфекционными заболеваниями, повышения солидарной ответственности пациентов за свое здоровье, улучшения взаимодействия медицинского персонала и использования всех имеющихся ресурсов. Внедрение ПУЗ подразумевает создание мультидисциплинарной команды, которая будет находиться в постоянном контакте с участниками ПУЗ, обеспечивая постоянное наблюдение за ними [25].

Медицинская сестра входит в состав мультидисциплинарной команды наряду с другими специалистами. Однако, консультирование пациентов по отказу от курения и употребления алкоголя осуществляется специалистами службы ЗОЖ, социальными работниками, либо психологами, но не медицинской сестрой. В настоящее время технологии сестринского ухода на ранних этапах формирования ХНИЗ только начинают формироваться [19].

Следовательно, работа по предупреждению факторов риска развития хронических заболеваний в нашей стране на сегодняшний день, находится не на должном уровне, по сравнению с другими странами. Еще одним доказательством этому служит отсутствие сестринских руководств по ведению пациентов с поведенческими факторами риска. Таким образом, существует острая необходимость обратить внимание на подготовку и повышение квалификации медсестер по вопросам формирования здорового образа жизни среди населения [1].

*Назарова С. с соавт.* провели исследование в 2014 году, целью которого является определение места и роли сестринского персонала поликлинической службы в организации работы по реализации программы здорового образа жизни и разработке рекомендаций по

ее совершенствованию. По мнению пациентов о влиянии медсестер на общественное здоровье, пропаганде и внедрению здорового образа жизни можно сделать вывод, что медицинский персонал является одним из самых непопулярных источников информации о здоровом образе жизни. Это свидетельствует о не очень эффективной работе по пропаганде здорового образа жизни среди населения [21].

Хотя повсеместно спрос на средний медицинский персонал растет. Сестринская деятельность отныне стала одним из главных компонентов здравоохранения. Теперь сфера деятельности сестринского персонала заключается в предоставлении широкого спектра услуг в рамках ПМСП, а также медсестры чаще других медработников контактируют с пациентами во время госпитализации так как являются самой многочисленной группой поставщиков медицинских услуг. Они играют жизненно важную роль в укреплении здоровья пациентов и могут оказать существенное влияние на привычки своих пациентов [6, 33].

Систематический обзор, целью которого являлось определить влияние медсестер, работающих в качестве заместителей врачей первичной медицинской помощи, на исходы для пациентов показал, что медицинская помощь, оказываемая медсестрами, по сравнению с медицинской помощью, оказываемой врачами, вероятно, приводит к аналогичным или лучшим результатам в отношении здоровья пациентов: первичная медицинская помощь под руководством медсестры может привести к снижению смертности среди определенных групп пациентов, по сравнению с лечением под руководством врача; показатели артериального давления лучше; удовлетворенность пациентов выше; качество жизни может быть немного выше; консультации более продолжительны. Согласно выводам авторов, для некоторых текущих и неотложных физических жалоб и хронических состояний обученные медсестры, такие как практикующие медсестры и зарегистрированные медсестры, вероятно, обеспечивают такое же или, возможно, даже лучшее качество медицинской помощи по сравнению с врачами первичной медицинской помощи [42].

Медицинская сестра должна активно проводить санитарно – просветительскую работу с населением, применяя индивидуальные и групповые беседы, лекции, памятки, брошюры, плакаты и т. д. С поведенческими факторами риска (употребление алкоголя, курение) необходимо вести неустанную и решительную борьбу всеми доступными средствами: индивидуальными и групповыми беседами, лекциями, докладами, вечерами вопросов и ответов [28].

В настоящее время опубликован ряд зарубежных руководящих принципов, которые медсестры могут использоваться в качестве руководств к их клинической работе. Эти руководящие принципы отражают общее мнение экспертов. Они важны, потому что, аналогично другим медицинским работникам, медсестры часто сообщают о нехватке знаний и навыков в ежедневной практике, что не стоит недооценивать [44].

В Республике Казахстан начался процесс разработки клинических руководств по уходу за

больными. Были адаптированы первые четыре международных руководящих принципов клинической практики по артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, сахарному диабету и астме. В течение ближайших нескольких лет планируется разработать 15 рекомендаций по уходу за больными в Республике Казахстан [39].

Однако, до сих пор отсутствует четкая тактика ведения пациентов с поведенческими факторами риска, что указывает на не очень эффективную работу по пропаганде ЗОЖ среди населения. Также, в настоящее время в Казахстане отсутствуют практические сестринские руководства по борьбе с вредными привычками (курение, употребление алкогольных напитков) [25].

Американская ассоциация медсестер утверждает, что обучение пациента и мероприятия по прекращению курения должны быть частью ежедневной практики медсестер. И сами медсестры считают, что это их обязанность рекомендовать и помогать пациентам бросить курить [33, 52].

Ведь медсестры хорошо осведомлены о вредных последствиях, связанных с употреблением табака (включая не только рак легких, но и болезни сердца, гипертонию, инсульт, эмфизему и другие респираторные заболевания), однако они не особенно активно выступают за меры по борьбе против курения, а также не проводят активных исследований по борьбе против табака [46].

Одного знания о вредных последствиях употребления табака недостаточно, о чем свидетельствует пристрастие самих медсестер к курению, не смотря на их знания о вреде курения. Часто медсестры отмечают, что самыми главными барьерами при проведении пропаганды отказа от пагубных привычек, являются: отсутствие времени, знаний, приемлемых способов связи и необходимых ресурсов, а также низкая заинтересованность самих пациентов [38, 49].

Высокая степень мотивации необходима для поддержания здоровья людей. Только высокомотивированные люди могут изменить свой образ жизни. Модификация образа жизни включают в себя ограничение потребления алкоголя и прекращение курения, снижение веса, регулярные физические упражнения, сокращение потребления соли, здоровое питание. Некоторым людям, употребляющим алкоголь или табак, даже рекомендуется проводить свободное время на религиозных мероприятиях, чтобы помочь им избавиться от вредных привычек [31].

Пассивное отношение людей к своему здоровью, незнание о факторах риска также способствует росту заболеваемости среди населения. Кондусова с соавторами провели исследование, целью которого было выявить отношение населения к факторам риска развития сахарного диабета и хронических неинфекционных заболеваний. В исследовании приняло участие 40 человек в возрасте от 18 до 75 лет. На основании анонимного опроса по вопросам подверженности факторам риска, было выявлено, что пациенты, как правило, удовлетворены своим здоровьем, хотя они не знают о контролируемых факторах, которые способствуют развитию хронических

заболеваний. Они не обращаются к врачам или медицинским сестрам, чтобы организовать свой здоровый образ жизни, и не знают, как избавиться от вредных привычек, которые способствуют развитию хронических заболеваний [16].

Пациент должен активно участвовать в процессе лечения. Для этого ему нужны определенные знания о своем заболевании, что достигается методами его обучения. Ведь многие недавние научные исследования, направленные на изучение факторов, которые повышают приверженность пациентов к врачебным советам, показали, что обучение пациентов является одним из основных методов, который увеличивает вероятность выполнения врачебных назначений пациентами. Роль медицинских сестер больше заключается в том, чтобы помогать им в планировании и поддержании здоровой жизни, чем контролировать процесс. Медицинская сестра должна начинать с установления доверительных отношений и взаимоуважения с пациентом. А повысить качество лечения заболеваний можно с помощью различных методов обучения - обеспечения пациента печатными материалами, регулярными телефонными контактами, групповыми занятиями (в школах) и т.д. [11, 22, 33].

Систематический обзор показал, что большинство людей способны бросить вредные привычки, если со стороны медицинских организаций проводятся следующие мероприятия: мотивационное интервью, групповые игры, обучение, управление гневом, йога, контроль веса, медитация, обучение самоуверенности, ролевые игры и профилактика рецидивов [35].

По мнению же самих пациентов (67,5%), проведение индивидуальных и групповых бесед с пациентами является эффективным методом при осуществлении сестринского ухода, а также имеет весомое значение в профилактике заболеваний, связанных с вредными привычками [26].

Так, Lindson-Hawley N с соавторами провели исследование с целью определить, способствует ли мотивационная беседа прекращению курения. По результатам исследования было установлено, что мотивационное интервью, как представляется, помогает большему количеству людей бросить курить, чем краткий совет или обычный уход, предоставляемый врачами. Более короткие мотивационные беседы (менее 20 минут на сеанс) были более эффективными, чем более длительные. Существует множество исследований, которые подтверждают эффективность мотивационных бесед с пациентом лицом к лицу (face-to-face) [43].

Еще одно исследование, проведенное Lancaster T. с соавторами, показало, что больше людей бросили вредные привычки, когда они получали индивидуальную консультацию. Более интенсивное консультирование: от 20 минут до 1 часа, так называемые сеансы когнитивно - поведенческой терапии, еженедельная поддержка, телефонные разговоры и посещения с обученным терапевтом или медсестрой оказались более эффективными мерами в борьбе с вредными привычками [40].

Из вышесказанного видно, что очень важно мотивировать пациентов преодолеть свои вредные

привычки, формировать здоровый образ жизни, изменить отношение и ценностные ориентации пациента, чтобы создать лучшие перспективы. Консультации пациентов могут проводиться врачом-специалистом или подготовленной медсестрой в поликлинике, стационаре или даже на дому (обученной медсестрой или удаленно - по телефону или через Интернет) [14].

Необходимо задать два вопроса до начала мероприятий по изменению поведения:

- 1) Вы хотите бросить?
- 2) Вы верите, что сможете?

Если ответ на оба вопроса «да», существует высокая вероятность того, что пациент успешно достигнет поставленной цели [33].

Пациенты, находящиеся на стационарном лечении более мотивированы к отказу от курения и алкоголя по двум причинам:

- 1) пациенты чувствуют уязвимость к заболеваниям, которые связаны с вредными привычками;
- 2) в бездымной окружающей среде больницы легче справиться с зависимостью [33].

Однако, в зависимости от ситуации, некоторые медсестры могут пересекаться с пациентом всего один раз, например, в первичной медицинской помощи. Для многих пьющих достаточно одного короткого совета для получения нужного эффекта. Однако и этого достаточно, для того чтобы в дальнейшем проследить прогресс. Пациенты, желающие бороться с алкогольной зависимостью, предпочитают контактировать с медработниками более одного раза, даже если это не дает быстрого результата [44].

Пациенты сотрудничают с медицинскими сестрами лучше, когда чувствуют себя в безопасной среде. Это является ключевым фактором при реализации стратегии изменения поведения и принятия мер по укреплению здоровья. Медсестра должна создать благоприятную и интересную среду для пациента, обсудить с ним запланированную дату отказа от алкоголя и сигарет, его стратегии для достижения цели. Без стратегического плана само обязательство по изменению поведения приведет к его невыполнению [33].

В Нидерландах медсестры обучают пациентов менять свой образ жизни с помощью веб-инструмента, мотивационного интервьюирования и различных техник во время сеансов раз в две недели:

- а) оценка текущего образа жизни с использованием метода светофора (здоровое поведение - зеленый цвет, нездоровое - красный);
- б) создание плана образа жизни с максимум тремя достижимыми целями образа жизни;
- с) регулярное обсуждение плана образа жизни [45].

В Америке шаги по минимизации потребления алкоголя подробно расписаны в протоколе для медсестер: проводят опрос об употреблении алкоголя (вопросы «количество-частота»); опрашивают пациентов по опроснику «CAGE»; оценивают и выявляют проблемы пациента; советуют определенные действия для сокращения потребления алкоголя; составляют план для мониторинга прогресса пациента [37].

Один из важных вариантов выявления расстройств, связанных с употреблением алкоголя - попросить

пациента пройти тест «AUDIT», разработанный ВОЗ. Это анкета, состоящая из 10 пунктов, помогает в определении статуса алкогольной зависимости. АУДИТ обладает более высокой чувствительностью и специфичностью, чем «CAGE» [44].

Что касается курения, в США основная цель сестринских руководств заключается в том, чтобы рекомендовать медсестрам использование эффективных консультаций и лекарств от табачной зависимости для пациентов, которые курят. Крайне важно, чтобы медработники постоянно определяли и документировали статус употребления табака. Они должны поощрять каждого пациента, желающего отказаться от пагубной привычки и предлагать каждому пациенту, который курит, по крайней мере, краткий курс лечения согласно протоколу. Индивидуальные, групповые и телефонные консультации эффективны, и их эффективность увеличивается с интенсивностью лечения. Два компонента консультации особенно эффективны:

- Практическое консультирование (решение проблем / обучение навыкам)
- Социальная поддержка в рамках лечения.

Многочисленные эффективные лекарства доступны для пациентов с табачной зависимостью, и медработники должны поощрять их использование всеми пациентами, которые пытаются бросить курить, кроме случаев, когда с медицинской точки зрения противопоказано данное лекарство. Сочетание консультирования и лекарств более эффективно, чем один из них. Телефонное консультирование по вопросам отказа от курения эффективно для различных групп населения и имеет широкий охват. Поэтому необходимо обеспечить каждому пациенту доступ к телефону доверия, который обеспечивает лечение от зависимости и изменение поведения. Если курильщик в настоящее время не желает бросить курить, медсестрам следует использовать мотивационные методы лечения [51].

В Австралии существуют следующие мероприятия по борьбе с вредными привычками для медицинских сестер:

- определяют наличие вредной привычки;
- выявляют риски;
- оценивают готовность человека к изменениям;
- применяют мотивационное интервьюирование - для создания понимания необходимости для перемен и поддержания готовности к переменам;
- предоставляют релевантную, понятную информацию, материалы для самопомощи, брошюры, видео или аудиозаписи;
- ставят актуальную и достижимую цель;
- развивают навыки для достижения целей (например, справляться с жадой, развивать чувство собственного достоинства, профилактика рецидивов для поддержания воздержания);
- наблюдают и мониторируют [30].

Подобная практика в работе медицинских сестер отсутствует в Казахстане, хотя мы потенциально могли бы применить опыт зарубежных стран в нашей стране.

В целом, курильщики и алкоголики недовольны наличием у них этой вредной привычки, однако склонны

наивно полагать, что можно легко остановиться и бросить пагубную привычку. Доступные в настоящее время вмешательства эффективны, но многие курильщики и лица, страдающие алкогольной зависимостью, не хотят участвовать в программах по модификации образа жизни. Медицинские сестры должны регулярно определять курильщиков и лиц с алкогольной зависимостью, оценивать их готовность отказаться от вредной привычки, направлять их и обеспечивать интенсивную поддержку. Пропаганда отказа от курения и алкоголя необходима и должна привести к увеличению числа пациентов, бросивших вредные привычки, следовательно, к снижению заболеваемости и смертности, связанных с ними [50].

Таким образом, качественные руководящие принципы клинической практики, синтезирующие научные данные являются важным инструментом для медицинских сестер [48].

Правильное использование наилучшей сестринской практики может трансформировать систему здравоохранения, улучшить здоровье и благосостояние общества и снизить общие расходы на здравоохранение. Тем не менее, по-прежнему существуют барьеры и проблемы в глобальном использовании передовой сестринской практики [47].

Исследования, проводимые ранее, подтверждают, что медицинские сестры готовы к расширению функций при осуществлении сестринского ухода. Стало очевидным, что новая модель сестринской службы определит значимость, роль и место медсестры в системе здравоохранения, пределы ее компетенции как специалиста новой формации. Таким образом, возникает необходимость изменить профессиональный статус медсестры [53].

Успешно решить имеющиеся проблемы пациентов можно только в том случае, если появится четко организованная совместная работа врача, медицинской сестры и самого пациента [17].

#### **Обсуждение результатов**

Целью данного исследования являлось проведение систематического поиска научной информации для изучения методов работы медицинских сестер с пациентами, имеющими поведенческие факторы риска (курение, употребление алкоголя) в разных странах.

Уровень хронической неинфекционной заболеваемости в значительной степени будет зависеть от результатов борьбы за снижение потребления алкоголя и табака. Поэтому модификация образа жизни является первоочередной задачей работников первичной медицинской помощи.

Исходя из того, что во всем мире возросла роль медицинских сестер в условиях интенсивного развития первичной медико-санитарной помощи, пропаганда здорового образа жизни, воспитание и формирование ответственного отношения к сохранению здоровья ложится на плечи медицинских сестер. Именно медсестры должны помогать пациентам понять и принять ответственность за собственное здоровье.

Обобщая данные литературного обзора, нами был сделан вывод о необходимости разработки и внедрения подобных сестринских руководств.

Было установлено, что разовые мероприятия или советы со стороны медицинских работников в целях пропаганды здорового образа жизни являются малоэффективными.

Медсестра должна активно участвовать в санитарно-просветительской работе, используя индивидуальные и групповые беседы, лекции, памятки, брошюры, настенные бюллетени, плакаты для стимулирования раннего обращения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями к семейному врачу, терапевту или кардиологу.

Также эффективными методами были признаны мотивационные интервью лицом к лицу (face-to-face), поддержка пациентов дистанционно (по телефону или с помощью сети Интернет). Таким образом, завязываются доверительные отношения и одновременно оцениваются потребности пациента в обучении.

Нужна постоянная пропаганда медицинских знаний, знаний по гигиене, формирование информационного поля и активное вовлечение людей в мероприятиях по ЗОЖ. Должна вестись систематическая работа по изменению отношения населения к здоровью и здоровому образу жизни.

#### **Заключение**

В доступной литературе существует множество публикаций по изучению методов работы медицинских сестер с пациентами, имеющими поведенческие факторы риска (курение, употребление алкоголя). Однако не было найдено ни одной публикации из Казахстана, что доказывает необходимость проведения исследований, посвященных данной проблематике.

На основании вышеизложенного, можно сделать вывод, что существует множество эффективных методов осуществления санитарно-просветительской работы медицинскими сестрами. Распространенность вредных привычек возможно снизить при условии четко организованной работы сестринского персонала.

Наконец, медсестры должны развивать свое видение и расширять круг своих обязанностей, помогая не только справляться с имеющимися заболеваниями, но и предотвращать их появление.

*Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, а также, что ни одна часть данной статьи не была опубликована в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.*

*Авторы не получали никакого финансирования для проведения исследования.*

#### **Литература:**

1. Адылова З., Адылова Н. Анализ деятельности среднего медперсонала пропагандирующего здоровый образ жизни // Сборники конференций НИЦ социосфера. 2016. №23. С.31-33.
2. Алкоголь и табак признаны самыми опасными наркотиками. Tengri News. 2018. (<https://tengrinews.kz/medicine/alkogol-i-tabak-priznanyi-samyimi-opasnyimi-narkotikami-344138>). (Дата обращения - 04.02.2019)
3. Брылева О. Роль медсестры кардиологического отделения стационара в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Медицинская сестра.-2013. №3. С.17-20.

4. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака республика Казахстан // Страновой отчет. 2014 ([https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats\\_kazakhstan\\_country\\_report\\_russian\\_2014.pdf](https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats_kazakhstan_country_report_russian_2014.pdf)). (Дата обращения – 22.02.2019).
5. Данилов Д. Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. №2. С.4-12.
6. Двойников С., Кузнецов В. Медицинская сестра общей практике: проблемы и перспективы // Медицинская сестра. 2002. № 5. С.39–41.
7. Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии 2008 г. -ВОЗ. Женева. -2012. С.14.
8. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире 2010 г. ВОЗ. -2013. С.7.
9. Дутов С.Ю., Османов Э.М. Курение как вредная привычка и его профилактика средствами физической культуры // Вестник Тамбовского университета. 2009. №9(77). С.306-310.
10. Закроева А., Андриянова О., Солодовников А. Сравнительное исследование показателей психического здоровья и их ассоциаций с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний в сельской и городской популяциях // Уральский медицинский журнал. 2009. №2 (56). С.83-93.
11. Иргашев Ш. Б. Формирование здорового образа жизни или санитарно - просветительная работа // Организация и управление здравоохранением. 2010. № 1. С.43-48.
12. Каерова Е., Журавская Н., Матвеева Л., Шестёра А. Анализ основных факторов риска развития инсульта // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 6. С.133.
13. Казахстан вошёл в десятку стран с высоким риском смерти от неинфекционных заболеваний. Inform Бюро. 2018. (<https://informburo.kz/novosti/kazakhstan-voshyol-v-desyatku-stran-s-vysokim-riskom-smerti-ot-neinfekcionnyh-zabolevaniy>). (Дата обращения – 25.02.2019)
14. Калягин А., Иманова Н. Организация школ для больных хронической сердечной недостаточностью // Альманах сестринского дела. 2009. №2. С.22-28.
15. Кобякова О., Старовойтова Е., Куликов Е., Кириллова Н., Деев И., Бойков В., Ларичева О., Чаторова Ю. и др. Модель посетителя центров здоровья томской области и распространенность основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди посетителей центров здоровья // Здравоохранение Российской Федерации. 2014. №1. С.16-19.
16. Кондусова Ю., Крючкова А., Анучина Н., Карпунин Г., Семьнина Н., Полетаева И. Особенности отношения населения к факторам риска развития сахарного диабета и хронических неинфекционных заболеваний // Научный альманах. 2016. №6-2(19). С.362-365.
17. Лантева Е., Петров В. Артериальная гипертензия: принципы диагностики, лечения, сестринского ухода // Медицинская сестра. 2007. №5. С.12-15.
18. Лобжанидзе Б., Луговская А. Вредные привычки и их влияние на состояние сердечно-сосудистой системы // Приоритетные научные направления: от теории к практике. 2014. №14. С.57-63.
19. Мамедов М. Метаболический синдром – больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения // Пособие для врачей. – Москва. 2006. С.48.
20. Миллер М. Неинфекционная заболеваемость населения как угроза демографического развития // Актуальные вопросы экономических наук. 2009. №6(2). С.96-101.
21. Назарова С., Хасанова М., Абдупаттаева К., Миркаримова М. Роль медицинских сестёр первичного звена при внедрении здорового образа жизни среди населения // Молодой ученый. 2014. №5. С.151-153.
22. Назмеева Г. Социальные работники в пропаганде здорового образа жизни // Современные наукоемкие технологии. 2005. № 4. С.96-97.
23. Новоселова Е. Основные факторы продолжительности жизни жителей мегаполиса (на примере Москвы) // Вестник Московского университет. 2016. №2. С.176-200.
24. Официальный сайт Министерства Здравоохранения Республики Казахстан. (<http://www.mz.gov.kz>). (Дата обращения – 12.03.2019)
25. Паспорт программы управления хроническими неинфекционными заболеваниями (ПУЗ). РГП «Республиканский центр развития здравоохранения». Астана.-2016.
26. Танатаров С., Жарыкбасова Ф. Внедрение эффективного управления в сестринском уходе за пациентами с алкогольной зависимостью // Journal of health development. 2018. №2(27). С.128-130.
27. Трубников В., Бегун Д., Борщук Е. Оценка распространённости поведенческих факторов риска хронических неинфекционных заболеваний // Современные проблемы науки и образования. 2014. №3. С.539.
28. Чуваков Г., Петров В. Сестринский уход при хронической сердечной недостаточности // Медицинская сестра. 2007. №5. С.9-11.
29. Шарафутдинова Н., Потапов С., Шарафутдинов М. Результаты социологического исследования образа жизни пациентов, обратившихся в первичный онкологический кабинет // Фундаментальные исследования. 2015. №1(9). С.1966-1969.
30. Alcohol, tobacco and other drugs Guidelines for Nurses and Midwives/ Clinical Guidelines. 2003. С. 5-6.
31. Ayodapo A.O., Olukokun T.A. Lifestyle counselling and behavioural change: role among adult hypertensives in a rural tertiary institution. South African Family Practice. 2019. С.10.
32. Charakida M., Georgiopoulos G., Dangardt F., Chiesa S., Hughes A., Rapala A., Smith G., Lawlor D., Finer N., Deanfield J. Early vascular damage from smoking and alcohol in teenage years: the ALSPAC study // European Heart Journal. 2019. 40:345–353.
33. Cheryl E. Gies. Evaluating Effectiveness of an Inpatient Nurse-directed Smoking Cessation Program in a Small Community Hospital. Medical College of Ohio. 2005. 84-85.

34. Chung-Yan C., Kai-Chow C., Ka-Ming H. Effectiveness of nurse-led patient-centered care behavioral risk modification on secondary prevention of coronary heart disease: A systematic review // *International journal of nursing studies*. 2018. 84:28-39.
35. Fanshawe TR., Halliwell W., Lindson N., Aveyard P., Livingstone-Banks J., Hartmann-Boyce J. Tobacco cessation interventions for young people. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. -2017. -11. C. 49.
36. Giovanni G. Nicotine Addiction: Prevention, Health Effects and Treatment Options. New York. Nova Biomedical. 2012.
37. Helping patients with alcohol problems. A health practitioner's guide. 2003. C.22.
38. Holehouse R. Implementing smoking cessation interventions in community mental health settings : exploring nurses' readiness to change, perceived barriers and overall perceptions using a mixed methods design. University of British Columbia. 2007. Стр?
39. Kivinen E., Lehto S., Heikkila J. Evidence-based nursing clinical guidelines to ensure the quality and safety of nursing practices. The process of developing guidelines in the republic of Kazakhstan // *Journal of health development*. 2018. 2(27):10-14
40. Lancaster T., Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. 3. C.10-15
41. Lapcevic M., Vukovic M. Risk factors for chronic noncontiguous diseases: twelve-week prospective study // *Serpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2004. 132(11-12):414-420
42. Laurant M., Biezen M., Wijers N., Watananirun K., Kontopantelis E., Vught A. Nurses as substitutes for doctors in primary care // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. C.2-24.
43. Lindson-Hawley N., Thompson TP., Begh R. Motivational interviewing for smoking cessation // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. C.1-76.
44. Littlejohn C. Holloway A. Nursing interventions for preventing alcohol-related harm // *British Journal of Nursing*. 2008. 17(1):53-59.
45. Looijman A., Jörg F., Bruggeman R., Schoevers R., Corpeleijn E. Design of the Lifestyle Interventions for severe mentally ill Outpatients in the Netherlands (LION) trial; a cluster randomised controlled study of a multidimensional web tool intervention to improve cardiometabolic health in patients with severe mental illness // *BMC Psychiatry*. 2017. 17(1):107.
46. Osmon H.E. Letter to TC Harris and Others: Attached is the Updated Overview of Anti-Smoking Organizations. Legacy Tobacco Documents Library. 2001. (<https://www.industrydocuments.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=jtmj0084>). (Дата обращения – 15.03.2019).
47. Primeau M.S. The role of nurses in ensuring quality and safety of medical care. Advanced practice nurses: delivering quality and cost-effective health care // *Journal of health development*. 2018. 2(27):44-48
48. Qaseem A., Forland F., Macbeth F., Ollenschlager G. Guidelines International Network: Toward international standards for clinical practice guidelines // *Annals of internal Medicine*. 2012. 156(7):525-531.
49. Sonmez CI., Aydin LY., Turker Y., Baltaci D., Dikici S., Sariguzel YC., Alasan F., Deler MH., Karacam MS., Demir M. Comparison of smoking habits, knowledge, attitudes and tobacco control interventions between primary care physicians and nurses // *Tobacco Induced Diseases*. 2015. 13:37.
50. Sutherland G. Current approaches to the management of smoking cessation // *Drugs*. 2002. 62:53-61.
51. Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guideline. 2008. C. 37-60.
52. West R., McEwen A., Bolling K., Owen L. Smoking cessation and smoking patterns in the general population: a 1-year follow-up // *Addiction*. 2001. 96(6):891-902.
53. Zainutdinova I. Nursing care developing perspective // *Journal of health development*. 2018. 2(27):20-22.

#### References:

1. Adylova Z., Adylova N. Analiz deyatel'nosti srednego medpersonala propagandiruyushchego zdorovyi obraz zhizni. [Analysis of the activities of nursing staff promoting healthy lifestyles]. *Sborniki konferentsii NITs sotsiosfera*. [Conference collections SRC sociosphere]. 2016. №23. P. 31-33. [in Russian].
2. Alkogol' i tabak priznany samymi opasnymi narkotikami. [Alcohol and tobacco are recognized as the most dangerous drugs.]. *Tengri News*. 2018. (<https://tengrinews.kz/medicine/alkogol-i-tabak-priznanyi-samyimi-opasnymi-narkotikami-344138>). [in Russian]. (accessed 04.02.2019)
3. Bryleva O. Rol' medsestry kardiologicheskogo otdeleniya statsionara v profilaktike i lechenii serdechno-sosudistykh zabolevaniy. [The role of the nurse of the cardiology department of the hospital in the prevention and treatment of cardiovascular diseases]. *Meditsinskaya sestra*. [Nurse]. 2013. №3. P. 17-20. [in Russian].
4. Global'nyi opros vzroslogo naseleniya o potreblenii tabaka respublika Kazakhstan. [Global survey of the adult population on tobacco consumption in the Republic of Kazakhstan]. *Stranovoi otchet*. [Country Report]. 2014 ([https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats\\_kazakhstan\\_country\\_report\\_russian\\_2014.pdf](https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats_kazakhstan_country_report_russian_2014.pdf)). [in Russian]. (accessed 22.02.2019)
5. Danilov D. Terapevticheskoe sotrudnichestvo (komplains): sodержanie ponyatiya, mekhanizmy formirovaniya i metody optimizatsii. [Therapeutic cooperation (compliance): concept content, formation mechanisms and optimization methods]. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics]. 2014. №2. P. 4-12. [in Russian].
6. Dvoinikov S., Kuznetsov V. Meditsinskaya sestra obshchei praktike: problemy i perspektivy. [Nurse general practice: problems and prospects]. *Meditsinskaya sestra*. [Nurse]. 2002. № 5. P. 39–41. [in Russian].
7. Doklad VOZ o global'noi tabachnoi epidemii 2008 g. [World Health Organization report on the global tobacco epidemic 2008]. VOZ. Zheneva. 2012. P.14. [in Russian].
8. Doklad o situatsii v oblasti neinfektsionnykh zabolevaniy v mire 2010 g. [Report on the situation in the field of noncommunicable diseases in the world 2010]. VOZ. 2013. P.7. [in Russian].

9. Dutov S. Yu., Osmanov E. M. Kurenie kak vrednaya privychka i ego profilaktika sredstvami fizicheskoi kul'tury. [Smoking as a bad habit and its prevention by means of physical culture]. *Vestnik Tambovskogo universiteta*. [Bulletin of the University of Tambov]. 2009. №9(77). P. 306-310. [in Russian].
10. Zakroeva A., Andriyanova O., Solodovnikov A. Sravnitel'noe issledovanie pokazatelei psikhicheskogo zdorov'ya i ikh assotsiatsii s faktorami riska khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevaniy v sel'skoi i gorodskoi populyatsiyakh. [Comparative study of mental health indicators and their associations with risk factors for chronic non-communicable diseases in rural and urban populations]. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. [Ural Medical Journal]. 2009. №2 (56). P. 83-93. [in Russian].
11. Irgashev Sh. B. Formirovanie zdorovogo obraza zhizni ili sanitarno - prosvetitel'naya rabota. [Formation of a healthy lifestyle or sanitary - educational work]. *Organizatsiya i upravlenie zdravookhraneniem*. [Health Organization and Management]. 2010. №1. P.43-48. [in Russian].
12. Kaerova E., Zhuravskaya N., Matveeva L., Shestera A. Analiz osnovnykh faktorov riska razvitiya insulta. [Analysis of the main risk factors for stroke]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. [Modern problems of science and education]. 2017. № 6. P. 133. [in Russian].
13. Kazakhstan voshel v desyatku stran s vysokim riskom smerti ot neinfektsionnykh zabolevaniy. [Kazakhstan entered the top ten countries with high risk of death from non-communicable diseases]. Inform Byuro. 2018. (<https://informburo.kz/novosti/kazakhstan-voshyol-v-desyatku-stran-s-vysokim-riskom-smerti-ot-neinfektsionnykh-zabolevaniy.html>). [in Russian]. (accessed 25.02.2019)
14. Kalyagin A., Imanova N. Organizatsiya shkol dlya bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu. [Organization of schools for patients with chronic heart failure]. *Al'manakh sestriinskogo dela*. [Nursing Almanac]. 2009. №2. P. 22-28. [in Russian].
15. Kobayakova O., Starovoitova E., Kulikov E., Kirillova N., Deev I., Boikov V., Laricheva O., Chatorova Yu., Kosova N., Muzykina M., Al'mikeeva A., Balaganskaya M., Mazeina S. Model' posetiteliya tsentrov zdorov'ya tomskoi oblasti i rasprostranennost' osnovnykh faktorov riska khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevaniy sredi posetitelei tsentrov zdorov'ya. [Visitor model of Tomsk region health centers and the prevalence of the main risk factors for chronic non-communicable diseases among visitors to health centers]. *Zdravookhranenie Rossiiskoi federatsii*. [Healthcare of the Russian Federation]. 2014. №1. P. 16-19. [in Russian].
16. Kondusova Yu., Kryuchkova A., Anuchina N., Karpukhin G., Semynina N., Poletaeva I. Osobennosti otnosheniya naseleniya k faktoram riska razvitiya sakharnogo diabeta i khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevaniy. [Features of the attitude of the population to the risk factors for the development of diabetes mellitus and chronic non-communicable diseases]. *Nauchnyi al'manakh*. [Scientific Almanac]. 2016. №6-2(19). P. 362-365. [in Russian].
17. Lapteva E., Petrov V. Arterial'naya gipertenziya: printsipy diagnostiki, lecheniya, sestriinskogo ukhoda. [Hypertension: principles of diagnosis, treatment, nursing care]. *Meditsinskaya sestra*. [Nurse]. 2007. №5. P. 12-15. [in Russian].
18. Lobzhanidze B., Lugovskaya A. Vrednye privychki i ikh vliyanie na sostoyanie serdechno-sosudistoi sistemy. [Bad habits and their influence on the state of the cardiovascular system]. *Prioritetnye nauchnye napravleniya: ot teorii k praktike*. [Priority research areas: from theory to practice]. 2014. №14. P. 57-63. [in Russian].
19. Mamedov M. Metabolicheskii sindrom – bol'she, chem sochetanie faktorov riska: printsipy diagnostiki i lecheniya. [Metabolic syndrome is more than a combination of risk factors: principles of diagnosis and treatment]. *Posobie dlya vrachei*. [Manual for doctors]. Moskva. 2006. P. 48. [in Russian].
20. Miller M. Neinfektsionnaya zaboлеваemost' naseleniya kak ugroza demograficheskogo razvitiya. [Non-infectious morbidity as a threat to demographic development]. *Aktual'nye voprosy ekonomicheskikh nauk*. [Current issues of economic sciences]. 2009. №6(2). P. 96-101. [in Russian].
21. Nazarova S., Khasanova M., Abdupattaeva K., Mirkarimova M. Rol' meditsinskikh sester pervichnogo zvena pri vnedrenii zdorovogo obraza zhizni sredi naseleniya. [The role of primary care nurses in introducing a healthy lifestyle among the population]. *Molodoi uchenyi*. [Young scientist]. 2014. №5. P. 151-153. [in Russian].
22. Nazmeeva G. Sotsial'nye rabotniki v propagande zdorovogo obraza zhizni. [Social workers in promoting a healthy lifestyle]. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. [Modern high technologies]. 2005. № 4. P. 96-97. [in Russian].
23. Novoselova E. Osnovnye faktory prodolzhitel'nosti zhizni zhitelei megapolisa (na primere Moskvyy). [The main factors of life expectancy of residents of the megalopolis (on the example of Moscow)]. *Vestnik Moskovskogo universitet*. [Bulletin of Moscow University]. 2016. №2. P. 176-200. [in Russian].
24. Oftsial'nyi sait Ministerstva Zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan. [Official website of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan]. (<http://www.mz.gov.kz>). [in Russian]. (accessed 12.03.2019)
25. Pasport programmy upravleniya khronicheskimi neinfektsionnymi zabolevaniyami (PUZ). [Passport Management Program for Chronic Noncommunicable Diseases]. RGP «Respublikanskii tsentr razvitiya zdavookhraneniya». [Republican State Enterprise "Republican Center for Health Development"]. Astana. 2016. [in Russian].
26. Tanatarov S., Zharykbasova F. Bnedrenie effektivnogo upravleniya v cestrinskom ukhode za patsientami s alkogol'noi zavisimost'yu [The introduction of effective management in nursing nursing patients with alcohol dependence]. *Journal of health development*. 2018. №2(27). P.128-130. [in Russian].
27. Trubnikov V., Begun D., Borshchuk E. Otsenka rasprostranennosti povedencheskikh faktorov riska khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevaniy. [Assessing the prevalence of behavioral risk factors for chronic noncommunicable diseases]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. [Modern problems of science and education]. 2014. №3. P. 539. [in Russian].

28. Chuvakov G., Petrov V. Sestrinskii ukhod pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. [Nursing care for chronic heart failure]. *Meditsinskaya sestra*. [Nurse]. 2007. №5. P. 9-11. [in Russian].
29. Sharafutdinova N., Potapov S., Sharafutdinov M. Rezultaty sotsiologicheskogo issledovaniya obraza zhizni patsientov, obrativshikhsya v pervichnyi onkologicheskii kabinet. [The results of a sociological study of the lifestyle of patients who applied to the primary oncological office]. *Fundamentalnye issledovaniya*. [Basic research]. 2015. №1(9). P. 1966-1969. [in Russian].
30. Alcohol, tobacco and other drugs Guidelines for Nurses and Midwives. Clinical Guidelines. 2003. P.5-6.
31. Ayodapo A.O., Olukokun T.A. *Lifestyle counselling and behavioural change: role among adult hypertensives in a rural tertiary institution*. South African Family Practice. 2019. P.10.
32. Charakida M., Georgiopoulos G., Dangardt F., Chiesa S., Hughes A., Rapala A., Smith G., Lawlor D., Finer N., Deanfield J. Early vascular damage from smoking and alcohol in teenage years: the ALSPAC study. *European Heart Journal*. 2019. 40:345-353.
33. Cheryl E. Gies. Evaluating Effectiveness of an Inpatient Nurse-directed Smoking Cessation Program in a Small Community Hospital. Medical College of Ohio. 2005. P.84-85.
34. Chung-Yan C., Kai-Chow C., Ka-Ming H. Effectiveness of nurse-led patient-centered care behavioral risk modification on secondary prevention of coronary heart disease: A systematic review. *International journal of nursing studies*. 2018. 84:28-39.
35. FanshaweTR., Halliwell W., Lindson N., Aveyard P., Livingstone-Banks J., Hartmann-Boyce J. *Tobacco cessation interventions for young people*. Cochrane Database of Systematic Reviews. -2017. -11:49.
36. Giovanni G. Nicotine Addiction: *Prevention, Health Effects and Treatment Options*. New York. Nova Biomedical. 2012.
37. Helping patients with alcohol problems. A health practitioner's guide. 2003. P.32.
38. Holehouse R. Implementing smoking cessation interventions in community mental health settings: exploring nurses' readiness to change, perceived barriers and overall perceptions using a mixed methods design. University of British Columbia. 2007.
39. Kivinen E., Lehto S., Heikkila J. Evidence-based nursing clinical guidelines to ensure the quality and safety of nursing practices. The process of developing guidelines in the republic of Kazakhstan. *Journal of health development*. 2018. 2(27):10-14
40. Lancaster T., Stead LF. *Individual behavioural counselling for smoking cessation*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017. 3. P.10-15.
41. Lapcevic M., Vukovic M. Risk factors for chronic noncontiguous diseases: twelve-week prospective study. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2004.132(11-12):414-420
42. Laurant M., Biezen M., Wijers N., Watananirun K., Kontopantelis E., Vught A. *Nurses as substitutes for doctors in primary care*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018. P.2-24.
43. Lindson-Hawley N., Thompson TP., Begh R. *Motivational interviewing for smoking cessation*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015. P.1-76.
44. Littlejohn C. Holloway A. Nursing interventions for preventing alcohol-related harm. *British Journal of Nursing*. -2008. -17(1):53-59.
45. Looijman A., Jörg F., Bruggeman R., Schoevers R., Corpeleijn E. Design of the Lifestyle Interventions for severe mentally ill Outpatients in the Netherlands (LION) trial; a cluster randomised controlled study of a multidimensional web tool intervention to improve cardiometabolic health in patients with severe mental illness. *BMC Psychiatry*. 2017. 17(1):107.
46. Osmon H.E. Letter to TC Harris and Others: Attached is the Updated Overview of Anti-Smoking Organizations. Legacy Tobacco Documents Library. 2001. (<https://www.industrydocuments.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=jtmj0084>). (Дата обращения – 15.03.2019).
47. Primeau M.S. The role of nurses in ensuring quality and safety of medical care. Advanced practice nurses: delivering quality and cost-effective health care. *Journal of health development*. 2018. 2(27):44-48
48. Qaseem A., Forland F., Macbeth F., Ollenschlager G. Guidelines International Network: Toward international standards for clinical practice guidelines. *Annals of internal Medicine*. 2012; 156(7):525-531.
49. Sonmez C.I., Aydin L.Y., Turker Y., Baltaci D., Dikici S., Sariguzel Y.C., Alasan F., Deler M.H., Karacam M.S., Demir M. Comparison of smoking habits, knowledge, attitudes and tobacco control interventions between primary care physicians and nurses. *Tobacco Induced Diseases*. - 2015. 13:37.
50. Sutherland G. Current approaches to the management of smoking cessation. *Drugs*. 2002. 62:53-61.
51. Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guideline. 2008. P.37-60.
52. West R., McEwen A., Bolling K., Owen L. Smoking cessation and smoking patterns in the general population: a 1-year follow-up. *Addiction*. 2001. 96(6):891-902.
53. Zainutdinova I. Nursing care developing perspective. *Journal of health development*. 2018. 2(27):20-22.

**Контактная информация:**

**Белятко Александр Владимировна** - Кафедра общей врачебной практики №1, НАО «Медицинский Университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** (индекс) Республика Казахстан, г. Нур-Султан, ул. Петрова 12/3, кв. 62.

**Телефон:** +77029055469

**E-mail:** alexa\_0706@mail.ru



Получена: 8 марта 2019 / Принята: 1 июля 2019 / Опубликовано online: 30 августа 2019

УДК 616.133.332-084

## **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ ОККЛЮЗИИ АОРТО-ПОДВЗДОШНОГО СЕГМЕНТА**

**Алтай А. Дюсупов** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-0875-1020>  
**Бекжан С. Буланов** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8091-9663>  
**Алмаз А. Дюсупов** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2086-8873>  
**Даурен Б. Аужанов** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8378-0054>  
**Ажар А. Дюсупова** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8857-4118>  
**Бактыбала Б. Дюсупова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2658-4839>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан

### **Резюме**

**Актуальность.** Очень часто окклюзия аорто-подвздошного сегмента (АПС) сочетается с атеросклеротическим поражением артерий жизненно важных органов, влияющих на развитие осложнений и летальность. Выбор тактики лечения остается наиболее сложной задачей.

**Цель исследования.** Научное обоснование комплекса мер по улучшению результатов открытого хирургического лечения больных с окклюзионным поражением АПС.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное нерандомизированное клиническое исследование результатов хирургического лечения 134 больных с окклюзионным поражением АПС. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа - 70 больных с нестабильным течением окклюзии АПС, 2-я группа – 64 пациентов, которым по показаниям выполнялась предварительная коррекция значимой сопутствующей патологии жизненно важных органов. Для анализа количественных данных использовались t-критерий Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ, критерий Манна-Уитни, Краскелла-Уоллиса. Для сравнения качественных признаков использовались  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера. Анализ предикторов осложнений и летальности осуществляли при помощи логистической регрессии и регрессии Кокса.

**Результаты.** Летальный исход в 30-дневном послеоперационном периоде у больных 1-й группы - в 4 (5,7%) случаях, во 2-й группе больных – в 1 (1,6%) случае. 30-дневная летальность в 1-й группе больных составило 27,0 дней (95% ДИ 25,233-28,767), во 2-й группе больных – 28,859 дней (95% ДИ 28,081-29,637), (Log Rank=7,823;  $p=0,043$ ). 5-летняя летальность у больных 1-й группы составила 5 (7,7%) случаев, во 2-й группе – 2 (3,3%) случая. Выживаемость больных в 5-летнем периоде в 1-й группе больных составила 56,1 (95% ДИ 52,7-59,5) месяцев, во 2-й группе больных 58,4 (95% ДИ 56,3-60,0) месяцев (Log Rank=0,834;  $p=0,361$ ).

**Выводы.** Коррекция предикторов осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде снижает 30-дневную летальность. В 30-дневном послеоперационном периоде развитие инфаркта миокарда зависело от коррекции предикторов осложнений и фракции выброса, острая почечная недостаточность – от уровня креатинина крови; в 5-летнем послеоперационном периоде развитие инфаркта миокарда зависело от коррекции предикторов осложнений, острая почечная недостаточность – от уровня креатинина крови, а хроническая ишемия левой половины толстой кишки – от стеноза внутренней подвздошной артерии (ВПА), антеградного или ретроградного включения ВПА в магистральный кровоток при реконструкции АПС; на 5-летнюю выживаемость больных повлияли коррекция предикторов осложнений и развитие таких осложнений как инфаркт миокарда и острая почечная недостаточность.

**Ключевые слова:** окклюзия аорто-подвздошного сегмента, предикторы осложнений, открытая операция, летальность.

### **Abstract**

## **PREVENTION OF COMPLICATIONS IN AORTIC-ILIAC SEGMENT OCCLUSION SURGERY**

**Altay A. Dyussupov** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-0875-1020>  
**Bekzhan S. Bulanov** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8091-9663>  
**Almas A. Dyussupov** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2086-8873>  
**Dauren B. Auzhanov** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8378-0054>  
**Azhar A. Dyussupova** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8857-4118>  
**Baktybala B. Dyussupova** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2658-4839>

<sup>1</sup> «Semey Medical University» NJSC, Semey city, Republic of Kazakhstan

**Relevance.** Very often, occlusion of the aorto-iliac segment (AIS) is combined with atherosclerotic lesions of the arteries of vital organs that influence the development of complications and mortality. The choice of treatment tactics remains the most difficult task.

**Purpose of the study.** Scientific rationale for a set of measures to improve the results of open surgical treatment of patients with occlusive disease of AIS.

**Materials and methods.** A prospective non-randomized clinical study of the results of surgical treatment of 134 patients with occlusive AIS lesion was performed. All patients were divided into 2 groups: the 1st group - 70 patients with unstable course of AIS occlusion, the 2nd group - 64 patients who according to the indications were preliminarily corrected for significant concomitant pathology of the vital organs. For the analysis of quantitative data Student t-test, one-way analysis of variance, Mann-Whitney, Kraskell-Wallis test were used. To compare qualitative characteristics  $\chi^2$  Pearson, Fisher's exact test were used. Complications and mortality predictors were analyzed using logistic regression and Cox regression.

**Results.** Fatal outcome in the 30-day postoperative period in patients of the 1st group - in 4 (5.7%) cases, in the 2nd group of patients - in 1 (1.6%) case. 30-day mortality in the 1st group of patients was 27,0 days (95% CI 25,233-28,767), in the 2nd group of patients - 28,859 days (95% CI 28,081-29,637), (Log Rank = 7,823; p = 0,043). 5-year mortality in patients of the 1st group was 5 (7,7%) cases, in the 2nd group - 2 (3,3%) cases. Survival of patients in the 5-year period in the 1st group of patients was 56,1 (95% CI 52,7-59,5) months, in the 2nd group of patients 58,4 (95% CI 56,3-60,0) months (Log Rank = 0,834; p = 0,361).

**Conclusion.** Correction of predictors of complications in the early and late postoperative period reduces the 30-day mortality. In the 30-day postoperative period, the development of myocardial infarction depended on the correction of predictors of complications and ejection fraction, acute renal failure - from the level of creatinine in the blood; in the 5-year postoperative period, the development of myocardial infarction depended on the correction of predictors of complications, acute renal failure from the level of blood creatinine, and chronic ischemia of the left colon half - from stenosis of the internal iliac artery (IIA), antegrade or retrograde inclusion of the IIA in the main blood flow during reconstruction of the AIS; 5-year survival of patients was affected by the correction of predictors of complications and the development of such complications as myocardial infarction and acute renal failure.

**Key words:** occlusion of the aorta-iliac segment, predictors of complications, open surgery, mortality.

Түйіндеме

## АОРТА-МЫҚЫН СЕГМЕНТІНІҢ ОККЛЮЗИЯ ХИРУРГИЯСЫНДА АСҚЫНУЛАРДЫҢ АЛДЫН АЛУ

**Алтай А. Дюсупов** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-0875-1020>

**Бекжан С. Буланов** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8091-9663>

**Алмаз А. Дюсупов** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2086-8873>

**Даурен Б. Аужанов** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8378-0054>

**Ажар А. Дюсупова** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8857-4118>

**Бактыбала Б. Дюсупова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2658-4839>

<sup>1</sup> КеАҚ «Семей медициналық университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі.** Аорто-мықын сегментінің (АМС) окклюзиясымен бірге өмірлік маңызды ағзалардың артерияларының атеросклеротикалық зақымдануы өте жиі ұштасады, және де асқынулар мен өлім-жітімнің дамуына әсер етеді. Емдеу тактикасын таңдау ең күрделі мәселе болып табылады.

**Зерттеудің мақсаты.** АМС окклюзиялық зақымдануы бар науқастарды ашық хирургиялық емдеу нәтижелерін жақсарту бойынша шаралар кешенін ғылыми негіздеу.

**Материалдар мен әдістер.** АМС окклюзиялық зақымдануы бар 134 науқастың хирургиялық емдеу нәтижелеріне проспективті рандомизирленген емес клиникалық зерттеу жүргізілді. Барлық пациенттер 2 топқа бөлінді: 1-ші топ - АМС окклюзиясы тұрақсыз ағымы бар 70 науқас, 2-ші топ - 64 пациентке алдын ала өмірлік маңызы бар ағзалардың қосымша патологияларына коррекция жасалған. Сандық деректерді талдау үшін Стьюденттің t-критерийі қолданылды, бір факторлы дисперсиялық талдау, Манна-Уитни, Краскелла-Уоллис критерийі қолданылды. Сапалы белгілерді салыстыру үшін  $\chi^2$  Пирсон, Фишердің дәл өлшемі қолданылды. Асқынулар мен өлім предикторларын талдау логистикалық регрессиясы мен Кокстың регрессиясы көмегімен жүзеге асырылды.

**Нәтижелер.** 1-топтағы науқастарда операциядан кейінгі 30 күндік кезеңде өлім-жітім - 4 (5,7%) жағдайда, 2-топтағы науқастарда - 1 (1,6%) жағдайда. 30 күндік өлім-жітім 1-ші топтағы науқастардың 27,0 күнді (95% ДИ 25,233-28,767), 2 - ші топтағы науқастардың-28,859 күнді (95% ДИ 28,081-29,637), (Log Rank=7,823; p=0,043) құрады. 1-топтағы науқастарда 5 жылдық өлім-жітім 5 (7,7%) жағдайды, 2 - топта-2 (3,3%) жағдайды құрады. 5

жылдық кезеңде науқастардың 1-ші тобында тірі қалуы 56,1 (95% ДИ 52,7-59,5) айды, 2-ші топтағы науқастардың 58,4 (95% ДИ 56,3-60,0) айды (Log Rank=0,834; p=0,361) құрады.

**Тұжырымдар.** Операциядан кейінгі ерте және кеш кезеңде асқынулардың предикторларын түзету 30 күндік өлім-жітімді төмендетеді. 30 күндік операциядан кейінгі кезеңде миокард инфарктісінің дамуы асқынулардың предикторларының түзелуіне және лақтыру фракциясына байланысты, жіті бүйрек жеткіліксіздігі – қандағы креатининнің деңгейіне байланысты; операциядан кейінгі 5 жылдық кезеңде миокард инфарктісінің дамуы асқынулардың предикторларының түзелуіне байланысты, жіті бүйрек жеткіліксіздігі-қан креатининнің деңгейіне байланысты, ал тоқ ішектің сол жақ жартысындағы созылмалы ишемия – ішкі мықын артериясының (ИМА) стенозынан, АМС реконструкциясын қайта құрғанда ИМА – ның магистральды қан ағымына антеградты немесе ретроградты қосылуынан; науқастардың 5 жылдық өмір сүруіне асқынулар предикторларының түзелуі және миокард инфарктісі және жедел бүйрек жеткіліксіздігі сияқты асқынулардың дамуы әсер етті.

**Түйінді сөздер:** *орта-мықын сегментінің окклюзиясы, асқынулар предикторлары, ашық операция, өлім.*

### Библиографическая ссылка:

Дюсупов А.А., Буланов Б.С., Дюсупов А.А., Аужанов Д.Б., Дюсупова А.А., Дюсупова Б.Б. Предупреждение осложнений в хирургии окклюзии аорто-подвздошного сегмента // Наука и Здравоохранение. 2019. 4 (Т.21). С. 72-79.

Dyussupov A.A., Bulanov B.S., Dyussupov A.A., Auzhanov D.B., Dyussupova A.A., Dyussupova B.B. Prevention of complications in aortic-iliac segment occlusion surgery. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 4, pp. 72-79.

Дюсупов А.А., Буланов Б.С., Дюсупов А.А., Аужанов Д.Б., Дюсупова А.А., Дюсупова Б.Б. Аорта-мықын сегментінің окклюзия хирургиясында асқынулардың алдын алу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 4 (Т.21). Б. 72-79.

### Введение

Наиболее частые локализации атеросклеротических поражений брюшного отдела аорты - интрависцеральный отдел и подвздошные артерии. Степень нарушения проходимости может варьировать от незначительного стеноза, до полной окклюзии. Окклюзия аорто-подвздошного сегмента (АПС) имеет место в 0,9-7% случаев. При этом течение клиники варьирует от малосимптомного до критической ишемии нижних конечностей [5, 8].

Очень часто окклюзия АПС с прогрессирующей ишемией нижних конечностей сочетается с атеросклеротическим поражением артерий жизненно важных органов – сердца, головного мозга, почек, висцеральных органов [3, 5, 8].

Открытые реконструктивные операции на АПС часто выполняются по неотложным показаниям из-за высокого риска развития ишемии и гангрены конечности, хотя по характеру являются более травматичными. Только 30-60%-ам этих пациентов может быть выполнена эндоваскулярная реканализация артерий [4, 7]. Остальной части показана открытая реконструкция в связи с анатомическими особенностями и характером поражения.

Поэтому лечение данной категории больных представляется очень сложной задачей и требует разработки научно обоснованных подходов.

**Целью исследования** явилось научное обоснование комплекса мер по улучшению результатов открытого хирургического лечения больных с окклюзионным поражением АПС. Конечные точки исследования: первичная точка – предикторы 30-дневной летальности; вторичные точки исследования: предикторы госпитальных послеоперационных осложнений, осложнений в отдаленные сроки наблюдения и отдаленной выживаемости больных.

**Материалы и методы.** Дизайн исследования – проспективное нерандомизированное клиническое исследование.

Выполнен анализ результатов открытого хирургического лечения 134 больных с окклюзионным поражением АПС в период с 2010 по 2018 годы по данным отделения сердечно-сосудистой хирургии Университетского госпиталя НАО «МУС».

Критерии включения в исследование: окклюзионные поражения АПС, выполнение оперативного вмешательства в плановом или срочном порядке, открытая реконструкция АПС. Критерии исключения: юкта- и интерренальные окклюзии АПС, аневризма брюшной аорты, выполнение операции в экстренном порядке, эндоваскулярное протезирование АПС.

Все пациенты были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 70 больных, у которых при поступлении имелась клиника быстро прогрессирующей критической ишемии нижних конечностей с угрозой развития гангрены. Операции проводились в срочном порядке без предварительной коррекции сопутствующих значимых поражений артерий других бассейнов и хронических декомпенсированных состояний. 2-ю группу составили 64 пациентов, которым, при наличии показаний, выполнялась предварительная хирургическая коррекция патологии коронарного русла и сонных артерий, реваскуляризация тазового бассейна, предварительная коррекция почечной недостаточности.

Все пациенты наблюдались 30-дней после операции, в последующем интервал наблюдения каждые 6 месяцев до 5 лет.

Средний возраст больных на момент операции в 1-й группе составил 64,2 лет (Me = 65,0; Q<sub>1</sub> = 58,8; Q<sub>3</sub> = 69,4), во 2-й группе – 64,4 лет (Me = 65,0; Q<sub>1</sub> = 58,2; Q<sub>3</sub> = 70,6). По половому распределению: мужчины - 64 (91,4

%) человек в 1-й группе и 60 (93,8 %) человек во 2-й группе; женщины – 6 (8,6 %) и 4 (6,2 %), соответственно.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета статистических программ SPSS, версия 20. Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде средней (M) и стандартного отклонения (SD). В случае отсутствия подчинения закону нормального распределения количественных данных, последние представлены в виде M – выборочное среднее, Me – медиана, Q1 и Q3 – нижний и верхний квартили. Качественные данные представлены в виде абсолютного числа и процента. При проверке на нормальность распределения использовались критерии Шапиро-Уилка для выборки до 50 наблюдений и Колмогорова-Смирнова для выборки свыше 50 наблюдений. В соответствии с видом распределения в группах для анализа количественных данных использовались: t-критерий Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ, критерий Манна-Уитни, Краскелла-Уоллиса. Для сравнения качественных признаков использовались  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера. Анализ предикторов

осложнений и летальности в 30-дневный период осуществляли при помощи логистической регрессии, определения отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ), а в 5-летнем послеоперационном периоде при помощи регрессии Кокса с определением отношения рисков (ОР) и 95% ДИ, соответственно. Анализ выживаемости проводили при помощи метода Каплан-Майера и Log-Rank статистического критерия. За критерий статистически значимых различий принимали значения  $p < 0,05$ .

В предоперационном периоде особое внимание уделялось выявлению сопутствующих заболеваний и сочетанных поражений в других сосудистых бассейнах. Всем пациентам выполнялись клинические лабораторные анализы, ЭКГ, ЭхоКГ, УЗ доплерографию и ДСС артерий. МСКТ-ангиография, коронарография, транскраниальная доплерография – выполнялась только при наличии показаний.

Причиной развития окклюзии АПС в исследуемых группах являлся атеросклероз.

Распределение сопутствующей патологии в группах, табл. 1.

Таблица 1.

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

Сопутствующая патология	Абсолютное число (%)		
	1-я группа n = 70	2-я группа n = 64	p
Ишемическая болезнь сердца	59 (84,3)	52 (81,3)	0,815
Постинфарктный кардиосклероз	10 (14,3)	15 (23,4)	0,139
Нарушения мозгового кровообращения	36 (51,4)	33 (51,6)	0,922
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	6 (8,6)	7 (10,9)	0,655
Хронические обструктивные болезни легких	22 (31,4)	18 (28,1)	0,696
Артериальная гипертензия	56 (80,0)	48 (75,0)	0,688
Хронический гастрит	40 (57,1)	36 (56,3)	0,925
Аденома предстательной железы	21 (30,0)	18 (28,1)	0,793
Хроническая болезнь почек	29 (41,4)	24 (37,5)	0,736
Хронический холецистит	12 (17,1)	10 (15,6)	0,862
Сахарный диабет	8 (11,4)	6 (9,4)	0,655
Прочие заболевания	42 (60,0)	36 (56,3)	0,710

У пациентов 2-й группы в 51 (79,7%) случаях выполнена коронарография. У 17 (33,3%) больных – гемодинамически значимых поражений коронарного русла не выявлено, однососудистое поражение – в 6 (11,8%), двухсосудистое – в 16 (31,4%) случаях, трехсосудистое – у 12 (23,5%) больных.

Во 2-й группе выполняли поэтапные вмешательства. Первым этапом для профилактики осложнений в интра- и послеоперационном периоде

выполняли коррекцию коронарного русла или сонных артерий, затем, после восстановительного периода, заключительным этапом выполняли реконструкцию АПС, табл. 2.

В обеих группах больных выполнялась реконструкция АПС по поводу окклюзии: в 1-й группе больных по срочным показаниям, во 2-й группе больных в плановом порядке, табл. 3.

Таблица 2.

**Анализ проведенных операций во 2-й группе больных.**

Этапы операций	Абсолютное число (%), n = 64
<b>Одноэтапные</b>	<b>27 (42,2)</b>
Реконструкция АПС	27 (42,2)
<b>Двухэтапные</b>	<b>35 (54,7)</b>
АКШ → реконструкция АПС	21 (32,8)
ЧТКА со стентированием → реконструкция АПС	10 (15,6)
КЭАЭ → реконструкция АПС	3 (4,7)
ЧТКА со стентированием ПКА, ЧТА со стентированием ВСА → реконструкция АПС	1 (1,6)
<b>Трехэтапные</b>	<b>2 (3,1)</b>
ЧТА со стентированием ВСА → АКШ → реконструкция АПС	1 (1,6)
АКШ → КЭАЭ → реконструкция АПС	1 (1,6)
<i>Примечание:</i>	
АПС – аорто-подвздошный сегмент	
АКШ – аорто-коронарное шунтирование	
ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика	
КЭАЭ – каротидная эндартерэктомия	
ПКА – правая коронарная артерия	
ЧТА – чрескожная транслюминальная ангиопластика	
ВСА – внутренняя сонная артерия.	

Таблица 3.

**Сравнительный анализ реконструкции АПС.**

Вид реконструкции	Абсолютное число (%)		p
	1-я группа, n = 70	2-я группа, n = 64	
Бифуркационное аорто-бедренное шунтирование	59 (84,3)	44 (68,8)	0,225
Бифуркационное аорто-бедренное шунтирование с реваскуляризацией внутренней подвздошной артерии	-	6 (9,4)	-
Линейное аорто-бедренное шунтирование	11 (15,7)	7 (10,9)	0,336
Бифуркационное аорто-подвздошно-бедренное шунтирование	-	7 (10,9)	-

**Результаты исследования.** Результаты лечения оценивались в 30-дневном и 5-летнем послеоперационном периоде. Критериями оценки в 30-дневном: восстановление кровотока в нижних конечностях, адекватность кровообращения в

заинтересованных бассейнах, функция жизненно важных органов, показатели анализов крови и мочи, восстановление перистальтики кишечника, состоятельность и заживление послеоперационных ран, табл. 4.

Таблица 4.

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

Вид осложнения	Абсолютное число (%)		p
	1-я группа, n = 70	2-я группа, n = 64	
<b>Системные</b>			
Инфаркт миокарда	3 (4,3)	1 (1,6)	0,414
Острое нарушение мозгового кровообращения	2 (2,9)	-	-
Острая почечная недостаточность	4 (5,7)	1 (1,6)	0,157
Пневмония	2 (2,9)	1 (1,6)	0,655
Полиорганная недостаточность	2 (2,9)	1 (1,6)	0,655
ИТОГО	13 (18,6)	3 (4,7)	0,004
<b>Местные</b>			
Тромбоз бранши протеза	2 (2,9)	1 (1,6)	0,655
Гангрена нижней конечности	2 (2,9)	1 (1,6)	0,655
Эвентрация органов брюшной полости, релапаротомия	1 (1,4)	-	-
Лимфоррея	3 (4,3)	2 (3,1)	0,705
ИТОГО	8 (11,4)	4 (6,3)	0,225

Ранние послеоперационные осложнения у больных 1-й группы привели к смертельному исходу в 4 (5,7%) случаях. Причиной явились: острый инфаркт миокарда – 1 (1,4%), острое нарушение мозгового кровообращения – 1 (1,4%), острая почечная недостаточность – 1 (1,4%) и полиорганная недостаточность – 1 (1,4%). Во 2-

й группе 1 (1,6%) летальный исход в связи с прогрессирующей полиорганной недостаточностью.

Среднее время дожития до 30-дневной летальности в 1-й группе больных составило 27,0 дней (95% ДИ 25,233-28,767), во 2-й группе больных – 28,859 дней (95% ДИ 28,081-29,637), (Log Rank=7,823; p=0,043), рис. 1.

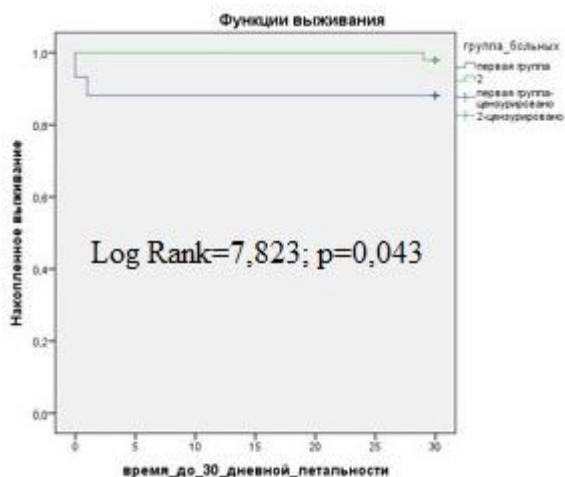


Рисунок 1. Сравнительный анализ 30-дневной летальности.

Анализ осложнений в 30-дневный период выявил связь 30-дневной летальности с коррекцией предикторов осложнений (ОШ 0,041; 95% ДИ 0,003-0,513; p=0,013) и полиорганной недостаточностью (ОШ 6,458; 95% ДИ 3,551-11,569; p=0,001). На развитие инфаркта миокарда влияли коррекция предикторов (ОШ 0,068; 95% ДИ 0,005-0,443; p=0,004) и фракция выброса (ОШ 0,911; 95% ДИ 0,859-0,965; p=0,003). Острая почечная недостаточность зависела от уровня креатинина крови (ОШ 0,076; 95% ДИ 0,024-0,352; p=0,003). Анализ других

осложнений в 30-дневный послеоперационный период не выявил их связи с возможными факторами риска.

В отдаленном периоде изучалось функционирование сосудистого протеза и кровоснабжение нижних конечностей, состоятельность анастомозов и послеоперационных ран, состояние кровообращения в артериальных бассейнах жизненно важных органов. Отдаленные результаты, в сроки от 6 месяцев до 5 лет, прослежены у 65 (92,9%) больных 1-й группы и 61 (95,3%) больных 2-й группы, табл. 5.

Таблица 5.

**Осложнения в отдаленном периоде.**

Вид осложнения	Абсолютное число (%)		p
	1-я группа, n = 65	2-я группа, n = 61	
<b>Системные</b>			
Инфаркт миокарда	3 (4,6)	1 (1,6)	0,257
Острое нарушение мозгового кровообращения	2 (3,1)	1 (1,6)	0,655
Острая почечная недостаточность	3 (4,6)	2 (3,3)	0,480
Онкологическая патология	1 (1,5)	-	
Полиорганная недостаточность	2 (3,1)	1 (1,6)	0,655
Хронический ишемический колит	3 (4,6)	1 (1,6)	0,257
ИТОГО	14 (21,5)	5 (8,2)	0,011
<b>Местные</b>			
Несостоятельность аорто-протезо-бедренного анастомоза с формированием ложной аневризмы	4 (6,2)	2 (3,3)	0,317
Послеоперационная вентральная грыжа	2 (3,1)	1 (1,6)	0,655
Спаечная кишечная непроходимость	2 (3,1)	1 (1,6)	0,655
ИТОГО	8 (12,3)	4 (6,6)	0,251

Осложнения в отдаленном периоде у больных 1-й группы привели к летальному исходу у 5 (7,7%) больных: 2 (3,1%) - инфаркт миокарда, 1 (1,5%) – острое нарушение мозгового кровообращения, в 1 (1,5%) случае причиной смерти послужила онкологическая патология, в 1 (1,5%) - прогрессирующая почечная недостаточность. Во 2-й группе летальный исход

зафиксирован у 2 (3,3%) пациентов: в 1 (1,6%) случае причиной стал инфаркт миокарда и у 1 (1,6%) больного острая почечная недостаточность.

Выживаемость больных в 5-летнем периоде в 1-й группе больных составила 56,1 (95% ДИ 52,7-59,5) месяцев, во 2-й группе больных 58,4 (95% ДИ 56,3-60,0) месяцев (Log Rank=0,834; p=0,361), рис. 2.

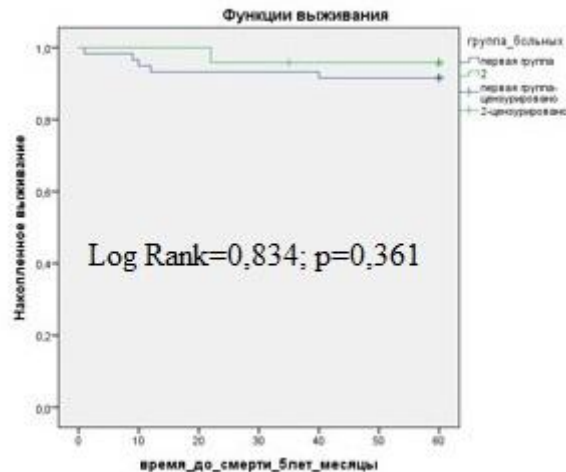


Рисунок 2. Сравнительный анализ 5-летней выживаемости больных.

В 5-летнем периоде выживаемость больных зависела от коррекции предикторов осложнений (ОР 0,146; 95% ДИ 0,108-0,456;  $p=0,034$ ), развития таких осложнений как инфаркт миокарда (ОР 3,509; 95% ДИ 1,153-5,945;  $p=0,005$ ) и острая почечная недостаточность (ОР 5,731; 95% ДИ 2,371-10,964;  $p=0,001$ ). Инфаркт миокарда в отдаленном периоде зависел от коррекции предикторов осложнений (ОР 1,145; 95% ДИ 1,052-1,246;  $p=0,002$ ), острая почечная недостаточность от уровня креатинина крови (ОР 3,017; 95% ДИ 1,921-8,739;  $p=0,001$ ), а хроническая ишемия левой половины толстой кишки от стеноза внутренней подвздошной артерии (ВПА) (ОР 1,012; 95% ДИ 1,003-1,019;  $p=0,018$ ), антеградного (ОР 0,060; 95% ДИ 0,017-0,218;  $p=0,001$ ) или ретроградного (ОР 0,201; 95% ДИ 0,067-0,666;  $p=0,010$ ) включения ВПА в магистральный кровоток при реконструкции АПС.

**Обсуждение результатов.** Проведенный анализ выявил значительное влияние сопутствующего значимого поражения коронарного русла, церебральных артерий (в том числе общей и внутренней сонной) и функции почек на ранние и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с окклюзией АПС.

Даже идеально выполненные технические аспекты хирургического лечения не дают гарантии отсутствия осложнений в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.

В связи с этим, оптимизация хирургической тактики у больных с сочетанием окклюзии АПС, ишемической болезни сердца (ИБС), нарушением мозгового кровообращения и функции почек является одним из актуальных направлений современной ангиохирургии.

Нестабильное течение окклюзии АПС у больных 1-й группы с наличием клиники критической ишемии и угрозой развития гангрены, являлось показанием для оперативного вмешательства по срочным показаниям.

Сопоставимость по сопутствующей патологии и разный алгоритм ведения пациентов в связи с характером основной патологии позволили провести сравнение двух тактик открытого хирургического лечения окклюзионного поражения АПС – без коррекции предикторов осложнений в 1-й группе и с

предварительной коррекцией во 2-й группе. Коррекция значимых артериальных поражений жизненно важных органов во 2-й группе выполнялась первым этапом, заключительным этапом выполнялась реконструкция АПС.

При реконструкции АПС у больных 2-й группы акцентировали внимание на реваскуляризацию и улучшение кровоснабжения по ВПА к органам малого таза и левой половине толстой кишки: в 6 (9,4%) случаях выполнена реваскуляризация ВПА по методике клиники, в 7 (10,9%) случаях обеспечен антеградный кровоток по ВПА путем аорто-подвздошно-бедренной реконструкции. Данные меры позволили уменьшить развитие хронического ишемического колита с 4,6% до 1,6% ( $p=0,257$ ).

Немаловажным результатом явилось, что во 2-й группе больных в 30-дневном послеоперационном периоде удалось предотвратить развитие инсульта, уменьшить количество инфаркта миокарда, осложнений со стороны почек по сравнению с 1-й группой больных. Несмотря на то, что по отдельности не было выявлено различий по частоте системных осложнений между группами, в целом, в 30-дневном послеоперационном периоде количество системных осложнений в 1-й группе больных было значимо больше по сравнению со 2-й группой больных ( $p = 0,004$ ), что также повлияло на лучшие показатели 30-дневной летальности во 2-й группе больных (Log Rank=7,823;  $p=0,043$ ). В отдаленном послеоперационном периоде количество системных осложнений также было больше в 1-й группе больных по сравнению со 2-й группой ( $p = 0,011$ ), однако различий в 5-летней выживаемости выявлено не было (Log Rank=0,834;  $p=0,361$ ).

В проведенном исследовании мы постарались проанализировать причинно-следственную связь между определенными предикторами и развитием осложнений у больных после открытой операции. Для каждого осложнения, в соответствии с патогенезом осложнения и литературными данными, были определены соответствующие факторы риска или предикторы [1, 2, 6], с которыми провели однофакторный и многофакторный регрессионный анализ. Для

выявления влияния группы больных на анализируемое событие или летальность создали переменную «Коррекция предикторов» для выделения больных 2-й группы, так как им выполняли предварительную хирургическую коррекцию патологии коронарных и сонных артерий, коррекцию почечной недостаточности, реваскуляризацию тазово-висцерального бассейна.

Таким образом, на основании проведенного сравнительного анализа конечных точек исследования при применении 2 тактик открытого хирургического лечения окклюзии АПС на фоне сопутствующей патологии со стороны жизненно важных органов можно заключить следующее:

1) на 30-дневную летальность повлияли коррекция предикторов осложнений и развитие полиорганной недостаточности;

2) в 30-дневном послеоперационном периоде развитие инфаркта миокарда зависело от коррекции предикторов осложнений и фракции выброса, острая почечная недостаточность – от уровня креатинина крови;

3) в 5-летнем послеоперационном периоде развитие инфаркта миокарда зависело от коррекции предикторов осложнений, острая почечная недостаточность – от уровня креатинина крови, а хроническая ишемия левой половины толстой кишки – от стеноза ВПА, антеградного или ретроградного включения ВПА в магистральный кровоток при реконструкции АПС;

4) на 5-летнюю выживаемость больных повлияли коррекция предикторов осложнений и развитие таких осложнений как инфаркт миокарда и острая почечная недостаточность.

#### Литература:

1. Белов Ю.В., Комаров Р.Н. Тактика хирургического лечения мультифокальных стенозированных поражений артериальных бассейнов. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2007; 3: 60-64.

2. Беспяев А.Т., Спиридонов А.А., Алякин Б.Г. с соавт. Принципы хирургического лечения атеросклеротических сочетанных поражений брахиоцефальных артерий, брюшной аорты и артерий нижних конечностей. Анналы хирургии. 2003; 4: 45-50.

3. Покровский А.В. Клиническая ангиология. Москва: «Медицина», 2004. – Том 2. – С. 15-183.

4. Сабодаш В.Б., Андреев В.В., Исагулов О.В. с соавт. Осложнения реконструктивных операций на абдоминальной аорте и артериях нижних конечностей в возрастном аспекте // Атеросклероз и дислипидемии. 2013. № 2. С 52-55.

5. Assaad M., Tolia S., Zughuib M. Leriche syndrome: the inferior mesenteric artery saves the lower extremity // SAGE Open Medical Case Reports. 2017; 5:

2050313x17740513.

6. Bredahl K., Jensen L.P., Schroeder T.V. et al. Mortality and complications after aortic bifurcated bypass procedures for chronic aortoiliac occlusive disease // Journal of Vascular Surgery. 2015. Volume 62(1). P.75-82.

7. Lucas M.L., Deibler L., Erling Jr. N et al. Surgical treatment of chronic aortoiliac occlusion // J Vasc Bras. 2015. Volume 14(1). P. 29-36.

8. Norgreen L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // Journal of Vascular Surgery. 2007. Vol. 45. №1(S). P.63.

#### References:

1. Belov Yu.V., Komarov R.N. Taktika khirurgicheskogo lecheniya mul'tifokal'nykh stenoticheskikh porazheniy arterial'nykh basseynov [Tactics of surgical treatment of multifocal stenotic lesions of arterial pools]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* [Surgery. Journal named after N.I. Pirogov]. 2007; 3: 60-64. [in Russian]

2. Bespaev A.T., Spiridonov A.A., Alekhan B.G. s soavt. Printsipy khirurgicheskogo lecheniya ateroskleroticheskikh sochetannykh porazheniy brakhiosefal'nykh arteriy, bryushnoy aorty i arteriy nizhnikh konechnostey [Principles of surgical treatment of atherosclerotic combined lesions of the brachiocephalic arteries, abdominal aorta and lower limb arteries]. *Annaly khirurgii* [Annals of surgery]. 2003; 4: 45-50. [in Russian]

3. Pokrovskiy A.V. Klinicheskaya angiologiya [Clinical angiology]. Moskva: «Meditsina», 2004. Tom 2. pp. 15-183. [in Russian]

4. Sabodash V.B., Andreev V.V., Isagulov O.V. s soavt. Oslozhneniya rekonstruktivnykh operatsiy na abdominal'noy aorte i arteriyakh nizhnikh konechnostey v vozrastnom aspekte [Complications of reconstructive operations on the abdominal aorta and lower limb arteries in an age aspect]. *Ateroskleroz i dislipidemii* [Atherosclerosis and Dyslipidemia]. 2013. №2. pp. 52-55. [in Russian]

5. Assaad M., Tolia S., Zughuib M. Leriche syndrome: the inferior mesenteric artery saves the lower extremity. *SAGE Open Medical Case Reports*. 2017; 5: 2050313x17740513.

6. Bredahl K., Jensen L.P., Schroeder T.V. et al. Mortality and complications after aortic bifurcated bypass procedures for chronic aortoiliac occlusive disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2015. Volume 62(1). P.75-82.

7. Lucas M.L., Deibler L., Erling Jr. N et al. Surgical treatment of chronic aortoiliac occlusion. *J Vasc Bras*. 2015. Volume 14(1). P. 29-36.

8. Norgreen L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery*. 2007. Vol. 45. №1(S). P.63.

#### Контактная информация:

**Дюсупов Алтай Ахметкалиевич** - заведующий кафедрой факультетской хирургии НАО «Медицинского университета Семей, г.Семей, Республика Казахстан.

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

**E-mail:** altay-doc77@mail.ru

**Телефон:** рабочий: 8-7222-569755, сотовый: +7-777-237-7825



Получена: 15 мая 2019 / Принята: 14 июня 2019 / Опубликовано online: 30 августа 2019

УДК 616.65-006-079.3

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ Ki-67, P53 У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИХ КОРРЕЛЯЦИЯ СО СТАНДАРТНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

Ерлан А. Оспанов <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>

Тасболат А. Адылханов <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей»,  
г. Семей, Республика Казахстан

### Резюме

**Введение:** Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время является одним из наиболее социально значимых онкологических заболеваний в мире. В США и некоторых странах Европы по показателям заболеваемости РПЖ вышел на первое место в структуре онкологической патологии у мужчин [2]. До 40% мужчин в возрасте от 60 до 70 лет и 70% мужчин старше 80 лет имеют различные стадии рака простаты. Более 50% заболевших обращаются к врачу с уже запущенным заболеванием в T3-T4 стадии и метастазами [3].

Последнее десятилетие знаменовалось поиском новых методов диагностики рака предстательной железы. Наиболее активным направлением научного поиска стало исследование ассоциированных молекулярно-биологических маркеров, характеризующих процессы пролиферации, апоптоза и неоангиогенеза опухолевой ткани.

Однако молекулярно-биологические маркеры еще не нашли своего места в повседневной практике врача-онкоуролога по причине недостаточности данных об их влиянии на исходы лечения.

**Цель исследования:** изучение клинического значения экспрессии иммуногистохимических маркеров (Ki 67, P53) у пациентов с раком предстательной железы в сочетании с экспрессией ПСА, щелочной фосфатазой и дифференцировкой опухоли по шкале Глисон как прогностических факторов.

**Материалы и методы.** Поперечное ретроспективное исследование проводилось на базе поликлиники Регионального онкологического диспансера г. Семей (ныне Центр ядерной медицины и онкологии г. Семей) с 1 января 2017 по 31 декабря 2017 года. Было обследовано 142 пациента с верифицированным диагнозом «рак предстательной железы», которые были разбиты на 2 подгруппы по 71 больному.

Критерием включения пациентов в исследование стало наличие уровня ПСА в сыворотке крови выше 10 нг/мл. Статистическая обработка результатов исследования была проведена при помощи пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), версия 20.0 для Windows (лицензия ГМУ г. Семей).

Коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ) лег в основу корреляционного анализа, в качестве эквивалента выражения количественной меры силы и направления связи между двумя изучаемыми признаками. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости  $p$  принимался равным или меньше 0,05 ( $p$ ).

**Результаты.** Установлена статистически значимая положительная корреляция между стадией рака предстательной железы и уровнем экспрессии Ki67, между степенью дифференцировки опухоли и уровнем Ki-67. Отмечалась положительная статистически значимая сильная связь между уровнем экспрессии Ki-67 и присутствием метастазов в регионарных лимфоузлах, а также отдаленных метастазов, положительная корреляционная связь средней силы между уровнем экспрессии Ki-67 и уровнем щелочной фосфатазы, а также сильной положительной корреляционной связи между уровнем экспрессии Ki-67 и концентрацией ПСА.

Доказана статистически значимая сильная положительная связь между уровнем экспрессии p53 и присутствием отдаленных метастазов ( $r=0,769$ ;  $p=0,001$ ), между уровнем экспрессии p53 и размером первичной опухоли ( $r=0,844$ ;  $p=0,03$ ) и между уровнем экспрессии p53 и наличием метастазов в регионарных лимфоузлах ( $r=0,871$ ;  $p=0,01$ ).

**Выводы:** В рамках проведенного исследования доказана диагностическая и прогностическая ценность изучения клинического значения экспрессии иммуногистохимических маркеров (Ki67, P53) у пациентов с раком предстательной железы в сочетании с экспрессией ПСА, щелочной фосфатазой и дифференцировкой опухоли по шкале Глисон как прогностических факторов.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, иммуногистохимические маркеры, Ki-67, P53, ПСА (простатический специфический антиген).

## Abstract

**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF Ki-67, P53 IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER AND THEIR CORRELATION WITH STANDARD INDICATORS****Erlan A. Ospanov** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>**Tasbolat A. Adylkhanov** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060><sup>1</sup> «Semey Medical University» NJSC, Semey city, Republic of Kazakhstan

**Background:** Prostate cancer is currently one of the most socially significant cancers in the world. In the United States and some European countries in terms of incidence of prostate cancer came in the first place in the structure of cancer pathology in men [2]. Up to 40% of men aged 60 to 70 years and 70% of men over 80 years have different stages of prostate cancer. More than 50% of patients go to a doctor with an already advanced disease in the T3-T4 stage and with metastases [3].

The last decade has been marked by the search for new methods of diagnosis of prostate cancer that can provide a more accurate assessment of its outcomes and minimize the negative effects and maximize the positive impact of existing treatments. The most active direction of scientific research is the study of associated molecular biological markers characterizing the processes of proliferation, apoptosis and neoangiogenesis of tumor tissue.

However, molecular biological markers have not yet found their place in the daily practice of a oncurologist due to insufficient data on their impact on treatment outcomes.

**Aim:** The aim of this study was to study the clinical significance of the expression of immunohistochemical markers (Ki67, P53) in patients with prostate cancer in combination with PSA expression, alkaline phosphatase and tumor differentiation on the Gleason scale as prognostic factors.

**Materials and methods.** Cross-sectional retrospective study was conducted on the basis of the clinic of the Regional Oncology center Semey (now the Center of nuclear medicine and Oncology Semey) from January 1, 2017 to December 31, 2017. The criterion for inclusion of patients in the study was PSA level in blood serum above 10 ng/ml. Statistical processing of the results of the study was carried out with the help of the program SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), version 20.0 for Windows (license of Semey state medical University).

Pearson correlation coefficient (r) was the basis of correlation analysis, as an equivalent expression of the quantitative measure of force and direction of the relationship between the two studied features.

**Results:** A statistically significant positive correlation between the stage of prostate cancer and the level of Ki67 expression, between the degree of tumor differentiation and the level of Ki-67 was established. There was a positive statistically significant strong relationship between the level of Ki-67 expression and the presence of metastases in regional lymph nodes, as well as distant metastases, a positive correlation between the average strength of Ki-67 expression level and alkaline phosphatase level, as well as a strong positive correlation between the level of Ki-67 expression and PSA concentration.

A statistically significant strong positive relationship between the level of p53 expression and the presence of distant metastases ( $r=0.769$ ;  $p=0.001$ ), between the level of p53 expression and the size of the primary tumor ( $r=0.844$ ;  $p=0.03$ ) and between the level of p53 expression and the presence of metastases in regional lymph nodes ( $r=0.871$ ;  $p=0.01$ ) was proved.

**Conclusions:** The study proved the diagnostic and prognostic value of the study of the clinical expression of immunohistochemical markers (Ki67, P53) in patients with prostate cancer in combination with PSA expression, alkaline phosphatase and tumor differentiation on the Gleason scale as prognostic factors.

**Key words:** prostate cancer, immunohistochemical markers, Ki-67, P53, PSA (prostate specific antigen).

## Түйіндеме

**ҚУЫҚАСТЫ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА  
Ki-67, P53 БОЛЖАМАЛЫ МАҢЫЗДЫЛЫҒЫ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ  
СТАНДАРТТЫ КӨРСЕТКІШТЕРМЕН КОРРЕЛЯЦИЯСЫ****Ерлан А. Оспанов** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>**Тасболат А. Адылханов** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060><sup>1</sup> КеАҚ «Семей медициналық университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы

**Кіріспе:** Қуықасты безі қатерлі ісігі (ҚБҚІ) қазіргі уақытта әлем бойынша ең әлеуметтік маңызы зор онкологиялық аурулардың бірі болып табылады. АҚШ-та, Еуропаның кейбір елдерінде ауыру көрсеткіштері бойынша ҚБҚІ ерлер арасындағы онкологиялық патология құрылымында бірінші орынға шықты [2]. 60 жастан 70 жасқа дейінгі ерлердің 40 %-ға дейінгі мөлшері және 80 жастан жоғары ерлердің 70 %-ы қуықасты безі қатерлі ісігінің әртүрлі сатысымен ауырады. Ауруға шалдыққандардың 50 %-дан астамы дәрігерге әбден асқындырып, T3-T4 сатыларында және метастазаларға жеткізіп бір-ақ қаралады [3].

Соңғы онжылдық қуықасты безі қатерлі ісігін анықтаудың жаңа әдістерін іздеумен ерекшеленді. Ғылыми ізденістің ең бір белсенді жүргізілген бағыты қатерлі ісік тінінің пролиферация, апоптоз және неоангиогенез процестерін сипаттайтын аралас молекулярлық-биологиялық маркерлерін зерттеу болды.

Алайда молекулярлық-биологиялық маркерлер онкоуролог дәрігердің күнделікті практикасынан әлі де өз орнын тапқан жоқ, себебі олардың емдеудің соңғы нәтижесіне әсерлері туралы деректер жеткіліксіз.

**Зерттеудің мақсаты:** қуықасты безінің қатерлі ісігіне шалдыққан пациенттердегі иммуногистохимиялық маркерлердің (Ki 67, P53) экспрессиясының простатаға тән антиген экспрессиясымен, сілтілі фосфатазамен және қатерлі ісіктің Глисон межелігі бойынша болжамалы факторлар ретінде нақтылануымен үйлесімдіктегі клиникалық маңызын зерттеу.

**Материалдары және әдістері.** Көлденең ретроспективті зерттеу Семей қ. Өңірлік онкологиялық диспансерінің емханасы (қазіргі Семей қ. Ядролық медицина және онкология орталығы) базасында 2017 жылғы 1 қаңтардан бастап 2017 жылғы 31 желтоқсанға дейін жүргізілді. Қуықасты безінің қатерлі ісігі анықталған диагнозымен 142 пациент қаралды, олар 71 науқастан тұратын 2 қосалқы топқа бөлінді.

Пациенттерді зерттеуге қосудың критеріі қан сарысуындағы простатаға тән антиген деңгейінің 10 нг/мл-ден жоғары көлемде анықталуы болды. Зерттеу нәтижелерін статистикалық өңдеу SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) бағдарламалар пакетінің көмегімен жүргізілген болатын, Windows-қа арналған 20.0 нұсқасы (Семей қ. ММУ лицензиясы).

Пирсон корреляциясының коэффициенті (r) күштің сандық шамасын және зерттелетін екі белгінің арасындағы байланыстардың бағытын білдіретін эквивалент ретінде корреляциялық талдауға негіз болды. Статистикалық талдаудың барлық процедураларында p маңыздылық деңгейі 0,05 (p) тең немесе одан аз деп қабылданды.

**Нәтижелері.** Қуықасты безі қатерлі ісігінің сатылары мен Ki67 экспрессиясы деңгейі арасындағы, қатерлі ісіктің нақтылануы мен Ki-67 деңгейі арасындағы статистикалық маңызды оң корреляция белгіленді. Ki-67 экспрессиясы деңгейі мен оқшауланған лимфа түйіндерде метастазалардың, сондай-ақ қашықтағы метастазалардың болуының арасында статистикалық маңызды күшті оң байланыс, Ki-67 экспрессиясы деңгейі мен сілтілі фосфатаза деңгейі арасындағы орташа күшті оң корреляциялық байланысы, сондай-ақ Ki-67 экспрессиясы деңгейі мен простатаға тән антиген концентрациясы арасындағы күшті оң корреляциялық байланыс анықталды.

p53 экспрессиясы деңгейі мен қашықтағы метастазалардың болуы арасындағы (r=0,769; p=0,001), p53 экспрессиясы деңгейі мен бастапқы қатерлі ісіктің көлемі арасындағы (r=0,844; p=0,03) және p53 экспрессиясы деңгейі мен оқшауланған лимфа түйіндерінде метастазалардың болуы арасындағы статистикалық маңызды күшті оң байланыс дәлелденді.

**Қорытындылар:** Жүргізілген зерттеу аясында қуықасты безінің қатерлі ісігіне шалдыққан пациенттердегі иммуногистохимиялық маркерлер экспрессиясының (Ki67, P53) простатаға тән антиген экспрессиясымен, сілтілі фосфатазамен және қатерлі ісіктің Глисон межелігі бойынша болжамалы факторлар ретіндегі нақтылануымен үйлесімдіктегі клиникалық маңызын зерттеудің диагностикалық және болжамалы құндылығы дәлелденді.

**Түйінді сөздер:** қуықасты безінің қатерлі ісігі, иммуногистохимиялық маркерлер, Ki-67, P53, ПТА (простатаға тән антиген).

### Библиографическая ссылка:

Оспанов Е.А., Адылханов Т.А. Прогностическая значимость Ki-67, P53 у больных раком предстательной железы и их корреляция со стандартными показателями // Наука и Здравоохранение. 2019. 4 (Т.21). С. 80-89.

Osmanov E.A., Adykhonov T.A. Prognostic significance of Ki-67, P53 in patients with prostate cancer and their correlation with standard indicators // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 4, pp. 80-89.

Оспанов Е.А., Адылханов Т.А. Қуықасты безі қатерлі ісігімен ауыратын науқастарда Ki-67, P53 болжамалы маңыздылығы және олардың стандартты көрсеткіштермен корреляциясы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 4 (Т.21). Б. 80-89.

### Введение

Последнее десятилетие знаменовалось поиском новых методов диагностики рака предстательной железы, способных обеспечить более точную оценку его исходов, тем самым минимизировать негативные эффекты и максимизировать положительное воздействие существующих методов лечения. Диагностическая ценность комплекса рутинных методов обследования пациентов с болезнями предстательной железы в настоящее время преимущественно определяется исследованием уровня простат-специфического антигена (ПСА) и его фракций, ТРУЗИ,

пальцевого ректального исследования и МРТ, обладающих довольно низкой специфичностью [6].

Наиболее активным направлением научного поиска стало исследование ассоциированных молекулярно-биологических маркеров, характеризующих процессы пролиферации, апоптоза и неоангиогенеза опухолевой ткани.

Одним из перспективных направлений иммуногистохимических исследований при раке простаты является изучение экспрессии p53 – гена-супрессора опухолевого роста. P53 локализуется на коротком плече 17 хромосомы, участвуя в регуляции

процессов пролиферации, апоптоза и ангиогенеза. Этот ген отвечает за синтез соответствующего белка, который подавляет синтез фетального фактора роста и индуцирует синтез белка IGFBP3 [4].

Роль P53 как независимого биомаркера исходов рака предстательной железы изучалась в ряде клинических исследований. Так, *Kudahetti S. с соавторами* изучали экспрессию этого онкомаркера на когорте 705 пациентов, получавших консервативное лечение по поводу локализованного рака простаты. Гиперэкспрессия P53 была статистически значима ( $p < 0,001$ ) связана с выживаемостью пациентов с раком предстательной железы, на основании чего авторы делают вывод, что данный биомаркер должен исследоваться у всех пациентов с вновь диагностированным раком для оценки их прогноза [17].

*Ritter M.A.* с соавторами исследовали способность p53 прогнозировать долговременные исходы лучевой терапии на когорте, состоящей из 53 пациентов с раком простаты. Гиперэкспрессия p53 отмечалась у 40% пациентов. Пациенты с более высокими показателями экспрессии p53 демонстрировали худшие результаты долгосрочного биохимического контроля над заболеванием после проведения лучевой терапии. Аномальные значения p53 могут использоваться в качестве выбора метода лечения в пользу хирургического вмешательства, более высокой дозы лучевой терапии или таргетной для p53 терапии [20].

Ki-67 остается одним из наиболее популярных биомаркеров в диагностике онкозаболеваний. Его прогностическая значимость была наиболее детально изучена у пациентов с раком молочной железы [11, 22, 24]. По сути, Ki-67 представляет собой ядерный белок, который связан с процессом клеточной пролиферации. Ki-67 - это специфический белок, антиген ракового процесса, который является регуляторным. Его появление соответствует вступлению клетки в митоз, что позволяет использовать его в качестве универсального маркера пролиферации при оценке роста злокачественных опухолей, в том числе и РПЖ. Индекс Ki-67, определяемый как отношение количества клеток с интенсивной ядерной реакцией на Ki-67 к общему числу клеток, является независимым показателем прогноза рецидива и выживаемости у больных РПЖ. [1, 21].

Было найдено несколько исследований по оценке перспективности применения Ki-67 в качестве прогностического фактора при раке простаты. В своем исследовании *Dunsmuir W.D.* с соавторами протестировали ряд биомаркеров, включая MIB-1 (иногда используется в клинической практике для определения индекса Ki-67), на тканях простаты 156 мужчин с установленной стадией рака и степенью дифференцировки.

*Borre M.* с соавторами оценили прогностическое значение экспрессии VCL-2 и Ki-67 у 114 пациентов с раком предстательной железы, средний срок наблюдения за которыми составил 15 лет. По данным авторов, наиболее благоприятный прогноз отмечался среди пациентов, в отношении которых был продемонстрирован отрицательный результат

окрашивания на VCL-2 и низкий уровень экспрессии Ki-67 [10].

Таким образом, на основе анализа доступных литературных источников можно сделать вывод о возрастающей актуальности рака предстательной железы в общей структуре онкологических заболеваний, что, в значительной степени, связано со старением населения и укоренением европейского образа жизни и питания. Поскольку благодаря социальным реформам, проводимым Правительством, в Казахстане отмечается увеличение продолжительности жизни и рост общего благополучия населения, следует ожидать повышения значимости рака простаты как онкопатологии. В связи с этим, поиск высокоточных методов диагностики рака предстательной железы, позволяющих устанавливать диагноз на ранней стадии и прогнозировать исходы заболевания для своевременного назначения эффективных методов лечения, является весьма перспективным [5].

**Целью** данного исследования явилось изучение клинического значения экспрессии иммуногистохимических маркеров (Ki67, P53) у пациентов с раком предстательной железы в сочетании с экспрессией ПСА, щелочной фосфатазой и дифференцировкой опухоли по шкале Глисон как прогностических факторов.

#### **Материалы и методы**

По своему дизайну данное исследование было проспективным поперечным. Исследование проводилось на базе поликлиники Регионального онкологического диспансера г. Семей (ныне Центр ядерной медицины и онкологии г. Семей) с 1 января 2017 по 31 декабря 2017 года. Критерием включения пациентов в исследование стало наличие уровня ПСА в сыворотке крови выше 10 нг/мл. Вычисление размера выборки производилось при помощи программы медицинской статистики EpiInfo, версия 7. В исследовании участвовали 142 пациента с верифицированным диагнозом рака предстательной железы, которые были разбиты на 2 подгруппы по 71 больных.

Для определения факторов, достоверно влияющих на неблагоприятный прогноз течения заболевания, был выполнен унивариантный анализ для стратифицированных показателей исследования каждого маркера на факторы, определяющие прогноз заболевания. К таким факторам были отнесены:

- 1) факт поражения опухолью лимфатических узлов;
- 2) появление отдаленных метастазов;
- 3) рецидив заболевания;
- 4) летальный исход по причине прогрессирования основного заболевания.

В первую подгруппу вошел 71 человек, у которых помимо общепринятых методов диагностики (уровень сывороточного ПСА, шкала Глисон, щелочная фосфатаза) определялся и уровень экспрессии Ki-67. На этом этапе исследования перед нами стояла задача по проверке гипотезы о наличии связей между уровнем экспрессии Ki-67 и степенью дифференцировки злокачественной опухоли по системе Глисон, уровнем

щелочной фосфатазы и сывороточного ПСА, а также стадией заболевания по системе TNM.

По уровню концентрации ПСА в сыворотке крови, пациенты были разделены на три категории:

- 1) 10-15 нг/мл;
- 2) 16-20 нг/мл;
- 3) 21 нг/мл и выше.

По степени дифференцировки опухоли по системе Глисон, пациенты были разделены на 4 категории:

(1) Gleason X – дифференцировка не может быть определена;

(2) Gleason score 2-6 – высокодифференцированная опухоль;

(3) Gleason score 7 – умеренно-дифференцированная опухоль;

(4) Gleason score 8-10 – низкодифференцированная опухоль.

Уровень щелочной фосфатазы учитывали, как соответствующий нормальному значению (40-130 МЕ/л) и повышенный (>130 МЕ/л).

Для оценки уровня экспрессии Ki67 в тканях предстательной железы, все случаи рака предстательной железы были разделены на две основные группы: с низким и средним уровнем экспрессии ( $\leq 20\%$  пролиферирующих клеток) и высоким уровнем экспрессии (свыше  $20\%$  пролиферирующих клеток).

Во вторую группу исследования вошел 71 пациент, у которых помимо общепринятых методов диагностики (уровень сывороточного ПСА, шкала Глисон, щелочная фосфатаза), определялся и уровень экспрессии p53. Нашей задачей на этом этапе была проверка гипотезы о наличии связей между уровнем экспрессии p53 и степенью дифференцировки злокачественной опухоли по системе Глисон, уровнем щелочной фосфатазы и сывороточного ПСА, а также стадией заболевания по системе TNM. Мы придерживались тех же критериев по определению уровня сывороточного ПСА, щелочной фосфатазы и степени дифференцировки опухоли по системе Глисон, что и у пациентов первой группы.

Маркер p53 является белком, который отвечает за контроль процессов клеточного цикла и подавляет рост опухоли. Мутация гена p53 приводит к неконтролируемой пролиферации клеток и угнетению апоптоза. По наличию или отсутствию уровня экспрессии p53 мы разбили все случаи рака предстательной железы на две группы:

- 1) экспрессия есть;
- 2) экспрессии нет.

Статистическая обработка результатов исследования была проведена при помощи пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), версия 20.0 для Windows (лицензия ГМУ г. Семей).

Коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ) лег в основу корреляционного анализа, в качестве эквивалента выражения количественной меры силы и направления связи между двумя изучаемыми признаками. Коэффициент корреляции может принимать значения от  $-1$  до  $+1$ . Если значение по модулю находится ближе

к  $1$ , то это означает наличие сильной связи, а если ближе к  $0$  — связь слабая или вообще отсутствует.

При оценке силы связи коэффициентов корреляции нами была применена шкала Чеддока:

Таблица 1.

**Интерпретация результатов корреляционного анализа силы связи между переменными.**

Значение коэффициента $r$	Связь между переменными
от 0 до 0,3	очень слабая
от 0,3 до 0,5	слабая
от 0,5 до 0,7	средняя
от 0,7 до 0,9	сильная
от 0,9 до 1	очень сильная

При наличии положительного коэффициента корреляции делалось заключение, что изменение одной переменной прямо пропорционально связано с изменением второй переменной. При получении в результате анализа отрицательного коэффициента корреляции принимался вывод, что при увеличении одной переменной, вторая переменная снижается прямо пропорционально. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости  $p$  принимался равным или меньше  $0,05$  ( $p < 0,05$ ).

Тема исследования была одобрена Этическим Комитетом Государственного Медицинского Университета г. Семей (Протокол № 4 от 14.10.2015 г.). Имеется информированное согласие пациентов на проведение исследования.

**Результаты исследования**

Для проверки гипотезы о наличии связей между уровнем экспрессии Ki-67 и степенью дифференцировки злокачественной опухоли, а также между уровнем экспрессии Ki-67 и стадией заболевания был проведен корреляционный анализ.

Результаты исследования представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, имеется статистически значимая положительная корреляция слабой силы ( $r=0,472$ ;  $p=0,002$ ) между стадией рака предстательной железы и уровнем экспрессии Ki67. Нами была найдена зависимость между степенью дифференцировки опухоли и уровнем Ki-67 в виде наличия отрицательной корреляции средней силы ( $r=-0,586$ ;  $p=0,001$ ).

Анализ корреляционных связей между уровнем экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и глубиной прорастания первичной опухоли не было выявлено значимых различий ( $r=0,211$ ;  $p=0,30$ ). Однако отмечалась положительная статистически значимая сильная связь между уровнем экспрессии Ki-67 и присутствием метастазов в регионарных лимфоузлах ( $r=0,752$ ;  $p=0,003$ ), а также отдаленных метастазов ( $r=0,841$ ;  $p=0,002$ ).

Как видно из таблицы 2, в которой представлены результаты корреляционного анализа, установлено наличие положительной корреляционной связи средней силы между уровнем экспрессии Ki-67 и уровнем щелочной фосфатазы ( $r=0,644$ ;  $p=0,005$ ), а также сильной положительной корреляционной связи между уровнем экспрессии Ki-67 и концентрацией ПСА ( $r=0,788$ ;  $p=0,03$ ).

Таблица 2.

Корреляционный анализ по установлению связей между уровнем экспрессии Ki-67 и стадией заболевания, степенью дифференцировки опухоли предстательной железы по системе Глисон.

Переменные	Высокий уровень Ki-67, n=23 N (%)	Средний и низкий уровень Ki-67, n=48 N (%)	Значение p	г-коэффициент корреляции
Стадия заболевания				
I стадия	1 (4,3%)	5 (10,4%)	0,002	0,472
IIA стадия	4 (17,4%)	10 (20,8%)		
II B стадия	6 (26,1%)	10 (20,8%)		
III стадия	7 (30,4%)	19 (39,6%)		
IV стадия	5 (21,8%)	4 (8,4%)		
Степень дифференцировки опухоли предстательной железы по Глисон				
Высоко-дифференцированная опухоль (Gleason score 2-6) абс. (%)	7 (30,4%)	13 (27,1%)	0,001	0,586
Умеренно-дифференцированная опухоль (Gleason score 7) абс. (%)	9 (39,1%)	25 (52,1%)		
Низкодифференцированная опухоль (Gleason score 8-10), абс. (%)	6 (26,2%)	10 (20,8%)		
Дифференцировка не может быть определена (Gleason X), абс. (%)	1 (4,3%)	0		

Таблица 3.

Результаты корреляционного анализа по установлению связей между уровнем экспрессии Ki-67 и уровнем щелочной фосфатазы, а также концентрацией ПСА.

Переменные	высокий уровень Ki-67, n=23 N (%)	средний и низкий уровень Ki-67, n=48 N (%)	Значение p	г-коэффициент корреляции
Щелочная фосфатаза				
в норме	9 (39,1%)	27 (57 %)	0,005	0,644
Повышена	14 (60,9%)	21 (43%)		
Концентрация ПСА				
10-15 нг/мл	5 (21,7%)	23 (47,9%)	0,03	0,788
16-20 нг/мл	11 (47,8%)	16 (33,3)		
более 20 нг/мл.	7 (30,5%)	9 (18,8%)		

Таким образом, корреляционный анализ показал зависимость между уровнем экспрессии Ki-67 и уровнем щелочной фосфатазы, концентрацией ПСА, что может быть использовано как диагностический критерий для определения прогноза.

На следующем этапе исследования (2-я группа) мы решили проверить гипотезу о наличии корреляционных связей между уровнем экспрессии p53 и степенью дифференцировки злокачественной опухоли, а также между уровнем экспрессии p53 и стадией заболевания. Результаты исследования представлены в таблице 4

Как видно из таблицы 4, установлена статистически значимая отрицательная, средняя по силе корреляционная связь ( $r=-0,548$ ;  $p=0,003$ ). Зависимости экспрессии p53 от стадии заболевания в ходе нашего исследования не было установлено.

Изучение корреляционной связи между экспрессией маркера апоптоза p53 и глубиной прорастания первичной опухоли не позволило установить значимые различия ( $r=0,008$ ;  $p=0,30$ ). Однако отмечалась статистически значимая сильная положительная связь между уровнем экспрессии p53 и присутствием отдаленных метастазов ( $r=0,769$ ;  $p=0,001$ ), между уровнем экспрессии p53 и размером первичной опухоли ( $r=0,844$ ;  $p=0,03$ ) и между уровнем экспрессии p53 и наличием метастазов в регионарных лимфоузлах ( $r=0,871$ ;  $p=0,01$ ).

Таблица 5 представляет результаты корреляционного анализа по установлению связей между уровнем экспрессии p53 и уровнем щелочной фосфатазы, а также концентрацией сывороточного ПСА.

Таблица 4.

**Изучение корреляционных связей между уровнем экспрессии p53 и стадией заболевания, степенью дифференцировки опухоли предстательной железы по Глисон.**

Переменные	p53 экспрессия есть, n=17 N (%)	p53 экспрессии нет, n=54 N (%)	Значение p	r-коэффициент корреляции
<b>Стадия заболевания</b>				
I стадия	0	6 (11,1%)	0,3	0,008
IIA стадия	3 (17,6%)	11 (20,4%)		
IIB стадия	4 (23,5%)	13 (24,1%)		
III стадия	6 (35,3%)	19 (35,2%)		
IV стадия	4 (23,5%)	5 (9,2%)		
<b>Степень дифференцировки опухоли предстательной железы по Глисон</b>				
Высоко-дифференцированная опухоль (Gleason score 2-6) абс. (%)	5 (29,4%)	15 (27,8%)	0,003	-0,548
Умеренно-дифференцированная опухоль (Gleason score 7) абс. (%)	7 (41,2%)	27 (50%)		
Низкодифференцированная опухоль (Gleason score 8-10) абс. (%)	4 (23,5%)	12 (22,2%)		
Дифференцировка не может быть определена (Gleason X) абс. (%)	1 (5,9%)	0		

Как видно из таблицы 5, проведение корреляционного анализа позволило нам установить наличие статистически значимой положительной корреляционной связи слабой и средней силы между

экспрессией p53 и уровнем щелочной фосфатазы ( $r=0,348$ ;  $p=0,002$ ), а также концентрацией ПСА ( $r=0,655$ ;  $p=0,003$ ).

Таблица 5.

**Изучение корреляционных связей между экспрессией p53 и уровнем щелочной фосфатазы, а также концентрацией ПСА.**

Переменные	P53 экспрессия есть, n=17 N (%)	P53 экспрессии нет, n=54 N (%)	Значение p	r-коэффициент корреляции
<b>Щелочная фосфатаза</b>				
в норме	12 (70,6%)	43(79,6 %)	0,002	0,348
повышен	5 (29,4%)	11(20,4%)		
<b>Концентрация ПСА</b>				
от 10-15 нг/мл	7(41,2%)	22 (40,7%)	0,003	0,655
16-20нг/мл	5 (29,4%)	17 (31,5%)		
более 20 нг/мл	5 (29,4%)	15 (27,8)		

### Обсуждение результатов

Учитывая глобальное постарение населения, в том числе мужского, проблема ранней диагностики и прогноза рака предстательной железы у мужчин старше 40 лет в ближайшем будущем не утратит своей остроты. В рамках проведенного исследования доказана диагностическая и прогностическая ценность изучения клинического значения экспрессии иммуногистохимических маркеров (Ki67, P53) у пациентов с раком предстательной железы в сочетании

с экспрессией ПСА, щелочной фосфатазой и дифференцировкой опухоли по шкале Глисон как прогностических факторов.

Полученные результаты открывают перспективы дальнейших исследований в этой области, среди которых оценка диагностической и прогностической ценности других маркеров болезней предстательной железы, выявление взаимосвязи иммуногистохимических маркеров и эффективности лечения различных болезней предстательной железы.

В нашем исследовании установлена статистически значимая положительная корреляция между стадией РПЖ и экспрессии Ki 67, также между степенью дифференцировки опухоли и уровнем Ki 67. Аналогичные данные представлены в работах других авторов. Так, исследование Пульбере И.И. с соавторами выявили положительную корреляционную связь между градацией по шкале Глисона и индексом пролиферации клеток по показателю Ki 67 ( $r_s=0,674$ ) [7].

Проведенный нами анализ результатов исследования показал зависимость между уровнем экспрессии Ki-67 и присутствием метастазов в регионарных лимфоузлах, а также отдаленных метастазов. Klog LY с соавторами также изучали возможность использования гиперэкспрессии Ki-67 для оценки прогрессирования рака предстательной железы. Проведение регрессионного анализа позволило авторам установить, что гиперэкспрессия Ki-67 значимо связана с развитием отдаленных метастазов ( $p<0,0001$ ), раково-специфической смертностью ( $p=0,0007$ ) и общей смертностью ( $p=0,01$ ) [15].

Наши исследования показали зависимость между уровнем экспрессии Ki-67 и уровнем щелочной фосфатазы, концентрацией ПСА, что может быть использовано как диагностический критерий для определения прогноза.

Эти данные совпадают с ранее полученными результатами. Так по, по мнению Vantis с соавторами, экспрессия Ki-67 в препаратах карциномы предстательной железы достоверно коррелировала с оценкой по шкале Глисон ( $P <0,001$ ) и с повышенным уровнем ПСА в сыворотке крови ( $P <0,001$ ) [7]. В то время как Missaoui с соавторами установили наличие связей между смертностью и повышенной экспрессией Ki-67 ( $p = 0,05$ ), но они не выявили связей повышенной экспрессии Ki-67 с оценкой опухоли по шкале Глисон и уровнем сывороточного ПСА [18]. По данным Verhoven с соавторами, Ki-67 является независимым предиктором метастазирования и смертности при раке простаты [23].

В целом, прогностическая значимость экспрессии Ki-67 у пациентов с раком простаты была продемонстрирована в ряде других исследований. Так, по данным Verpey с соавторами, определение Ki-67 предоставляет дополнительную информацию к исследованию опухоли по шкале Глисон и определению сывороточного ПСА в плане общей выживаемости больных [9].

Далее, в нашем исследовании установлена статистически значимая отрицательная, средняя по силе корреляционная связь между уровнем экспрессии p53 и степенью дифференцировки злокачественной опухоли, что свидетельствует о закономерности того, что чем выше экспрессия p53, тем меньше вероятность выявления недифференцированной клеточной трансформации (Gleason X). По данным Inoue с соавторами, повышенная экспрессия p53 была ассоциирована с оценкой по шкале Глисон и служила индикатором послеоперационного прогрессирования рака простаты [14].

Отмечалась статистически значимая сильная положительная связь между уровнем экспрессии p53 и

присутствием отдаленных метастазов, между уровнем экспрессии p53 и размером первичной опухоли и между уровнем экспрессии p53 и наличием метастазов в регионарных лимфоузлах. Установлено также наличие статистически значимой положительной корреляционной связи между экспрессией p53 и уровнем щелочной фосфатазы, а также концентрацией ПСА.

Таким образом, экспрессия p53 имеет важное значение при оценке долгосрочного прогноза рака предстательной железы.

Ряд авторов отмечали, что частота экспрессии p53 значительно коррелирует со стадией опухоли, гормональным статусом, появлением костных метастазов, смертностью от рака, рецидивом опухоли и снижением безрецидивной выживаемости [8, 12, 13, 16] и что данный биомаркер должен исследоваться у всех пациентов с вновь диагностированным раком для оценки их прогноза [17].

#### **Заключение**

Таким образом, в ходе проведения исследования отмечалось наличие статистически значимой корреляционной связи между экспрессией Ki-67 и стадией РПЖ ( $p=0,002$ ), степенью дифференцировки опухоли ( $p=0,001$ ), присутствием отдаленных метастазов ( $p=0,02$ ). Была установлена статистически значимая корреляционная связь между экспрессией p53 и степенью дифференцировки опухоли по системе Глисон ( $p=0,03$ ), присутствием отдаленных метастазов ( $p=0,01$ ), размером первичной опухоли ( $p=0,03$ ), наличием метастазов в регионарных лимфоузлах ( $p=0,01$ ), уровнем щелочной фосфатазы ( $p=0,02$ ) и ПСА ( $p=0,03$ ).

**Конфликт интересов:** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, а также, что ни одна часть данной статьи не была опубликована в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

**Вклад авторов:** Е. Оспанов - набор материала, обработка данных, написание статьи. Т. Адылханов – научное руководство, осуществлял общий контроль за ходом исследования и корректировка окончательной версии статьи.

**Финансирование:** Авторы не получали никакого финансирования для проведения данного исследования. Данное исследование выполнено в рамках диссертационной работы Е. Оспанова «Совершенствование методов диагностики рака предстательной железы на основе изучения его эпидемиологических и иммуногистохимических особенностей» на соискание степени доктора PhD.

#### **Литература:**

1. Авдошин В.П., Бабиченко И.И., Котельникова Е.В. Прогностическое значение экспрессии иммуногистохимических маркеров Ki 67, ММР 9 и коллагена IV у больных папиллярным уротелиальным раком мочевого пузыря // Онкоурология. 2011, №3. Р. 66–70.
2. Аляев Ю.Г., Безруков Е.А., Шестиперов П.А. Роль ПСА в диагностике рака предстательной железы в условиях урологической клиники. Анализ 10-летнего опыта применения маркера // Медицинский вестник Башкортостана. 2009. Т.4, №2. Р. 107-111.
3. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В. и др. Гистосканинг в ранней диагностике рака



предстательной железы // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. №2. P.2612-268.

4. Зезеров Е.Г. Гормональные и молекулярно-биологические факторы патогенеза рака предстательной железы // Вопр. онкол. 2001. Т.47, №2. С. 174-181.

5. Оспанов Е.А., Адылханов Т.А., Токанова Ш.Е., Семенова Ю.М., Кулабухова Н.С., Даулетьярова М.А., Мур М.А. Иммуногистохимические исследования в диагностике рака предстательной железы // Наука и здравоохранение. 2017. №6. С.131-146.

6. Пульбере С.А., Бабиченко И.И., С.В. Котов С.В., Р.И. Гуспанов Р.И. Применение иммуногистохимических методов исследования в диагностике рака предстательной железы // Вестник урологии. 2017, №3. P.30-38

7. Bantis A., Giannopoulos A., Gonidi M. et al. Expression of p120, Ki-67 and PCNA as proliferation biomarkers in imprint smears of prostate carcinoma and their prognostic value // Cytopathology. 2004. Vol.15, №1. P. 25-31.

8. Bauer J.J., Sesterhenn I.A., Mostofi F.K. et al. Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer // J Urol. 1996. Vol.156, № 4. P.1511-1516.

9. Berney D.M., Gopalan A., Kudahetti S., Fisher G., Ambrosine L., Foster C.S., Reuter V., Eastham J. et al. Ki-67 and outcome in clinically localised prostate cancer: analysis of conservatively treated prostate cancer patients from the Trans-Atlantic Prostate Group study // Br J Cancer. 2009. Vol.100, №6. P.888-893.

10. Borre M., Stausbol-Gron B., Nerstrom B., Overgaard J. Immunohistochemical BCL-2 and Ki-67 expression predict survival in prostate cancer patients followed expectantly // Prostate Cancer Prostatic Dis. 1998. Vol.1. P.268-275.

11. Bullwinkel J., Baron-Lühr B., Lüdemann A., Wohlenberg C., Gerdes J., Scholzen T. Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells // J. Cell. Physiol. 2006. Vol. 206, №3. P. 624-635.

12. Concato J., Jain D., Uchio E. et al. Molecular markers and death from prostate cancer // Ann Intern Med.-2009. Vol.150, №9. P.595-603.

13. Fonseca G.N., Srougi M., Leite K.R. et al. The role of HER2/ neu, BCL2, p53 genes and proliferating cell nuclear protein as molecular prognostic parameters in localized prostate carcinoma // Sao Paulo Med J. 2004. Vol. 122, №3. P.124-127.

14. Inoue T., Segawa T., Shiraishi T. et al. Androgen receptor, Ki67, and p53 expression in radical prostatectomy specimens predict treatment failure in Japanese population // Urol. 2005. Vol.66, № 32. P.2-7.

15. Khor L.Y., Bae K., Paulus R., Al-Saleem T., Elizabeth H.M., Grignon D.J., Che M., Venkatesan V. et al. MDM2 and Ki-67 predict for distant metastasis and mortality in men treated with radiotherapy and androgen deprivation for prostate cancer: RTOG 92-02 // Am J Clin Oncol. 2009. Vol.27. P. 3177-3184.

16. Kluth M., Harasimowicz S, Burkhardt L, et al. Clinical significance of different types of p53 gene alteration

in surgically treated prostate cancer // Int J Cancer. 2014. Vol.135, №13. P.1369-13805

17. Kudahetti S., Fisher G., Ambrosine L., Foster C., Reuter V., Eastham J., Møller H., Kattan M.W. et al. p53 immunochemistry is an independent prognostic marker for outcome in conservatively treated prostate cancer // BJU Int. 2009. Vol.104. P.20-24.

18. Missaoui N., Abdelkarim S.B., Mokni M., Hmissa S. Prognostic Factors of Prostate Cancer in Tunisian Men: Immunohistochemical Study // Asian Pac J Cancer Prev. 2016. Vol.17, №5. P. 26-55.

19. Quinn D.I., Henshall S.M., Sutherland R.L. Molecular markers of prostate cancer outcome // Eur J Cancer. 2005. Vol. 41, №8. P. 58-87.

20. Ritter M.A., Gilchrist K.W., Voytovich M., Chappell R.J., Verhoven B.M. The role of p53 in radiation therapy outcomes for favorable-to-intermediate-risk prostate cancer // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002. Vol.53. P.574-580.

21. Rubio J., Ramos D., Lopez-Guerrero J.A., Iborra I., Collado A., et al. Immunohistochemical expression of ki-67 antigen, cox-2 and bax/bcl-2 in prostate cancer; prognostic value in biopsies and radical prostatectomy specimens // Eur. Urol. 2005. Vol. 48, №5. P. 745-751.

22. Sonnenblick A., Francis P.A., Azim H.A., de Azambuja E., Nordenskjöld B., Gutiérrez J., Quinaux E., Mastropasqua M.G. et al. Final 10-year results of the Breast International Group 2-98 phase III trial and the role of Ki67 in predicting benefit of adjuvant docetaxel in patients with oestrogen receptor positive breast cancer // European Journal of Cancer. 2015. Vol. 51, №12. P. 1481-1489.

23. Verhoven B., Yan Y., Ritter M. et al. Ki-67 is an independent predictor of metastasis and cause-specific mortality for prostate cancer patients treated on Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013. Vol.86, №3. P.17-23

24. Yerushalmi R., Woods R., Ravdin P.M., Hayes M.M., Gelmon K.A. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential // The Lancet. Oncology. 2010. Vol. 11, №2. P. 174-183.

#### References:

1. Avdoshin V.P., Babichenko I.I., Kotelnikova E.V. Prognosticheskoe znachenie ekspressii immunogistokhimicheskikh markerov Ki 67, MMP 9 i kollagena IV u bol'nykh papillyarnym urotelial'nym rakom mochevogo puzyrya [Prognostic value of expression of the immunohistochemical markers Ki 67, MMP 9 and collagen IV in patients with papillary urothelial bladder cancer]. *Onkourologiya* [Oncourology]. 2011, №3. P. 66-70. [in Russian]

2. Alyaev Yu.G., Bezrukov E.A., Shestipero P.A. Rol' PSA v diagnostike raka predstatel'noi zhelezy v usloviyakh urologicheskoi kliniki. Analiz 10-letnego opyta primeneniya markera [Role of PSA in the diagnosis of prostate cancer in the urological clinic. Analysis of 10 years of experience in the application of the marker]. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana* [Medical journal of Bashkortostan]. 2009. Vol. 4, №2. P. 107-111. [in Russian]

3. Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Amosov A.V. et al. Gistokanning v rannei diagnostike raka predstatel'noi zhelezy [Histoscanning in the early diagnosis of prostate cancer]. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana* [Medical

Bulletin of Bashkortostan]. 2013. №2. P.2612-268. [in Russian]

4. Zezerov E.G. Gormonal'nye i molekulyarno-biologicheskie faktory patogeneza raka predstatel'noi zhelezy [Hormonal and molecular biological factors of the pathogenesis of prostate cancer]. *Voprosy onkologii* [Questions of Oncology]. 2001. Vol. 47, №2. P. 174-181. [in Russian]

5. Ospanov E.A., Adylhanov T.A., Tokanova Sh.E., Semenova Yu.M., Kulabukhova N.S., Dauletyarova M.A., Moore M.A. Immunogistokhimicheskie issledovaniya v diagnostike raka predstatel'noi zhelezy [Immunohistochemical studies in the diagnosis of prostate cancer]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017. No. 6. P. 131-146. [in Russian]

6. Pulbere S.A., Babichenko I.I., Kotov S.V., Guspanov R.I. Primenenie immunogistokhimicheskikh metodov issledovaniya v diagnostike raka predstatel'noi zhelezy [Application of immunohistochemical research methods in the diagnosis of prostate cancer]. *Vestnik urologii* [The journal of urology]. 2017. №3. P. 30-38 [in Russian]

7. Bantis A., Giannopoulos A., Gonidi M. et al. Expression of p120, Ki-67 and PCNA as proliferation biomarkers in imprint smears of prostate carcinoma and their prognostic value. *Cytopathology*. 2004. Vol.15, №1. P. 25-31.

8. Bauer J.J., Sesterhenn I.A., Mostofi F.K. et al. Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 1996. Vol.156, № 4. P.1511-1516.

9. Berney D.M., Gopalan A., Kudahetti S., Fisher G., Ambroisine L., Foster C.S., Reuter V., Eastham J. et al. Ki-67 and outcome in clinically localised prostate cancer: analysis of conservatively treated prostate cancer patients from the Trans-Atlantic Prostate Group study // *Br J Cancer*. 2009. Vol.100, №6. P.888-893.

10. Borre M., Stausbol-Gron B., Nerstrom B., Overgaard J. Immunohistochemical BCL-2 and Ki-67 expression predict survival in prostate cancer patients followed expectantly. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 1998. Vol.1. P.268-275.

11. Bullwinkel J., Baron-Lühr B., Lüdemann A., Wohlenberg C., Gerdes J., Scholzen T. Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells. *J. Cell. Physiol*. 2006. Vol. 206, №3. P. 624-635.

12. Concato J., Jain D., Uchio E. et al. Molecular markers and death from prostate cancer. *Ann Intern Med*. 2009. Vol.150, №9. P.595-603.

13. Fonseca G.N., Srour M., Leite K.R. et al. The role of HER2 / neu, BCL2, p53 genes and proliferating cell nuclear protein as molecular prognostic parameters in

localized prostate carcinoma. *Sao Paulo Med J*. 2004. Vol. 122, №3. P.124-127.

14. Inoue T., Segawa T., Shiraishi T. et al. Androgen receptor, Ki67, and p53 expression in radical prostatectomy specimens predict treatment failure in Japanese population. *Urol*. 2005. Vol.66, № 32. P.2-7.

15. Khor L.Y., Bae K., Paulus R., Al-Saleem T., Elizabeth H. M., Grignon D.J., Che M., Venkatesan V. et al. MDM2 and Ki-67 predict for distant metastasis and mortality in men treated with radiotherapy and androgen deprivation for prostate cancer: RTOG 92-02. *Am J Clin Oncol*. 2009. Vol.27. P. 3177-3184.

16. Kluth M., Harasimowicz S, Burkhardt L, et al. Clinical significance of different types of p53 gene alteration in surgically treated prostate cancer. *Int J Cancer*. 2014. Vol.135, №13. P.1369-13805

17. Kudahetti S., Fisher G., Ambroisine L., Foster C., Reuter V., Eastham J., Møller H., Kattan M.W. et al. p53 immunohistochemistry is an independent prognostic marker for outcome in conservatively treated prostate cancer. *BJU Int*. 2009. Vol.104. P.20-24.

18. Missaoui N., Abdelkarim S.B., Mokni M., Hmissa S. Prognostic Factors of Prostate Cancer in Tunisian Men: Immunohistochemical Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016. Vol.17, №5. P. 26-55.

19. Quinn D.I., Henshall S.M., Sutherland R.L. Molecular markers of prostate cancer outcome. *Eur J Cancer*. 2005. Vol. 41, №8. P. 58-87.

20. Ritter M.A., Gilchrist K.W., Voytovich M., Chappell R.J., Verhoven B.M. The role of p53 in radiation therapy outcomes for favorable-to-intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002. Vol.53. P.574-580.

21. Rubio J., Ramos D., Lopez-Guerrero J.A., Iborra I., Collado A., et al. Immunohistochemical expression of ki-67 antigen, cox-2 and bax/bcl-2 in prostate cancer; prognostic value in biopsies and radical prostatectomy specimens. *Eur. Urol*. 2005. Vol. 48, №5. P. 745-751.

22. Sonnenblick A., Francis P.A., Azim H.A., de Azambuja E., Nordenskjöld B., Gutiérrez J., Quinaux E., Mastropasqua M.G., et al. Final 10-year results of the Breast International Group 2-98 phase III trial and the role of Ki67 in predicting benefit of adjuvant docetaxel in patients with oestrogen receptor positive breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2015. Vol. 51, №12. P. 1481-1489.

23. Verhoven B., Yan Y., Ritter M. et al. Ki-67 is an independent predictor of metastasis and cause-specific mortality for prostate cancer patients treated on Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013. Vol.86, №3. P.17-23

24. Yerushalmi R., Woods R., Ravdin P.M., Hayes M.M., Gelmon K.A. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *The Lancet. Oncology*. 2010. Vol. 11, №2. P. 174-183.

#### Контактная информация:

**Оспанов Ерлан Абеуханович** - PhD докторант кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Семей». г.Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** 071400, Восточно-Казахстанская область, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева 103;

**E-mail:** erlan-ospanov-87@mail.ru

**Телефон:** сот: 87470520980

Получена: 15 мая 2019 / Принята: 14 июня 2019 / Опубликовано online: 30 августа 2019

УДК 61 614.7; 616.2; 616-008

## **ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ Г. АЛМАТЫ ЛЕГОЧНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ В КОНТЕКСТЕ С ЗАГРЯЗНЕНИЕМ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА**

**Марина Б. Лю** <sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7865-0017>

**Наиля А. Ибрагимова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1618-900X>

**Дохтурбек А. Адамбеков** <sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3594-4250>

<sup>1</sup> АО «Научный центр противоинфекционных препаратов», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан

### **Резюме**

**Введение:** Увеличение заболеваемости населения болезнями органов дыхания (БОД): хроническим бронхитом, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), астмой связывают с загрязнением атмосферного воздуха.

**Цель:** выявление взаимосвязи между уровнем загрязнения атмосферного воздуха г Алматы взвешенными частицами и заболеваемостью болезнями органов дыхания населения за период 2013-2017 гг., в том числе, таких как астма, хронический бронхит, ХОБЛ.

**Материалы и методы:** При выполнении эпидемиологического исследования были использованы сведения за 2013-2017 гг. по городу Алматы о первичной заболеваемости болезнями органов дыхания МКБ 10 (J00-J99) жителей 3-х возрастных групп (дети 0-14 лет, подростки 15-17 лет, взрослые старше 18 лет), и данные о концентрации взвешенных частиц в атмосфере города. Показатели заболеваемости рассчитывали на 100 000,0 населения. Ретроспективное исследование проводили с применением общепринятых методов статистики с помощью Microsoft Excel. Для всех численных данных рассчитывали среднеквадратичное отклонение, определяли уровень статистической значимости с помощью t-критерия Стьюдента, рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Для установления зависимости уровня заболеваемости от воздействия взвешанных веществ был использован однофакторный регрессионный анализ с уравнением регрессии. Для оценки тесноты/силы корреляционной связи использовали коэффициент детерминации аппроксимации по шкале Чеддока.

**Результаты:** На основании проведенного эпидемиологического анализа заболеваемости населения города Алматы болезнями органов дыхания за период 2013-2017 годы и уровня загрязнения воздуха взвешенными веществами за этот же период показано, что первичная заболеваемость БОД за пятилетний период колеблется от 50 947,0 до 65 301,0 случаев на 100 000,0 населения. В структуре заболеваемости по всем возрастным группам наибольшее число случаев приходится на острый бронхит, остальные нозологии по убывающей – пневмония, бронхит инфекционный, астма, ХОБЛ, бронхит неинфекционный, рак легких. Заболеваемость острым бронхитом среди БОД за 5 лет у детей и подростков составляет более половины случаев, для взрослого населения она возросла в 1,5 раза. Заболеваемость астмой у детей и подростков за этот период увеличилась в 1,4 раза, у взрослых – в 1,7 раза. Заболеваемость ХОБЛ за пятилетний период увеличилась в 2,8 раз, причем для взрослого населения старше 18 лет – в 4,1 раза. Заболеваемость раком с 2013-2017 гг. увеличилась более, чем в 4 раза. Болезни органов дыхания инфекционного характера имеет некоторую динамику снижения особенно в возрастной группе до 18 лет. Показатели загрязнения воздуха взвешенными веществами за пятилетний период увеличились, кратность превышения составила 1,2 ПДК. Выявлена взаимосвязь между уровнем загрязнения атмосферного воздуха г. Алматы взвешенными частицами и заболеваемостью болезнями органов дыхания населения за период 2013-2017 гг. Установлен прямой тип связи и сильная корреляционная зависимость по шкале Чеддока между заболеваемостью астмой ( $P \leq 0,05$ ), бронхитом, ХОБЛ и уровнем загрязнения взвешенными частицами. Происходит рост заболеваемости нозологиями, обусловленными загрязнением воздуха, в том числе РМ.

**Выводы:** Установлен рост первичной заболеваемости населения города Алматы в период 2013-2017 годы болезнями органов дыхания. В структуре заболеваемости по всем возрастным группам наибольшее число случаев приходится на острый бронхит, отмечается увеличение заболеваемости астмой, ХОБЛ и раком легких. Выявлена прямая высокая корреляционная зависимость между заболеваемостью астмой, бронхитом, ХОБЛ и уровнем загрязнения взвешенными частицами в атмосферном воздухе города Алматы.

**Ключевые слова:** болезни органов дыхания, возрастные группы, бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, астма, загрязнение воздуха, взвешенные вещества.

## Abstract

**ASSESSMENT OF PULMONARY DISEASES INCIDENCE  
IN ALMATY CITY IN THE CONTEXT OF AIR POLLUTION****Marina B. Lyu** <sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7865-0017>**Nailya A. Ibragimova** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1618-900X>**Dohтурbek A. Adambekov** <sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3594-4250><sup>1</sup> JSC “Scientific center of Anti-infectious drugs”, Almaty city, Republic of Kazakhstan;<sup>2</sup> I.K.Akhunbaeva Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek city, Kyrgyzstan

**Introduction:** An increase in the incidence of respiratory organs diseases (ROD) in the population: chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and asthma are associated with air pollution.

**Purpose:** identification of relationship between the level of air pollution in Almaty with suspended particles and incidence of respiratory diseases in the population for the period 2013-2017, including such as asthma, chronic bronchitis, COPD.

**Materials and methods:** When epidemiological study was carried out, information on primary incidence of respiratory diseases in the Almaty city for 2013-2017 was used ICD 10 (J00-J99) of 3 age groups residents (children 0-14 years old, adolescents 15-17 years old, adults over 18 years old), and data on the concentration of suspended particles in the city atmosphere. The incidence rates were calculated per 100,000.0 of the population. A retrospective study was conducted using generally accepted statistical methods using Microsoft Excel. For all numerical data, standard deviation was calculated, level of statistical significance was determined using the Student t-test, and the Pearson correlation coefficient was calculated. For establishment of the dependence of the incidence rate on the effects of suspended solids, a one-way regression analysis with the regression equation was used. For assessment of the correlation tightness/strength, the coefficient of determination of approximation on the Cheddock scale was used.

**Results:** Based on an epidemiological analysis of the respiratory diseases incidence in the Almaty city for the period 2013-2017 and the level of air pollution with suspended solids over the same period, it was shown that the primary incidence of ROD for a five-year period ranges from 50,947.0 to 65,301.0 cases per 100,000.0 of the population. In the structure of morbidity in all age groups, the largest number of cases is attributable to acute bronchitis; remaining nosologies in decreasing order are pneumonia, infectious bronchitis, asthma, COPD, non-infectious bronchitis, lung cancer. The incidence of acute bronchitis among ROD for 5 years in children and adolescents is more than half the cases, for the adult population it increased by 1.5 times. The incidence of asthma in children and adolescents during this period increased 1.4 times, in adults – 1.7 times. The incidence of COPD over a five-year period increased by 2.8 times, and for adults over 18 years of age – by 4.1 times. Cancer incidence from 2013-2017 increased by more than 4 times. Infectious respiratory diseases have a certain dynamics of decline, especially in the age group up to 18 years. The indicators of air pollution with suspended solids increased over a five-year period, the excess ratio was 1.2 MPC. The relationship between the level of air pollution in Almaty by suspended particles and the incidence of respiratory diseases in the population for the period 2013-2017 is revealed. A direct type of connection and a strong correlation on the Cheddock scale were established between the incidence of asthma ( $P \leq 0.05$ ), bronchitis, COPD and the level of contamination with suspended particles. There is an increase in the incidence of nosologies due to air pollution, including PM.

**Conclusions:** An increase in the primary morbidity of the population of Almaty city in the period 2013-2017 was established by respiratory diseases. In the structure of morbidity in all age groups, the largest number of cases is acute bronchitis, an increase in the incidence of asthma, COPD and lung cancer is noted. A direct high correlation was found between the incidence of asthma, bronchitis, COPD and the level of contamination with suspended particles in the atmospheric air of Almaty city.

**Key words:** *respiratory organs diseases, age groups, bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, air pollution, suspended solids.*

Түйіндеме

**АЛМАТЫ ҚАЛАСЫ ХАЛҚЫНЫҢ АТМОСФЕРАЛЫҚ АУАНЫҢ  
ЛАСТАНУЫ КОНТЕКСТІНДЕ ӨКПЕ АУРУЛАРЫ  
ЖАҒДАЙЫН БАҒАЛАУ****Марина Б. Лю** <sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7865-0017>**Наиля А. Ибрагимова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1618-900X>**Дохтурбек А. Адамбеков** <sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3594-4250><sup>1</sup> «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ, Алматы қ, Қазақстан Республикасы;<sup>2</sup> Қырғыз мемлекеттік медицина академиясы И. К. Ахунбаева, Бішкек қ., Қырғызстан

**Кіріспе:** тұрғындардың тыныс жолдарының ауруларының артуы (ТЖАА): созылмалы бронхит, өкпенің созылмалы ауруы (ӨСА), мен астманы қоршаған ортадағы атмосфералық ауаның ластануымен байланыстырады.

**Мақсаты:** Алматы қаласының аспалы бөлшектермен ластануының 2013-2017 жылдар аралығындағы тыныс алу органдарының астма, созылмалы бронхит және ӨСА сияқты ауруларына әсерін анықтау.

**Материалдар мен тәсілдер:** Эпидемиологиялық зерттеу жүргізуде 2013-2017 жылдар аралығындағы Алматы қаласы тұрғындарының 3 тобы (0-14 жас аралығындағы балалар, 15-17 жас аралығындағы жасөспірімдер және 18 жастар асқан ересектер) мен ауадағы аспалы бөлшектер жиынтығының тыныс алу органдары ауруының алғашқы деректері 10 (J00-J99) пайдаланылды. Ауру көрсеткіштері 100 000,0 тұрғынға есептелді. Ретроспективті зерттеу Microsoft Excel жалпықолданыстағы статистикалық тәсілін қолдана отырып жүргізілді. Барлық сандық деректерді шығаруда орташа квадраттық ауытқулар есептелді, статистикалық ауытқулар Стьюденттің t-критерилері негізінде анықталды, коэффициенттер Пирсонның корреляциясы жолымен есептелді. Ауру мөлшерінің сыртқы өлшемді заттардың ықпалына байланыстылығы мен регрессияның мөлшерін анықтауда бірфакторлы регрессивті талдау пайдаланылды. Күшті түзеткіш байланысты бағалауда Чеддоктың жуықтауды анықтау коэффициенті пайдаланылды.

**Нәтижелер:** 2013-2017 жылдар аралығында Алматы қаласы тұрғындарының тыныс жолдары ауруларына ұшырауы мен осы мерзім аралығындағы ауаның мөлшерлі заттармен улануына қатысты жүргізілген эпидемиологиялық талдау – тыныс жолдары ауруларының алғашқы дертіне ұшырау көрсеткіші 100 000,0 адамға шаққанда 50 947,0 мен 65 301,0 аралығында екенін көрсетті. Барлық жастағы топтар арасындағы аурудың құрылымына көз жүгіртсек – көп бөлігі бронхитке шалдықса, онан әрі пневмония, инфекциялық бронхит, астма, инфекциялық емес бронхит және өкпе обыры болып төмендей береді. Соңғы 5 жыл ішінде тыныс органдары ауруна шалдыққандардың ішінде балалар мен жасөспірімдер саны жартысын құраса, ересектер арасында бұл көрсеткіш 1,5 есе өскен. Астмамен ауыратындар арасында балалар мен жасөспірімдер саны 1,4 есе өссе, ересектер арасында 1,7 есе көбейген. 5 жыл ішінде ӨСА ауыратындар саны 2,8 есе көбейген, ересек тұрғындар арасында бұл көрсеткіш 4,1 есе. 2013-2017 жылдар аралығында обырмен ауырғандар саны 4 есеге артқан. Тыныс жолдарының инфекциялық аурулары көрсеткіші 18 жасқа дейінгілер арасында шамалы төмендеген. Аталмыш мерзім ішінде ауаны өлшеулі заттармен ластану көрсеткіші артып, 1,2 РЕК өкпаған. 2013-2017 жылдар арасында Алматы қаласы тұрғындарының тыныс жолдары ауруларына ұшырауы мен қаладағы ауаның ластануы арасындағы байланыс анықталды. Чеддок шкаласы бойынша есептегенде астмаға ( $P \leq 0,05$ ), бронхит, ӨСА-ға ұшырау мен ауаның өлшеулі заттармен залалдануының мөлшерінің тікелей қатыстылығы анықталды. Ауаның ластануымен байланысты нозология сырқатымен ауырғандар саны артып келеді.

**Қорытынды:** 2013-2017 жылдар аралығында Алматы қаласы тұрғындарының арасында тыныс алу жолдарының алғашқы сырқаттарына ұшырау деректері арта түскен. Аурудың тұрғындардың барлық топтарының арасында таралуына қарар болсақ, көп бөлігі бронхитке тиесілі. Онан әрі астма, ӨСА мен өкпе обыры тұр. Бронхитпен, ӨСА-мен, астмамен ауыратындардың сандарының артуы мен қаладағы ауа ластануының арасындағы тікелей байланыс анықталды.

**Түйінді сөздер:** тыныс алу жолдары аурулары, жастық топтар, бронхит, созылмалы обструктивті өкпе аурулары, астма, ауаның ластануы, өлшеулі заттар.

### Библиографическая ссылка:

Лю М.Б., Ибрагимова Н.А., Адамбеков Д.А. Оценка заболеваемости населения г. Алматы легочными болезнями в контексте с загрязнением атмосферного воздуха // Наука и Здравоохранение. 2019. 4 (Т.21). С. 90-99.

Lyu M.B., Ibragimova N.A., Adambekov D.A. Assessment of pulmonary diseases incidence in Almaty city in the context of air pollution // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 4, pp. 90-99.

Лю М.Б., Ибрагимова Н.А., Адамбеков Д.А. Алматы қаласы халқының атмосфералық ауаның ластануы контекстінде өкпе аурулары жағдайын бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 4 (Т.21). Б. 90-99.

### Введение

В последние годы стали рассматривать проблемы, связанные с загрязнением воздуха, и в контексте, связанные с этим последствия для здоровья населения. В настоящее время 91% населения мира живет в местах, где качество воздуха не соответствует нормативам, и количество загрязняющих веществ, превышает установленные ВОЗ пределы [29, 30]. Как известно, воздействие загрязненного атмосферного воздуха способствует увеличению заболеваемости и смертности [12]. Так, именно с загрязнением атмосферного воздуха связывают около 4,2 миллиона случаев смерти в год от инсульта, болезней сердца, рака легких и хронических респираторных заболеваний [30].

Среди загрязняющих веществ атмосферного воздуха наибольшим отрицательным воздействием на здоровье обладают взвешенные вещества или твердые

частицы (particulate matter, PM):  $\leq 2,5$  мкм ( $PM_{2,5}$ ), твердые частицы  $\leq 10$  мкм ( $PM_{10}$ ); газы: озон ( $O_3$ ), диоксид серы ( $SO_2$ ) и диоксид азота ( $NO_2$ ). Практически 40-70% всех взвешенных частиц приходится на частицы диаметром менее 10 мкм. Основными органами-мишенями накопления PM являются легкие, печень, почки, сердце и мозг [5].

Частицы в соответствии с их аэродинамическими диаметрами подразделяются на три категории: крупные  $PM_{2,5-10}$  с аэродинамический диаметром в диапазоне от 2,5 до 10 мкм, которые осаждаются в основном в первичных бронхах; мелкие  $PM_{2,5}$  в пределах от 0,1 до 2,5 мкм, которые способны проникать через альвеолы; и ультрадисперсные  $PM_{0,1}$  мкм и менее (UFP), которые могут проникать через клеточные мембраны и взаимодействовать непосредственно с клеточными структурами [8].

В основе патогенетических механизмов  $PM_{2.5-10}$ ,  $PM_{2.5}$  и  $PM_{0.1}$  мкм и менее имеются некоторые различия. Так,  $PM_{2.5-10}$  мкм вызывают активацию нейтрофилов и эозинофилов: повышение уровней провоспалительных цитокинов, интерлейкинов (IL)-8, IL-1 $\beta$ , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ); индуцируют антигенпрезентирующие клеточные воспалительные реакции за счет снижения экспрессии врожденных иммунных рецепторов CD11b/комплемента 3 (CR3), CD64/Fc $\gamma$ RI и антиген-презентирующих рецепторов CD40 и CD86/B7-2, и одновременное повышение экспрессии воспалительного рецептора CD16/Fc $\gamma$ RIII и низкоаффинного IgE-рецептора CD23 в макрофагах, что наблюдалось у пациентов с астмой, подвергшихся воздействию  $PM_{2.5-10}$ ; индуцирует Т-хелперные (Th)2- и Th17-опосредованные иммунные ответы путем подавления экспрессии IL-12 и интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ) и увеличения секреции IL-10 в антиген-специфических Т-клетках.

$PM_{2.5}$  способны проникать в альвеолы воздушным потоком, вызывают дисбаланс Т-хелперов, повышая уровень TNF- $\alpha$  и Th2-опосредованных цитокинов IL-4 и IL-10, одновременно снижая Th1 и цитокин IFN- $\gamma$ , что приводит к дисбалансу отношения Th1/Th2, значительно увеличивают экспрессию IL-13 и IL-17; индуцируют окислительный стресс путем увеличения экспрессии каталитической субъединицы глутамат-цистеинлигазы (GCLC), гемоксигеназы-1 (HO-1) и NADPH-хинон-оксидоредуктазы (NQO-1) в эпителиальном легком, вызывая апоптоз и аутофагию из-за активации LC3A/B (биомаркеров аутофагии), каспазы-3; 8; 9, В-клеточную лимфому 2 (BCL2).

$PM_{0.1}$  мкм и менее (UFP – ultra fine particles) вызывают тяжелое воспаление при астме: обнаруживаются в крови сразу после вдыхания и остаются в легких до 6 часов, вызывая тяжелые эозинофильные воспалительные реакции, хемотаксис альвеолярных макрофагов, повреждая легочный эпителий, вызывают Th2-опосредованное воспаление путем активации цитокинов IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13 [31].

Итак, токсичность PM связывают с двумя аспектами. Во-первых, частицы могут проникать в газообменную область легкого и тем самым проникать в систему кровообращения. Во-вторых, частицы могут абсорбировать многие другие переносимые по воздуху токсичные вещества на своей поверхности, такие как тяжелые металлы, полициклические ароматические углеводороды, а также органические и неорганические ионы [32].

Среди заболеваний легких хронический бронхит (ХБ) обладает рядом специфических клинических проявлений и оказывает влияние на качество жизни. ХБ проявляется как хронический кашель с выделением мокроты, частотой не менее 3 месяцев в год в течение двух лет подряд [26]. Заболевание характеризуется воспалением крупных дыхательных путей (бронхит), малых дыхательных путей (бронхиолит) и разрушением легочной паренхимы с образованием крупных дыхательных путей (эмфизема). Хронический бронхит – это часто сопутствующее заболевание хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), которое еще

больше увеличивает заболеваемость и смертность [17]. Региональное загрязнение  $NO_2$ , ТЧ $_{2.5}$ , элементарным и органическим углеродом связано с симптомами бронхита [25].

Хронический бронхит является фенотипом ХОБЛ [20]. ХОБЛ является четвертой по значимости причиной смерти в мире, и на индивидуальном уровне оказывает существенное негативное влияние на качество жизни [28]. ХОБЛ поражает до 10% населения во всем мире и, по оценкам, станет в 2020 году третьей по частоте причиной смертности от болезней [10]. Острые обострения ХОБЛ и хронического бронхита связаны с кратковременным воздействием загрязнения воздуха [7]. Выявлена роль загрязнения воздуха в развитии ХОБЛ [22] и случаев обострения астмы [27].

Астма – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, для которого характерны кашель, одышка и удушье, сопровождается гиперреактивностью дыхательных путей [14]. В ходе эпидемиологических исследований установлено, что повышенные концентрации  $PM_{2.5}$  коррелируют с повышенной заболеваемостью и госпитализацией с приступами астмы [24]. У пациентов с астмой, подвергшихся воздействию  $PM_{2.5-10}$ , развивается воспалительный ответ со сниженной экспрессией врожденных иммунных рецепторов CD11b / рецептор комплемента 3 (CR3), CD64 / Fc $\gamma$ RI, антиген-презентирующих рецепторов CD40 и CD86 / B7-2, и одновременно повышенной экспрессией воспалительного рецептора CD16 / Fc $\gamma$ RIII и низкоаффинного IgE-рецептора CD23 в макрофагах [6]. Увеличение уровня заболеваемости детского населения астмой также связывают с загрязнением атмосферного воздуха городским транспортом [11, 18].

Корреляционный анализ показал взаимосвязь между воздействием сажи,  $NO_2$ , ТЧ $_{2.5}$ , и ТЧ $_{10}$  с развитием астмы у детей [19].

**Целью исследования** является выявление взаимосвязи между уровнем загрязнения атмосферного воздуха г. Алматы взвешенными частицами и заболеваемостью болезнями органов дыхания населения за период 2013-2017 гг., в том числе, таких как астма, хронический бронхит, ХОБЛ.

#### **Материалы и Методы**

Исследования осуществляли в рамках проведения инициативной научно-исследовательской работы. Согласно поставленной цели о выявлении взаимосвязи между показателями заболеваемости и уровнем загрязнения воздуха г. Алматы, провели сравнительное изучение данных за пятилетний период 2013-2017 гг. При выполнении эпидемиологического исследования были использованы:

1) сведения о первичной заболеваемости болезнями органов дыхания МКБ 10 (J00-J99) жителей города Алматы за 2013-2017 гг. среди трех возрастных групп (дети 0-14 лет, подростки 15-17 лет, взрослые старше 18 лет), предоставленные «Управлением общественного здоровья города Алматы» за 2013-2017 гг. (согласно договору № 160/18 от 02.04.2018 г. об оказании услуг – предоставление информации по запросам).

2) данные Комитета по статистике Министерства национальной экономики Республики Казахстан, которые находятся в свободном доступе на сайте <http://stat.gov.kz/>;

3) данные по запросу о концентрации взвешенных частиц за 2013-2017 гг. в атмосфере г. Алматы, предоставленные филиалом РГП на праве хозяйственного ведения «Казгидромет» Министерства энергетики Республики Казахстан, №22-01-21/979 от 26.07.2018 г.

Изучались показатели абсолютного количества зарегистрированных случаев болезней органов дыхания (БОД), удельного веса БОД и относительных показателей в общей структуре заболеваемости населения г. Алматы. Показатели заболеваемости рассчитывали на 100 000 населения.

Статистическую обработку данных проводили с применением общепринятых методов с помощью Microsoft Excel. Для всех численных данных рассчитывали среднеквадратичное отклонение, определяли уровень статистической значимости с

помощью t-критерия Стьюдента, рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Для установления зависимости уровня заболеваемости от воздействия взвешанных веществ был использован однофакторный регрессионный анализ с уравнением регрессии. Для оценки тесноты/силы корреляционной связи использовали коэффициент детерминации аппроксимации по шкале Чеддока, согласно которой значения  $r_{xy} < 0,3$  свидетельствуют о слабой корреляции, значения  $r_{xy}$  от 0,3 до 0,7 – о средней корреляции, а значения  $r_{xy} > 0,7$  – о сильной. Результат считали статистически достоверным при  $P \leq 0,05$ .

### Результаты

Показатели первичной заболеваемости населения г. Алматы за 2013-2017 гг. представлены в таблице 1.

Согласно представленным данным доля первичной заболеваемости БОД среди заболеваний всех систем органов, зарегистрированных впервые у населения г. Алматы колеблется от 40 до 45% со среднегодовыми колебаниями от минус 0,75 до плюс 3,55 % случаев в год (таблица 1).

Таблица 1.

**Показатели первичной заболеваемости населения г. Алматы за 2013-2017 гг.**

Год	Общее число заболеваний всех систем органов, зарегистрированных впервые в жизни, на 100 000 человек г. Алматы, ‰	Общее число БОД, зарегистрированных впервые в жизни, на 100 000 человек г. Алматы, ‰	Доля первичной заболеваемости БОД среди заболеваний всех систем органов, зарегистрированных впервые у населения г. Алматы, %	Среднегодовой темп прироста (убыли), %
2013	36,55	14,65	40,09	-
2014	35,70	14,93	41,80	1,71
2015	32,42	14,52	45,35	3,55
2016	36,04	16,07	44,60	-0,75
2017	34,71	15,28	44,02	-0,58

В общей структуре первичной заболеваемости болезнями органов дыхания жителей города Алматы за 5 лет наибольшее число случаев приходится на острый бронхит 79,7% случаев, бронхит инфекционный – 5,9% случаев; пневмония – 6,4% случаев; астма – 3,4% случаев; ХОБЛ – 3,2% случаев; бронхит неинфекционный – 1,4% случаев; рак легких – 0,1% случаев. При этом на нозологию острый бронхит у детей от 0-14 лет приходится 55,8% случаев. Нужно отметить, что заболеваемость ХОБЛ чаще регистрируется у взрослого населения, однако у детей и подростков частота данной нозологии составляет 21,0 % от общего числа случаев. Заболеваемость пневмонией в возрастных группах (дети + подростки) и взрослых составляет 44,3 % и 55,7 %, соответственно. По другим нозологиям (инфекционный и неинфекционный бронхит, астма) соотношение

заболеваемости в возрастных группах дети + подростки и взрослые приблизительно одинаковое.

Заболеваемость астмой с 2013 года имеет тенденцию к увеличению при ежегодном возрастании 0,10 ‰ (2014 г.), 0,17 ‰ (2015 г.), 0,19‰ (2016 г.) и некоторым снижением к 2017 году (минус 0,07 ‰) (таблица 2). Заболеваемость инфекционным бронхитом сжигается, а уровень заболеваемости неинфекционным бронхитом, напротив, возрастает в 1,4 раза с 2013 к 2017 году. Показатели заболеваемости острым бронхитом варьируют от 20,85-25,98 ‰. Первичная заболеваемость ХОБЛ возрастает в 2,8 раза за пять лет при ежегодном увеличении на 0,26 ‰ (2014 г.), 0,08 ‰ (2015 г.), 0,4 ‰ (2016 г.) и 0,17 ‰ (2017 г.). Заболеваемость пневмонией снизилась за пять лет на 0,53 ‰. Заболеваемость раком легких в 2017 году возросла в 4,3 раза по сравнению с 2013 годом (таблица 2).

Таблица 2.

**Нозология болезней органов дыхания населения г. Алматы за 2013-2017 гг., ‰**

Нозология болезней органов дыхания, ‰	2013	2014	2015	2016	2017
Астма	0,76	0,86	1,03	1,22	1,15
Бронхит (инфекционный, в том числе вирусный, бактериальный, грибковый)	1,8	1,86	1,80	1,75	1,52
Бронхит (неинфекционный, в том числе аллергический, курильщика)	0,34	0,38	0,38	0,48	0,47
Острый бронхит	23,08	23,55	20,85	25,98	24,28
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)	0,51	0,77	0,85	1,25	1,42
Пневмония	2,25	2,0	1,22	2,22	1,72
Рак легких	0,014	0,015	0,031	0,03	0,06

Экстенсивные показатели заболеваемости БОД (в %) населения г.Алматы за 2013-2017 гг. представлены в таблице 3.

Наибольшая заболеваемость впервые выявленной астмой среди 3-х возрастных групп отмечалась у взрослого населения – 56,4 % случаев, у детей в 1,5 раза меньше. Случаев бронхита (неинфекционного и инфекционного) примерно одинаково у детей и взрослых. Однако, случаев острого бронхита больше у детей. Случаев ХОБЛ среди взрослого населения в 4,3

раза больше, чем у детей. Случаев пневмонии также больше среди взрослых в 1,3 раза, чем у детей до 14 лет. За пять лет с 2013 по 2017 гг. наблюдается выраженный рост заболеваемости острым бронхитом практически в 1,5 раза среди взрослого населения старше 18 лет. В возрастной группе до 18 лет средняя пятилетняя заболеваемость острым бронхитом составляет 27 780,0 случаев на 100 000,0 населения при колебаниях заболеваемости на 10-15 % случаев в год (таблица 3).

Таблица 3.

Экстенсивные показатели заболеваемости БОД (в %) населения г. Алматы за 2013-2017 гг.

№	Наименование болезни	Возрастные группы		
		Дети 0-14 лет	Подростки 15-17 лет	Взрослые ≥ 18 лет
1	Острый бронхит	55,8	4,1	40,2
2	Бронхит (инфекционный, в том числе вирусный, бактериальный, грибковый)	48,6	4,7	46,7
3	Бронхит (неинфекционный, в том числе аллергический, курильщика)	44,9	4,4	50,6
4	ХОБЛ	17,6	2,7	76,5
5	Астма	38,4	5,1	56,4
6	Пневмония	47,3	3,9	64,6

Средний пятилетний уровень заболеваемости инфекционным бронхитом среди возрастной группы до 18 лет составляет 1833 случаев, старше 18 лет – 1608 случаев на 100 000 тыс. населения. Бронхит неинфекционный регистрировался впервые в

возрастной группе до 18 лет в 398 случаях, старше 18 лет – в 408 случаях. Уровень заболеваемости пневмонией составлял 1641 и 2068 у населения до 18 лет и старше 18 лет, соответственно (рисунки 1, 2).

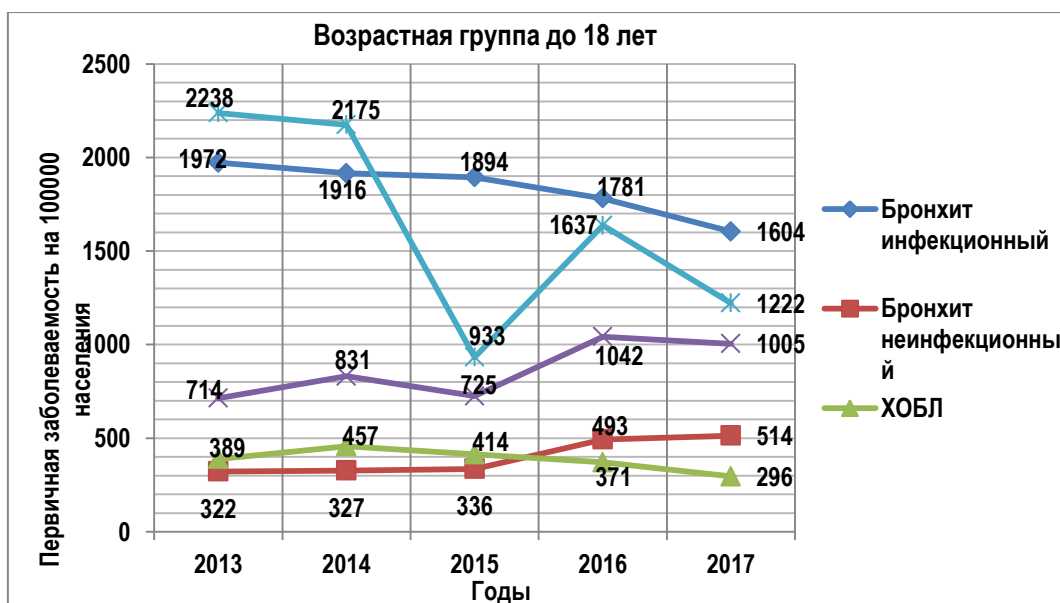


Рисунок 1. Первичная заболеваемость болезнями органов дыхания (БОД) жителей г. Алматы возрастной группы младше 18 лет за 2013-2017 гг., на 100 000 населения.

Средний пятилетний уровень первичной заболеваемости астмой у населения до 18 лет составлял 863 случаев с увеличением в 1,4 раза с 2013 г. по 2017 г. Для возрастной группы старше 18 лет в исследуемый период, среднее значение заболеваемостью астмой с впервые установленным диагнозом составило 836 случаев, при этом с 2013 года наблюдается рост заболеваемости данной нозологией в

1,7 раза. Заболеваемость ХОБЛ в возрастной группе старше 18 лет увеличилась в 4,1 раза с 2013 года (рисунки 1, 2).

Среднепятилетний (2013-2017 гг.) уровень показателей содержания взвешенных частиц в атмосферном воздухе г. Алматы и индекс загрязнения атмосферы (ИЗА<sub>5</sub>) представлены в таблице 4.



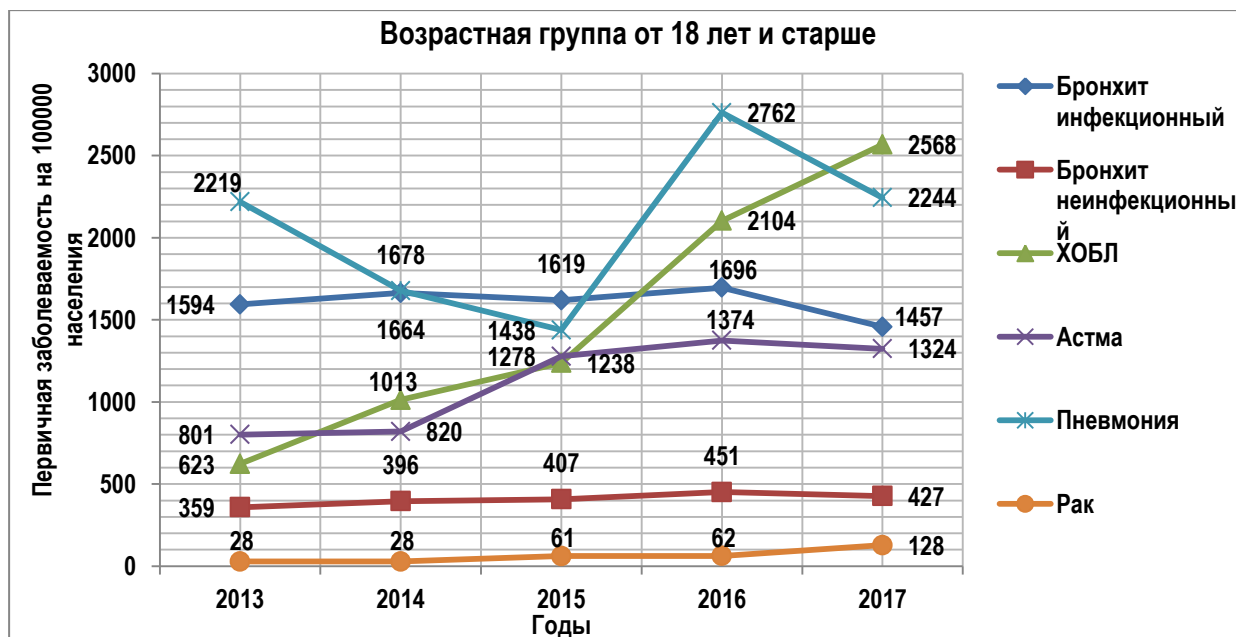


Рисунок 2 – Первичная заболеваемость болезнями органов дыхания (БОД) жителей г. Алматы возрастной группы от 18 лет и старше за 2013-2017 гг., на 100 000 населения

Таблица 4.

Показатели концентрации взвешенных веществ в атмосферном воздухе г.Алматы за период 2013-2017 гг.

Года	Средняя концентрация, мг/м <sup>3</sup>		ИЗА <sub>5</sub>
	Взвешенные вещества	Кратность превышения ПДК <sub>к.с.</sub>	
2013	0,125	0,83	11,8
2014	0,139	0,9	10,0
2015	0,18	1,2	9,7
2016	0,187	1,2	7,1
2017	0,171	1,14	6,2

Показатели ИЗА<sub>5</sub> в 2013-2016 гг. составляют 7,1-11,8, что по стандартной классификации означает «высокий» уровень загрязнения, а в 2017 году – 6,2 («повышенный» уровень загрязнения).

При динамике уменьшения показателей ИЗА<sub>5</sub> в пятилетний период с 11,8 до 6,2 наблюдается общий рост

заболеваемости населения БОД, что может быть связано с увеличением средней концентрации взвешенных частиц в атмосфере с 0,125 до 0,187 мг/м<sup>3</sup>.

Для населения г. Алматы за период 2013-2017 гг. результаты корреляционного анализа между заболеваемостью астмой, бронхитом, ХОБЛ и уровнем загрязнения взвешенными частицами атмосферного воздуха, позволил определить между исследуемыми признаками прямой тип связи. Сила связи по шкале Чеддока составляет 0,8 – для ХОБЛ, по 0,9 – для неинфекционного бронхита и астмы. Такие коэффициенты детерминации аппроксимации по шкале Чеддока свидетельствуют о сильной корреляционной зависимости между сравниваемыми показателями. При этом, достоверно значимые результаты отмечаются в случае первичной заболеваемости астмой, для которой уравнение парной линейной регрессии имеет вид:  $y=0,03820+0,00006x$  (таблица 5).

Таблица 5.

Результаты корреляционного анализа между заболеваемостью астмой, бронхитом, ХОБЛ с уровнем загрязнения взвешенными частицами атмосферного воздуха г.Алматы.

Показатель	Астма	Острый бронхит	Бронхит неинфекционный	ХОБЛ
Коэффициент корреляции (r)	0,911	0,213	0,739	0,749
Коэффициент детерминации r <sup>2</sup>	0,830	0,045	0,545	0,562
Тип связи между исследуемыми признаками	прямая	прямая	прямая	прямая
Сила связи по шкале Чеддока	0,9	0,2	0,9	0,8
t-критерий Стьюдента	3,828	0,378	1,891	1,960
Уравнение парной линейной регрессии	$y=0,03820+0,00006x$	$y=0,09559+0,0x$	$y=0,03305+0,0016x$	$y=0,10980+0,00003x$
Средняя ошибка аппроксимации	4,5 %	14,4 %	8,7 %	9,2 %

### Обсуждение результатов

Проведенные исследования согласуются с рядом эпидемиологических исследований по выявлению взаимосвязи между возрастанием уровня заболеваемости респираторными и сердечно-сосудистыми заболеваниями населения урбанизированных территорий и содержанием взвешенных веществ в атмосферном воздухе [9, 13, 23]. Так, выявлена достоверная корреляционная связь между уровнем содержания взвешенных веществ в снежном покрове и развитием у детей болезней органов дыхания, увеличением длительности течения заболеваний [4]. Также установлено, что в городских районах при загрязнении атмосферного воздуха взвешенными веществами отмечается достоверно значимое возрастание уровня первичной заболеваемости болезнями органов кровообращения, увеличение относительного риска повышения артериального давления, цереброваскулярных болезней и ишемической болезни сердца [2, 3]. В исследованиях, проведенных по изучению общей заболеваемости населения и уровнем взвешенных частиц в атмосферном воздухе г. Алматы за период 2009-2013 годы, показано, что в структуре заболеваемости ведущими являются болезни органов дыхания, болезни системы кровообращения, крови и кроветворных органов, кожи и подкожной клетчатки, и была выявлена высокая достоверная корреляционная связь с заболеваниями органов дыхания и болезнями кожи и подкожной клетчатки [1].

В проведенных нами исследованиях при изучении первичной заболеваемости болезнями органов дыхания, выявлено наличие прямого типа связи и сильной корреляционной зависимости между заболеваемостью населения города Алматы астмой, ХОБЛ, неинфекционным бронхитом и показателем взвешенных частиц. При этом показана достоверно значимая корреляционная зависимость между уровнем взвешенных веществ в атмосферном воздухе и увеличением заболеваемости астмой. Это согласуется также с эпидемиологическими исследованиями других авторов об увеличении первичной заболеваемости астмой с возрастанием количества/концентрации в атмосферном воздухе взвешенных частиц, среди которых доля  $PM_{10-2.5}$  может составлять до 70 %. [16].

Нами определено, что за пятилетний период в общей структуре первичной заболеваемости болезнями органов дыхания наибольшее число случаев приходится на острый бронхит, бронхит инфекционный и пневмонию. Такое повышение восприимчивости к инфекциям дыхательных путей возможно обусловлено иммуносупрессивным воздействием  $PM_{2.5-10}$  за счет компонентов тяжелых металлов, других токсических абсорбентов и микроорганизмов [13, 21].

Таким образом, доля первичной заболеваемости БОД среди заболеваний всех систем органов, зарегистрированных впервые у населения г. Алматы, составляет от 40 до 45% в исследуемый пятилетний период, первичная заболеваемость колеблется от 50 947,0 до 65 301,0 случаев на 100 000,0 населения. В структуре заболеваемости по всем возрастным группам наибольшее число случаев приходится на острый

бронхит 79,7 % случаев за пять лет с 2013 по 2017 гг. Заболеваемость острым бронхитом среди БОД за 5 лет у детей и подростков составляет более половины случаев, наиболее выраженный рост заболеваемости острым бронхитом в 1,5 раза наблюдается среди взрослого населения старше 18 лет. Уровень заболеваемости населения неинфекционным бронхитом, возрастает в 1,4 раза с 2013-2017 гг. В структуре заболеваемости по всем возрастным группам остальные нозологии располагаются по убывающей – пневмония, бронхит инфекционный, астма, ХОБЛ, бронхит неинфекционный, рак легких. Наибольшая заболеваемость впервые выявленной астмой отмечалась у взрослого населения – 56,4% случаев (увеличение в 1,7 раза), у детей и подростков увеличение в 1,4 раза. Заболеваемость ХОБЛ за пятилетний период увеличилась в 2,8 раз, причем для взрослого населения старше 18 лет – в 4,1 раза. Заболеваемость раком с 2013-2017 гг. увеличилась более чем в 4 раза. Болезни органов дыхания инфекционного характера имеет некоторую динамику снижения особенно в возрастной группе до 18 лет. В целом, наблюдается общий рост заболеваемости населения БОД за пятилетний период, что может быть связано с увеличением концентрации взвешенных веществ в атмосферном воздухе, кратность их превышения составила 1,2 ПДК. Выявлена взаимосвязь между уровнем загрязнения атмосферного воздуха г. Алматы взвешенными частицами и заболеваемостью болезнями органов дыхания населения за период 2013-2017 гг. По результатам корреляционного анализа между заболеваемостью населения астмой ( $p \leq 0,05$ ), бронхитом, ХОБЛ и уровнем загрязнения взвешенными частицами атмосферного воздуха установлен прямой тип связи. Коэффициенты детерминации аппроксимации по шкале Чеддока 0,8-0,9 свидетельствуют о сильной корреляционной зависимости между сравниваемыми показателями. Происходит рост заболеваемости нозологиями, обусловленными загрязнением воздуха, в том числе РМ.

### Выводы

Проведенный анализ заболеваемости населения города Алматы болезнями органов дыхания и уровня загрязнения воздуха взвешенными веществами за период 2013-2017 годы позволяет сделать следующие выводы:

1) Установлен рост первичной заболеваемости населения города Алматы в период 2013-2017 годы болезнями органов дыхания. В структуре заболеваемости по всем возрастным группам наибольшее число случаев приходится на острый бронхит, отмечается увеличение заболеваемости астмой, ХОБЛ и раком легких.

2) Выявлена прямая высокая корреляционная зависимость между заболеваемостью астмой ( $P \leq 0,05$ ), бронхитом, ХОБЛ и уровнем загрязнения взвешенными частицами в атмосферном воздухе города Алматы.

*Авторы внесли посильный вклад в обработку данных и написание статьи.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с написанием и содержанием данной статьи.*

Исследования проводили как инициативную научно-исследовательскую работу и финансировали из собственных средств.

Данная статья не подавалась для рассмотрения в другие печатные издания и не была опубликована в открытой печати.

**Литература:**

1. Кенесариев У.И., Досмухаметов А.Т., Амрин М.К. Состояние здоровья населения в зависимости от уровня загрязнения атмосферного воздуха // Журнал семьи. 2014. №34. С. 79-92.

2. Нурмадиева Г.Т., Жетписбаев Б.А. Влияние экосистемы на здоровье человека в промышленно развитых регионах Казахстана. Обзор литературы // Наука и здравоохранение. 2018. № 4(20). С. 107-132.

3. Петров С.Б. Эколого-эпидемиологическая оценка влияния взвешенных веществ в атмосферном воздухе на развитие болезней системы кровообращения // Экология человека. 2011. №2. С. 3-7.

4. Турбина Е.С. Влияние содержания в атмосферном воздухе взвешенных веществ на заболеваемость детей-дошкольников // Вестник ДВГСА, Естественнонаучные знания. 2010. №2(6). С. 102-109.

5. Aalapati S., Ganapathy S., Manapuram S., Anumolu G., Prakya B.M. Toxicity and bio-accumulation of inhaled cerium oxide nanoparticles in CD1 mice // Nanotoxicology. 2014. 8. P.786-798.

6. Alexis N.E., Huang Y.C., Rappold A.G., Kehrl H., Devlin R., Peden D.B. Patients with asthma demonstrate airway inflammation after exposure to concentrated ambient particulate matter // Am J. Respir. Crit. Care Med. 2014. 190. P. 223-235.

7. Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, Ayres J, Baccini M, Vonk JM, et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project. Air Pollution and Health: a European Approach // Am J Respir Crit Care Med. 2001. 164(10 Pt 1). P. 1860-1866. 10.1164/ajrccm.164.10.2010138.

8. Becker S., Soukup J.M., Sioutas C., Cassee F.R. Response of human alveolar macrophages to ultrafine, fine, and coarse urban air pollution particles // Exp. Lung Res. 2003. 29. P. 29-44.

9. Brook R.D., Urch B., Dvonch J.T., et al. Insights into the mechanisms and mediators of the effects of air pollution exposure on blood pressure and vascular function in healthy humans // Hypertension. 2009. 54(3). P. 659-667.

10. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M., Gillespie S., Burney P., Mannino D.M., et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study // Lancet. 2007. 370(9589). P. 741-750. Epub 2007/09/04. 10.1016/S0140-6736(07)61377-4.

11. Clark N. A., Demers P. A., Karr C. J. Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma // Environmental Health Perspectives. 2010. 118 (2). P. 284-290. doi: 10.1289/ehp.0900916.

12. Cohen A.J., Brauer M., Burnett R., Anderson H.R., Frostad J., Estep K., et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015 // Lancet. 2017. 389(10082). P. 1907-1918. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30505-6.

13. Darrow L.A., Klein M., Flanders W.D. Air pollution and acute respiratory infections among children 0-4 years of age: an 18-year time-series study // Am J Epidemiol. 2014. 180. P. 968-977.

14. Duijts L. Fetal and infant origins of asthma // Eur. J. Epidemiol. 2012. 27. P. 5-14. doi: 10.1007/s10654-012-9657-y.

15. Happonen M.S., Hirvonen M.R., Halinen A.I. Seasonal variation in chemical composition of size-segregated urban air particles and the inflammatory activity in the mouse lung // Inhal Toxicol. 2010. 22. P. 17-32.

16. Hehua Z, Qing C, Shanyan G, Qijun W, Yuhong Z. The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: A systematic review. // Environ Res. 2017. 159. P. 519-530.

17. Hurst J.R. Exacerbation phenotyping in chronic obstructive pulmonary disease // Am J Respir Crit Care Med. 2011. 184(6). P.625-626. Epub 2011/09/17. 10.1164/rccm.201106-1136ED.

18. Jerrett M., Shankardass K., Berhane K. Traffic-related air pollution and asthma onset in children: a prospective cohort study with individual exposure measurement // Environmental Health Perspectives. 2008. 116(10). P. 1433-1438. doi: 10.1289/ehp.10968.

19. Khreis H., Kelly C., Tate J., Parslow R., Lucas K., Nieuwenhuijsen M. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis // Environment International. 2016. doi: 10.1016/j.envint.2016.11.012.

20. Kim V., Han M.K., Vance G.B., Make B.J., Newell J.D., Hokanson J.E., et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene // Study. Chest. 2011. 140(3). P. 626-633, PMID: 21474571, 10.1378/chest.10-2948.

21. Kristal A. Rychlik, Jeremiah R. Secrest, Carmen Lau, Jairus Pulczynski, Misti L. Zamora, Jeann Leal, Rebecca Langley, Louise G. Myatt, Muppala Raju, Richard C.-A.Chang, Yixin Li, Michael C. Golding, Aline Rodrigues-Hoffmann, Mario J. Molina, Renyi Zhang, and Natalie M. Johnson In utero ultrafine particulate matter exposure causes offspring pulmonary immunosuppression // PNAS. 2019. 116(9). P. 3443-3448.

22. Li J., Sun S., Tang R., Qiu H., Huang Q., Mason T.G. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Chron. Obstruc.t Pulmon. Dis. 2016. 11. P. 3079-3091. doi: 10.2147/COPD.S122282.

23. Lippmann M. Toxicological and epidemiological studies of cardiovascular effects of ambient air fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) and its chemical components: coherence and public health implications // Crit Rev Toxicol. 2014. 44. P. 299-347.

24. Liu Y., Wang H.D., Yu Z.X., Hua S.C., Zhou L.T., Peng L.P. Influence of air pollution on hospital admissions in adult asthma in northeast China // Chin. Med. J. 2018. 131. P. 1030-1033. doi: 10.4103/0366-6999.230735.

25. McConnell R., Berhane K., Gilliland F., Molitor J., Thomas D., Lurmann F., Avol E., Gauderman W.J., Peters J.M. Prospective study of air pollution and bronchitic symptoms in children with asthma // Am J. Respir. Crit. Care. Med. 2003. 168(7). P. 990-997.

26. Mejza F., Gnatiuc L., Buist A.S., Vollmer W.M., Lamprecht B., Obaseki D.O., Nastalek P., Nizankowska-Mogilnicka E., Burney P.G.J. Prevalence and burden of chronic bronchitis symptoms: results from the BOLD study // *Eur Respir J.* 2017. 50:1700621. doi: 10.1183/13993003.00621-2017.

27. Orellano P., Quaranta N., Reynoso J., Balbi B., Vasquez J. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: systematic review and multilevel meta-analysis // *PLoS ONE.* 2017. 12(3):e0174050. doi: 10.1371/journal.pone.0174050

28. Postma D.S., Bush A., van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease // *Lancet.* 2015. 385(9971). P. 899-90

29. WHO 2019, (Ambient air pollution: Health impacts) <https://www.who.int/airpollution/ambient/health-impacts/en> (22.08.2019).

30. World Health Organization Ambient Air Pollution – A Major Threat to Health and Climate. (accessed on 27 December 2018); Available online: <https://www.who.int/airpollution/ambient/en>.

31. Wu J.-Zh., Ge D.-D., Zhou L.-F., Hou L.-Y., Zhou Y., Li Q.-Y. Effects of particulate matter on allergic respiratory diseases // *Chronic Diseases and Translational. Medicine.* 2018. 4. P. 95-102.

32. Xu D., Huang N., Wang Q., Liu H. Study of ambient PM2.5 on the influence of the inflammation injury and the immune function of subchronic exposure rats // *Wei. Sheng. Yan.* 2008. 37. P. 423-428.

#### References:

1. Kenesariyev U.I., Dosmukhametov A.T., Amrin M.K. Sostoyanie zdorov'ya naseleniya v zavisimosti ot urovnya zagryazneniya atmosfornogo vozdukha [The health status of the population depending on the level of air pollution]. *Zhurnal sem'I* [Journal of the family]. 2014. №34. pp. 79-92. [in Russian].

2. Nurmadiyeva G.T., Zhetpisbaev B.A. Vliyanie ekosistemy na zdorov'e cheloveka v promyshlenno razvitykh regionakh Kazakhstana. Obzor literatury [Influence of the ecosystem on human health in the industrial developed regions of Kazakhstan. A literature review]. *Nauka i zdavookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018. № 4(20). pp. 107-132. [in Russian].

3. Petrov S.B. Ekologo-epidemiologicheskaya otsenka vliyaniya vzveshennykh veshhestv v atmosfornom vozdukhe na razvitie boleznei sistemy krovoobrashheniya [Environmental and epidemiological assessment the effect of suspended solids in the air on the development of diseases the circulatory system]. *Jekologija cheloveka* [Human ecology]. 2011. №2. pp. 3-7. [in Russian].

4. Turbina E.S. Vliyanie sodержaniya v atmosfornom vozdukhe vzveshennykh veshhestv na zabolevaemost' detei-doshkol'nikov [The effect of suspended substances in the air on the incidence of preschool children]. *Vestnik DVGSA, Estestvennonauchnye znaniya.* [Bulletin FESSH, Natural Science.]. 2010. №2 (6). pp. 102-109. [in Russian].

#### Контактная информация:

Лю Марина Борисовна – аспирант по специальности «Клиническая иммунология» Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050061, г. Алматы, пр. аль-Фараби, 75 А, оф. 108.

E-mail: mlyu@mail.ru

Телефон: 87082469536

Received: 6 March 2019 / Accepted: 12 April 2019 / Published online: 30 August 2019

UDC: 616-073.756.8-831.9

## HISTORY OF DEVELOPMENT AND RELEVANT ISSUES OF COMPUTER TOMOGRAPHY

**Madina R. Madiyeva** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

**Daniyar T. Raissov** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

**Anargul G. Kuanysheva** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6194-1029>

**Alexandr V. Rakhimbekov** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3894-2397>

**Madina N. Baizakova** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2246-1866>

**Akezhan Abylkassymov** <sup>1</sup>,

**Akbota Kazymbetova** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5580-7141>

**Aigerim Khassenova** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7851-8721>

<sup>1</sup> Department of Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine,  
«Semey Medical University» NJSC,  
Semey city, Republic of Kazakhstan;

### Summary

Computer tomography (CT) - one of the main methods of radiology, studying with X-ray, measurement and computer working differences in attenuation of X-ray radiation by tissues of different density.

Computer tomography lets to conduct research in transverse planes, taking into account the anatomical features of the patient's body, and, if necessary, to obtain three-dimensional images to accurately assess the relative position of various organs and tissues. In this article shows main centuries and stages of CT development, formation of CT as diagnostic method which constantly uses in different medical institutes all over the world. CT constantly develops and improves. Authors of this article hope that information outlined in this work will be interesting for students and doctors.

**Keywords:** *Computer tomography, three-dimensional reconstruction, perfusion CT.*

### Резюме

## ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ И АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

**Мадина Р. Мадиева** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

**Данияр Т. Раисов** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

**Анаркуль Г. Куанышева** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6194-1029>

**Александр В. Рахимбеков** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3894-2397>

**Мадина Н. Байзакова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2246-1866>

**Акежан Абылкасымов** <sup>1</sup>,

**Аkbota Казымбаева** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5580-7141>

**Айгерим Хасенова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7851-8721>

<sup>1</sup> Кафедра лучевой диагностики и ядерной медицины,  
НАО «Медицинский университет Семей»,  
г. Семей, Республика Казахстан.

Компьютерная томография - один из основных методов лучевой диагностики исследования с использованием рентгеновского излучения, с измерением и компьютерной обработке разности ослабления рентгеновского излучения различными по плотности тканями. Компьютерная томография позволяет проводить исследование в поперечных плоскостях с учетом анатомических особенностей тела пациента, а при необходимости – получать трехмерные изображения для точной оценки взаиморасположения различных органов и тканей. В данной статье показаны основные вехи и этапы развития компьютерной томографии, становления компьютерной томографии как диагностического метода, который используется постоянно в различных медицинских учреждениях по всему миру. Компьютерная томография постоянно развивается и совершенствуется. Авторы данной статьи надеются, что информация, изложенная в данной работе, будет интересна как студентам, так и практикующим врачам.

**Ключевые слова:** *компьютерная томография, трехмерная реконструкция, перфузионная компьютерная томография.*

Түйіндеме

## КОМПЬЮТЕРЛІК ТОМОГРАФИЯНЫҢ ДАМУ ТАРИХЫ МЕН ӨЗЕКТІ МӘСЕЛЕРІ

**Мадина Р. Мадиева** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6431-9713>**Данияр Т. Раисов** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>**Анаркуль Г. Куанышева** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6194-1029>**Александр В. Рахимбеков** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3894-2397>**Мадина Н. Байзакова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2246-1866>**Акежан Абылкасымов** <sup>1</sup>,**Акбота Казымбаева** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5580-7141>**Айгерим Хасенова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7851-8721>

<sup>1</sup> Сәулелік диагностика және ядролық медицина кафедрасы,  
КеАҚ «Семей медициналық университеті»;  
Семей қаласы, Қазақстан Республикасы

Компьютерлік томография – сәулелі диагностиканың рентген сәулелерін қолданып зерттеу әдістерінің ең негізгісі, ол жуандығы әр-түрлі тіндердегі рентген сәулесінің әлсіреуін зерттеу және өңдеуге қолданылады. Компьютерлік томография - пациент денесінің анатомиялық ерекшеліктерін ескере отырып көлденең жазықтықтарды зерттеуге және қажет болған жағдайда мүшелер мен тіндердің орналасуының үшөлшемді кескінің алуға көмектеседі. Берілген мақалада компьютерлік томографияның дамуының басты кезеңдері, компьютерлік томографияның бүкіләлемдік медицина орталықтарында диагностикалық әдіс ретінде қалыптасуы көрсетілген. Компьютерлік томография үздіксіз дамып, жетілуде. Берілген мақала авторлары келтірілген мәліметтер студенттермен қатар, тәжірибеден өтуші дәрігерлерді де қызықтыратындығына үміт артады.

**Негізгі сөздер:** компьютерлік томография, үшөлшемді қайта құру, перфузионды компьютерлік томография.

### Библиографическая ссылка:

Мадиева М.Р., Раисов Д.Т., Куанышева А.Г., Рахимбеков А.В., Байзакова М.Н., Абылкасымов А., Казымбаева А., Хасенова А. История развития и актуальные вопросы компьютерной томографии // Наука и Здравоохранение. 2019. 4 (Т.21). С. 100-105.

Madiyeva M.R., Raissov D.T., Kuanysheva A.G., Rakhimbekov A.V., Baizakova M.N., Abylkassymov A., Kazymbetova A., Khassenova A. History of development and relevant issues of computer tomography. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 4, pp. 100-105.

Мадиева М.Р., Раисов Д.Т., Куанышева А.Г., Рахимбеков А.В., Байзакова М.Н., Абылкасымов А., Казымбаева А., Хасенова А. Компьютерлік томографияның даму тарихы мен өзекті мәселері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 4 (Т.21). Б. 100-105.

### Introduction

Over the past decades, the level of medical equipment used for diagnostic purposes has changed significantly. Different modern diagnostic devices are able to display pathological changes based on various principles of action.

The most informative diagnostic methods in our time are different types of tomographs that can provide information about each structural element in the investigated object.

Currently, various types of tomography are actively developing: X-ray computed tomography (CT), magnetic resonance (MRI), positron emission (PET), ultrasound, etc. Although they are different in structure, they have one point, which is to get an image from a certain layer (section) of the investigated object among the total information. [3]

At the present stage of development of medicine, for a doctor of any speciality (surgeons, therapists, gynecologists,

etc.) as well as for students and interns, it is necessary to know the basic principles of tomographic devices.

The Department of Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine has previously published an article about the history and current issues of magnetic resonance imaging. [2] In this research, current issues of computer tomography and development of history will be highlighted.

### History of origin and development

Among all existing tomographic methods, X-ray computed tomography (CT) has been particularly successful. The reason for its appearance was the dissatisfaction with conventional radiography.

The advantages of CT compared with traditional radiography are:

- lack of shadow overlays on the image;
- higher accuracy of measuring geometric ratios;

- sensitivity is a lot higher than with regular radiography.

The first attempt to reconstruct the image was considered in 1917 by the Austrian mathematician Johann Radon, who established the dependence of the absorption of X-ray radiation on the density of the substance.

The method of computed tomography in 1961 was proposed by the American neuroradiologist William Oldendorf, and in 1963, mathematician Alan Cormack (USA) conducted laboratory experiments on X-ray tomography and showed the feasibility of image reconstruction. The first high-quality tomogram of the human brain was obtained in 1972 [5]

In 1973, Godfrey Hounsfield (Great Britain) developed the first commercial system in the West - the brain scanner of the English company EMI. This scanner allows you to receive images with a resolution of 80x80 pixels (pixel size 3 mm). Obtaining one image required 4.5 min for data collection and 1.5 min for reconstruction. The high duration of the study imposed a limitation on the study area and the first tomographs were used only for brain research. The first Soviet medical X-ray tomograph SRT-1000 was developed in 1978 under the guidance of I. B. Rubashov, the former in 1987-1998 Director of the All-Russian Research Institute of Computed Tomography.

By 1979, computer tomographs serially produced by many Western companies, despite their impressive cost (an EMI scanner cost \$ 390,000), were already working in more than 2,000 clinics in the world.

In 1979, G. Hounsfield and A. Cormack were awarded the Nobel Prize in medicine for their outstanding contribution to the development of computed tomography. Three years later, in 1982, the famous English microbiologist Aron Klug was awarded the Nobel Prize in chemistry, who made a significant contribution to the development of experimental and computational methods of three-dimensional computed tomography.

The design of a computer tomograph over the years of its existence has undergone significant changes. Five generations of CT scanners are distinguished.

In tomographs of the 1st generation, measurements were carried out at 160 positions of the tube, then the frame was rotated through an angle of 1 ° and measurements were repeated. The measurements themselves lasted about 4.5 minutes, and the processing of the data and reconstruction of the image on a special computer was 2.5 hours.

Tomographs of the 2nd generation (for example, CT-1010, EMI) already had several detectors operating simultaneously, and the tube emitted not a pointed beam, but a fan beam. The total measurement time required to obtain a single image was significantly reduced and amounted to 20 seconds.

In 3-generation tomographs, the tube emitted a wide fan beam of rays aimed at many detectors (about 700) located along an arc. The advanced design made it possible to continuously rotate the tube and detectors 360 ° clockwise through the use of a slip ring when applying voltage. This made it possible to eliminate the stage of tube movement and reduce the time required to obtain one image to 10 seconds. Such tomographs made it possible to study moving body parts (lungs and abdominal cavity) and made it possible to develop a spiral data collection algorithm. All

modern medical computed tomography scans belong to the 3rd generation.

In the 4th generation tomographs, there was a continuous motionless ring of detectors and an X-ray tube emitting a fan beam of rays, rotating around the patient inside the ring. Scanning time for each projection was reduced to 0.7 s, and image quality improved.

In the early 1980s, electron beam tomographs (5th generation tomographs) appeared. In them, a stream of electrons is created by a fixed electron-beam gun located behind the tomograph. Passing through the vacuum, the flow is focused and directed by electromagnetic coils to the tungsten target in the form of an arc of a circle (about 210 degree), located under the patient's table. Targets are arranged in four rows, have a large mass and are cooled by running water, which solves the problems of heat removal. These tomographs are used in studies of the heart, as they allow you to get an image in 33 ms at a speed of 30 frames / second, and the number of slices is not limited by the heat capacity of the tube. Such images do not contain artifacts from heart pulsations, but have a lower signal to noise ratio [1].

CT scan configuration

The composition of any CT scanner includes the following main blocks:

1. gantry with a patient table and control units;
2. high voltage generator;
3. computing system;
4. operator console.

Inside the gantry there are blocks that provide data collection: an X-ray tube and collimators, detectors and a data acquisition system, a tube controller (rotor motion controller), a high-frequency generator, an integrated microcomputer (regulating the voltage and current on the tube), a computer that provides data exchange with the console.

In a computer tomograph, an X-ray tube together with a collimation system creates a narrow fan-shaped beam of rays, the divergence angle of which is 30 ° – 50 °. The attenuation of an X-ray beam when passing through an object is detected by detectors that convert the recorded X-ray radiation into electrical signals. Then these analog signals are amplified by electronic modules and converted into digital pulses.

X-ray beams are shaped with special diaphragms called collimators. They come in two forms. The source collimators are located directly in front of the radiation source (X-ray tube); they create a bundle of more parallel rays and reduce the dose to the patient.

The collimators of the detectors are located directly in front of the detectors and serve to reduce scattering radiation and reduce image artifacts. These collimators serve to determine the thickness of the slice (limiting the area considered by the sensors) and the quality of the slice profile.

The patient and gantry table control console is used to control the horizontal and vertical movement of the table, patient positioning, and the tilt of the gantry relative to the vertical axis of the scanner.

A high-voltage three-phase generator provides the entire system with the necessary electricity, allowing you to adjust the research methodology by reducing the patient's

radiation dose and preserving the required power. The computer performs image reconstruction, solving more than 30,000 equations simultaneously. In modern tomographs, image processing software largely determines their clinical performance and the information content of the recorded data and accounts for 25% -30% of the total cost of the scanner.

Computer tomography scanner output is given in CT numbers or Hounsfield units (HU). With modern medical

scanners, the measured CT numbers are in the range from -1024HU to +3071 HU.

Computer processing of the image allows us to distinguish between more than a hundred degrees of change in the density of the studied tissues - from zero - for water, cerebrospinal fluid to a hundred or more - for bones and metal, which makes it possible to differentiate the differences between normal and pathological tissue sections within 0.5-1%, then there are 20-30 times more than on conventional radiographs.

Table 1.

Density of various tissues in Hounsfield units (HU).

Tissue	Density, HU	Tissue	Density, HU
bone on average	1000	gray matter of the brain	+20-40
clotted blood	+55-75	blood	+13-18
spleen	+50-70	cerebrospinal fluid	15
liver	+40-70	tumor	+5-35
pancreas	+40-60	gall bladder	+5-30
kidney	+40-60	water	0
aorta	+35-50	orbits	-25
the muscles	+35-50	fat	-100
white matter of the brain	+36-46	lungs	-150-400
cerebellum	30	air	-1000

**Scan modes**

There are two ways to collect data in computed tomography: incremental and spiral scanning.

The easiest way to collect data is a step-by-step CT scan, for which there are two main stages: data accumulation and patient positioning. At the stage of data accumulation, the patient remains stationary and the X-ray tube rotates relative to the patient to accumulate a complete set of projections at a predetermined scan location. At the patient positioning stage (more than 1c), data is not accumulated, and the patient moves to the next data collection position. The image is reconstructed from the complete data set.

Patient movement during data collection at various positions of the tube causes image artifacts and limits the scope of diagnostic applications.

More complex is the spiral scan, made possible by the advent of the Gentry construction with a slip ring, allowing the tube and detectors to rotate continuously. The first idea of spiral scanning was patented by the Japanese company TOSHIBA in 1986. In 1989, a team of scientists led by T. Katakura carried out the first clinical study on a spiral computed tomography scanner.

The advantage of spiral computed tomography is the continuous accumulation of data, carried out simultaneously with the movement of the patient through the frame. The distance the patient moves per revolution of the frame corresponds to the speed of the table. Since the data is accumulated continuously, the working cycle in spiral computed tomography is close to 100%, and the displayed volume is displayed faster.

In recent decades, multislice CT scanners have been actively developed and introduced. In these tomographs, the detectors are arranged in several rows, which allows to simultaneously receive several slices with different positions. The first multilayer computed tomographs appeared in 1992 and made it possible to visually evaluate their advantages:

- higher spatial resolution;
- higher research speed;
- obtaining a larger image with specified parameters;
- rational use of the resource of the tube.

Modern multislice CT scanners have up to 512 rows of detectors and provide high resolution images, allowing you to reconstruct the obtained data in arbitrary planes and increase the information component of the study.



### Three-dimensional reconstruction

Significantly increase the information content of the data obtained by tomography allows the use of various methods of three-dimensional reconstruction, allowing you to consider the areas of interest of the studied object from an arbitrary angle.

Three-dimensional reconstructions give a clear picture of the spatial arrangement of structures, increase recognition of diagnostic significant details, and are useful in planning operations. At the same time, structures with a high density can hide other structures of equal or lower density (for example, the bones of the skull hide the vessels of the brain). The solution of the problem is a manual or automatic procedure for removing external layers with a higher density, which allows to reconstruct the internal structures of interest with a different degree of transparency.

To obtain images of internal cavities (for example, vessels, bronchi, intestines) in perspective, and sometimes to display areas not accessible by conventional endoscopy (for example, brain cisterns), virtual endoscopy is used. In this mode, cavities and objects of interest are displayed using a volumetric representation in perspective, which gives an idea of "flight" through the displayed area.

The use of various reconstruction methods can significantly increase the information content of the obtained data, including ones due to the visibility of the spatial location of the studied tissues (for example, when examining a comminuted fracture to image the locations of bone fragments).

### Perfusion computed tomography

One of the most promising directions in the development of computed tomography is perfusion computed tomography, which allows you to assess cerebral blood flow disorders in various pathological conditions (stroke, neoplasms, and other pathologies).

The point of the method is the quantitative measurement of cerebral blood flow by assessing changes in the X-ray density of the tissue during passage of an intravenously administered contrast medium. The theoretical foundations of the method were described by L. Axel in 1979, already 7 years after the appearance of the first CT apparatus [4], but the use of perfusion computed tomography in clinical practice became possible only in the 1990s. with the introduction of multi-helical computed tomographic scanners with high speed imaging and software improvements. Currently, the protocol of perfusion computed tomography is standard for most modern devices from leading manufacturers of imaging equipment, and the possibilities of the new technique continue to be intensively studied.

In perfusion computed tomography, the passage of contrast medium through the cerebral network of capillaries is monitored using a series of CT sections [7].

Based on the data on the change in the X-ray density of the image elements as the contrast medium passes, a graph is plotted of the density (i.e., the change in the concentration of the contrast medium in any slice element) versus time (time-density curve, TDC). Such a graph is first constructed for the projections of the large intracranial artery and vein, which allows to determine the arterial

(delivery of contrast medium with blood) and venous (removal of contrast medium from the cerebral bed) mathematical functions. The latter are the basis for further calculation of the perfusion parameters in each pixel of the slice. About 40 ml of iodine-containing contrast medium is used, which is introduced at a rate of 4–8 ml / s. For the full implementation of the protocol and subsequent reconstruction of the images, it takes from 7 to 15 minutes. Due to the fact that the scanning speed of the majority of computed tomography devices used in clinical practice is insufficient to perform a study of the entire brain, with perfusion computed tomography, as a rule, 4 sections with a thickness of 0.5 to 0.8 mm are studied. Scanning is usually carried out at the level of the deep structures of the brain and the basal ganglia with the capture of supratentorial areas supplied to the anterior, middle and posterior cerebral arteries. If at the time of perfusion computed tomography there is already information about the localization of brain pathology (for example, according to other imaging methods), then the level of slices is adjusted accordingly. The equivalent dose for perfusion computed tomography is 2.0–3.4 mSv, which is not much higher than the dose for conventional head CT (1.5–2.5 mSv) [6].

The main problems associated with the introduction of perfusion computed tomography are the use of X-rays and contrast agents, as well as the limited coverage of the brain. Currently, scanners with a large array of detectors are being developed, capable of performing volumetric scanning with an approximate assessment of perfusion of the whole brain. In addition, due to the presence of bone artifacts, perfusion computed tomography cannot be used to study pathology in the posterior cranial fossa. It is necessary to standardize the technique of obtaining data, as well as the study of reproducibility and the possibility of comparing data depending on the scanner and operator. The undoubted advantages of perfusion computed tomography are the ability to quantify perfusion parameters, the high availability of the method, the speed of the study and the relatively low sensitivity to patient movements, which is especially important in urgent conditions.

### Conclusion

The main advantages of computed tomography is the short duration of the investigation (only 1–5 min) with a sufficiently high spatial resolution of the image (up to hundredths of a millimeter). The advantages can also include: the ability to build high-quality 3D reconstructions of the object; low operational costs of computed tomography (compared with other types of tomography); efficiency; the possibility of researching industrial facilities.

The main disadvantages of RCT: the presence of X-ray radiation; receiving slices only in the transverse plane; the presence of metal artifacts on tomograms; influence of temperature of the environment; the need to calibrate the device due to the drift of CT numbers.

Thus, despite the rapidly developing medical technologies and other types of tomography, computed tomography always remains as a popular tool in the diagnostic arsenal of a doctor of any specialty.

**Литература:**

1. Иванов В.А., Суворов А.С., Полонский Ю.З., Трофимова Т.Н. Методы лучевой диагностики и информационные технологии в клинической практике: компьютерная томография и информационные технологии // СПб.: МАПО, 2001. С.23

2. Мадиева М.Р., Раисов Д.Т., Куанышева А.Г., Рахимбеков А.В., Байзакова М.Н., Туссупжанова А.К., Альмисаев К. др. История и перспективы развития магнитно-резонансной томографии // Наука и Здравоохранение, 2018, 6, С. 168-173

3. Марусина М.Я. Казначеева А.О. Современные виды томографии: Учебное пособие.– СПб.: СПбГУ ИТМО, 2006. – 152 с.

4. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapidsequence computed tomography // Radiology 1980, 137:679–686.

5. Computed tomography. Its history and technology. Siemens medical. www.siemensmedical.com (Дата обращения: 02/02/2019)

6. Hoeffner E.G., Case I., Jain R. et al. Cerebral Perfusion CT: Technique and Clinical Applications // Radiology 2004; 231:632–644

7. Miles K.A., Eastwood J.D., Konig M. (eds). Multidetector Computed Tomography in Cerebrovascular Disease // CT Perfusion Imaging. Informa UK, 2007. 175p.

**Referensec:**

1. Ivanov V.A., Suvorov A.S., Polonskii Yu.Z.,

Trofimova T.N. *Metody luchevoi diagnostiki i informatsionnye tekhnologii v klinicheskoi praktike: komp'yuternaya tomografiya i informatsionnye tekhnologii* [Radiation diagnostic methods and information technology in clinical practice: computed tomography and information technology]. SPb.: MAPO, 2001. p.23

2. Madiyeva M.R., Raissov D.T., Kuanysheva A.G., Rakhimbekov A.V., Baizakova M.N., Tussupzhanova A.K., Almisaev K. Istoriya i perspektivy magnitno-rezonansnoi tomografii [History and development prospects of magnetic resonance imaging]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 6, pp. 177-184

3. Marusina M.Ya. Kaznacheeva A.O. *Sovremennye vidy tomografii: Uchebnoe posobie* [Modern types of tomography: Textbook]. – SPb.: SPbGU ITMO, 2006. – p.152.

4. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapidsequence computed tomography. *Radiology*. 1980, 137:679–686.

5. Computed tomography. Its history and technology. Siemens medical. www.siemensmedical.com (дату обращения на сайт: 02/02/2019)

6. Hoeffner E.G., Case I., Jain R. et al. Cerebral Perfusion CT: Technique and Clinical Applications. *Radiology*. 2004; 231:632–644.

7. Miles K.A., Eastwood J.D., Konig M. (eds). Multidetector Computed Tomography in Cerebrovascular Disease. CT Perfusion Imaging. Informa UK, 2007.175p.

**Corresponding Author:**

**Rakhimbekov Alexandr Vladimirovich** – assistant of the Department Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine at State Medical University of Semey city.

**Address:** 071400, The Republic of Kazakhstan, The East Kazakhstan region, Semey city, Abay Kunanbaev street, 103.

**Phone:** +7(747)-984-62-99.

**e-mail:** Rahimbekov85av@mail.ru

Received: 8 May 2019 / Accepted: 22 June 2019 / Published online: 30 August 2019

UDC 616.89

## **A PROPOSAL OF 4 CRITERIA FOR FUTURE COLLABORATIVE RESEARCH BETWEEN KAZAKHSTAN AND JAPAN: SUGGESTIONS FOCUSING ON SEMEY, KOCHI, HIROSHIMA AND SHIMANE**

**Ken Inoue<sup>1</sup>, Nailya Zh. Chaizhunosova<sup>2</sup>, Yoshihiro Noso<sup>3</sup>, Nobuo Takeichi<sup>4</sup>, Sadayuki Hashioka<sup>5</sup>, Haruo Takeshita<sup>5</sup>, Yasuyuki Fujita<sup>5</sup>, Madina M. Apbassova<sup>2</sup>, Dariya M. Shabdarbayeva<sup>2</sup>, Gulnar A. Berekenova<sup>2</sup>, Masaharu Hoshi<sup>6</sup>, Shotai Kobayashi<sup>5</sup>, Yersin T. Zhunosov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Kochi University, Kochi, Japan;

<sup>2</sup> «Semey Medical University» NJSC, Semey city, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Hiroshima International University, Hiroshima, Japan;

<sup>4</sup> Takeichi Clinic, Hiroshima, Japan;

<sup>5</sup> Shimane University, Shimane, Japan;

<sup>6</sup> Hiroshima University, Hiroshima, Japan.

### **Abstract**

Collaborative research is based on 4 criteria that will be conducted in the future between Semey Medical University and Kochi University, Hiroshima University, Hiroshima International University and Shimane University to assess the social contribution of these studies.

The proposed material describes the social contribution made by the authors, both locally and internationally. Four criteria suggest what kind of contribution can be made. Based on these criteria, this material touches on the discussion of future collaborative research, that is, joint research between the "Republic of Kazakhstan and Japan", between the city of Semey and Kochi, Hiroshima, Shimane, 'also between' SMU and Kochi University, Hiroshima University, Hiroshima International University, Shimane University'. The four criteria are "1. Collaboration between public health and clinical medicine: testing suicide prevention measures, stress studies, epidemiological and biological studies among primary and secondary school students, and studies based on population diagnostics", "2. Research from the perspective of clinical medicine: psychiatry, surgery and therapy", "3. Basic medical research. Collaboration between basic medicine and clinical medicine: Genetic research; research in basic medicine and clinical medicine focused on microglia; subnuclear physics and the influence of radiation (including aspects from the point of view of physics)", and "4. Social Contribution: Local and International Contribution." Adhering to this, the level of research work of each university in particular will advance, and at the same time, the level of skills in conducting joint research.

**Keywords:** *new research, criteria, social contribution, Kazakhstan, Japan.*

### **Резюме**

## **4 КРИТЕРИЯ, ПРЕДЛАГАЕМЫЕ ДЛЯ БУДУЩЕЙ КОЛЛАБОРАЦИИ В ОБЛАСТИ ИССЛЕДОВАНИЙ МЕЖДУ КАЗАХСТАНОМ И ЯПОНИЕЙ: ПРЕДЛОЖЕНИЯ, СФОКУСИРОВАННЫЕ НА СЕМЕЙ, КОЧИ, ХИРОСИМА И ШИМАНЕ**

**Кен Иноуэ<sup>1</sup>, Наиля Ж. Чайжунусова<sup>2</sup>, Йошихиро Носо<sup>3</sup>, Нобуо Такейчи<sup>4</sup>, Садаюки Хашиока<sup>5</sup>, Харуо Такешита<sup>5</sup>, Ясуюки Фудзита<sup>5</sup>, Мадина М. Апбасова<sup>2</sup>, Дарья М. Шабдарбаева<sup>2</sup>, Гульнар А. Берекенова<sup>2</sup>, Масахару Хоши<sup>6</sup>, Шотай Кабаяши<sup>5</sup>, Ерсин Т. Жунусов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Университет Кочи, г. Кочи, Япония;

<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Хиросимский Интернациональный Университет, г. Хиросима, Япония;

<sup>4</sup> Клиника Такеичи, г. Хиросима, Япония;

<sup>5</sup> Университет Симане, г. Шимане, Япония;

<sup>6</sup> Университет Хиросимы, г. Хиросима, Япония.

Коллаборативные исследования основаны на 4 критериях, которые будут проведены в будущем между Semey Medical University и Kochi University, Hiroshima University, Hiroshima International University, а также Shimane University, для оценки социального вклада этих исследований.

Предложенный материал описывает социальный вклад внесенный авторами, как в локальном, так и в международном масштабе. Четыре критерия предполагают, какой же вклад может быть внесен.

Основываясь на этих критериях, данный материал затрагивает в обсуждении будущие коллаборативные исследования, то есть совместные исследования, между “Республикой Казахстан и Японией”, между городом Семей и Кочи, Хиросима, Шимане”, также между ‘SMU и Kochi University, Hiroshima University, Hiroshima International University, Shimane University’.

Четырьмя критериями стали “1. Коллаборация между сферой общественного здоровья и клинической медициной: тестирование мер по предотвращению суицида, исследования касающиеся стресса, эпидемиологические и биологические исследования среди учащихся младшей и средней ступени школы, и исследования, базирующиеся на диагностике населения”, “2. Исследования с перспективы клинической медицины: психиатрия, хирургия и терапия”, “3. Базисное медицинское исследование. Коллаборация между базовой медициной и клинической медициной: Генетические исследования; исследования в базовой медицине и клинической медицине, сфокусированные на микроглии; субъядерная физика и влияние радиации (включая аспекты с точки зрения физики)”, и “4. Социальный вклад: локальный и международный вклад”.

Придерживаясь этого, продвинется уровень исследовательских работ каждого университета в частности, а вместе с тем, и уровень умений ведения совместных исследований.

*Ключевые слова:* новые исследования, критерии, социальный вклад, Казахстан, Япония.

Түйіндеме

## **ҚАЗАҚСТАН МЕН ЖАПОНИЯ ЕЛДЕРІ АРАСЫНДАҒЫ ЗЕРТТЕУЛЕРДІ 4 КРИТЕРИЙ БОЙЫНША БОЛАШАҚ КОЛЛАБОРАЦИЯСЫ ҰСЫНЫЛАДЫ: ТОҒЫСТЫРЫЛҒАН СЕМЕЙ, КОЧИ, ХИРОСИМА ЖӘНЕ ШИМАНЕ**

**Кен Иноуэ<sup>1</sup>, Наилья Ж. Чайжунусова<sup>2</sup>, Йошихиро Носо<sup>3</sup>, Нобуо Такейчи<sup>4</sup>,  
Садаюки Хашиока<sup>5</sup>, Харуо Такешита<sup>5</sup>, Ясуюки Фудзита<sup>5</sup>,  
Мадина М. Апбасова<sup>2</sup>, Дарья М. Шабдарбаева<sup>2</sup>, Гульнар А. Берекенова<sup>2</sup>,  
Масахару Хоши<sup>6</sup>, Шотай Кабаяши<sup>5</sup>, Журсун Т. Жунусов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Кочи университеті, Кочи қ., Жапония;

<sup>2</sup> КеАҚ «Семей медициналық университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Хиросима Халықаралық университеті, Хиросима қ., Япония;

<sup>4</sup> Такейчи клиникасы, Хиросима қ., Япония;

<sup>5</sup> Симане университеті, Шимане қ., Япония;

<sup>6</sup> Хиросима университеті, Хиросима қ., Япония.

Болашақта Семей медицина университеті, Кочи университеті, Хиросима университеті, Хиросима халықаралық университеті және симане университеті араларында өтетін зерттеулердің әлеуметтік қорына баға беру үшін коллаборативті зерттеулер 4 критерилерге негізделген.

Ұсынылған материал авторлармен енгізілген әлеуметтік қорды, сонымен қатар халықаралық көлемде сипаттайды.

Төрт критерии қандай қор енгізілетінін болжайды. Осы критерилерге негізделе отырып Қазақстан Республикасы және Жапония елімен оның ішінде Семей және Кочи, Хиросима қалалары арасында берілген материал болашақ зерттеулерді талқылайды. Төрт критериге: 1. Қоғам денсаулығы мен клиникалық медицина арасындағы коллаборация, суицидті алдын алу үшін тестілеу, суицидке қатысты зерттеулер, мектептің төменгі және орта буын арасындағы оқушыларға эпидемиологиялық және биологиялық зерттеулер, тұрғындардың диагностикаға негізделген зерттеулер. 2. Клиникалық медицинаның перспективалық зерттеулері. Психиатрия, хирургия, терапия. 3. Негізгі медициналық зерттеу. Клиникалық медицина арасындағы коллаборация. Генетикалық зерттеу. Негізгі медицина және клиникалық медицина зерттеулері, ядролық физика, радиация ықпалы, (физикалық көзқарас аспектілері). 4. Әлеуметтік қор, локалды және халықаралық қор.

Жоғарыда айтылғандарды ұстана отырып әрбір университеттің зерттеу жұмыстары сонымен қатар бірлескен зерттеулерді жүргізуді білу керек деңгейлері артады.

### Библиографическая ссылка:

Ken Inoue, Чайжунусова Н.Ж., Йошихиро Носо, Нобуо Такейчи, Садаюки Хашиока, Харуо Такешита, Ясуюки Фудзита, Апбасова М.М., Шабдарбаева Д.М., Берекенова Г.А., Масахару Хоши, Шотай Кабаяши, Жунусов Е.Т. 4 критерия, предлагаемые для будущей коллаборации в области исследований между Казахстаном и Японией: предложения, сфокусированные на Семей, Кочи, Хиросима и Шимане // Наука и здравоохранение. 2019. 4 (Т.21). С. 106-112.

Ken Inoue, Chaizhunusova N.Zh., Yoshihiro Noso, Nobuo Takeichi, Sadayuki Hashioka, Haruo Takeshita, Yasuyuki Fujita, Apbassova M.M., Shabdarbayeva D.M., Berekenova G.A., Masaharu Hoshi, Shotai Kobayashi, Zhunussov Ye.T. A proposal of 4 criteria for future collaborative research between Kazakhstan and Japan: Suggestions focusing on Semey, Kochi, Hiroshima and Shimane // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 4, pp. 106-112.

Ken Inoue, Чайжунусова Н.Ж., Йошихиро Носо, Нобуо Такейчи, Садаюки Хашиока, Харуо Такешита, Ясуюки Фудзита, Апбасова М.М., Шабдарбаева Д.М., Берекенова Г.А., Масахару Хоши, Шотай Кабаяши, Жунусов Е.Т. Қазақстан мен Жапония елдері арасындағы зерттеулерді 4 критерий бойынша болашақ коллаборациясы ұсынылады: тоғыстырылған Семей, Кочи, Хиросима және Шимане // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 4 (Т.21). Б. 106-112.

### Introduction

Semey State Medical University (denoted here as Semey Medical University: SMU) concluded an agreement with several Japanese universities (Kochi University, Hiroshima University, and Shimane University) [1]. Independent studies at SMU several years prior were related to radiation [1-2]. Over a 3-year-period, studies examined aspects of radiation [5,6] and they examined radiation from the perspective of clinical medicine [7-9] and basic medicine and public health [5,11]. SMU needs to endeavor to conduct regional studies of the Republic of Kazakhstan (like Semey), studies of Kazakhstan as a whole, and global studies on its own or jointly with other institutions. SMU also needs to conduct further studies in basic medicine and clinical medicine on its own or jointly with other institutions.

The Japanese authors of this work previously reported on collaboration with SMU [1,3,6,12-9]. Research into areas in which the Japanese authors of this work specialize could be conducted jointly with SMU. That could contribute to academic advancement in Semey and other parts of the Republic of Kazakhstan. In addition, staff of SMU could lecture at and conduct joint research with Japanese universities. This could further enhance joint research conducted between Japanese universities and SMU.

Research in which the Japanese authors of this work specialize is described here, along with its local and international contributions. This work also examines future collaborative research between Semey and Japan and future collaborative research between SMU and Kochi University, Hiroshima University, Hiroshima International University, and Shimane University.

### Methods

This was a descriptive study.

#### *Method of selection of study participants*

This work systematically summarized research that the Japanese authors of this work are conducting or have conducted. Local and international contributions made by the authors are also summarized. This work describes new forms of collaboration between 'the Republic of Kazakhstan and Japan', between 'Semey and Kochi, Hiroshima, and Shimane', and between 'SMU and Kochi University, Hiroshima University, Hiroshima International University,

and Shimane University'. This work also describes further collaborative social contributions.

#### *Data collection*

Research that is or has been conducted by the Japanese authors of this work has been identified, and reports of social efforts have been collected.

#### *Data presentation*

1. The Introduction describes previous studies that have been conducted mainly with SMU.

2. Research that is being or has been conducted by the Japanese authors of this work and social efforts have been described in terms of 4 criteria: "1. Collaboration between public health and clinical medicine", "2. Studies from the perspective of clinical medicine", "3. Basic medical research. Collaboration between basic medicine and clinical medicine", and "4. Social contributions: Local and international contributions".

3. Based on the implications of (1) and (2), new forms of collaborative research between 'Semey and Japan' and between 'SMU and Kochi University, Hiroshima University, Hiroshima International University, and Shimane University' have been examined. Various contributions related to that research have also been examined.

#### *Data analysis*

A descriptive study was conducted with a focus on (1) and (2) described in 4. Data presentation in the Methods. (1) and (2) were analyzed in detail, and (3) was performed.

#### *Ethical considerations*

There is no personal information in this study or paper.

### Results

#### **1. Collaboration between public health and clinical medicine**

##### **1-1 Examining suicide prevention measures**

Research on suicide in Japan by the current authors provided insights from several perspectives.

Specific suicide prevention measures have been proposed based on a study of motives for suicide in light of suicide statistics for Japan as a whole [16]. Proposed suicide prevention measures have been examined in several Japanese prefectures [17,18].

Factors related to suicide have been examined economically, socially, and biologically [19-24].

### **1-2 Stress-related research**

A collaborative study examined psychological measures and salivary cortisol and amylase in order to promptly detect and prevent anxiety and stress in medical personnel [25]. A study on leave from work for mental reasons suggested the need to further enhance return to work programs [26].

### **1-3 Epidemiological and biological studies of elementary and middle school students**

An epidemiological study of elementary and middle school students reported their mood upon waking and electronic device use [18]. Another study suggested that lifestyle and serum cortisol were related [20]. Yet another study offered a view of "gaming disorder", which has become an international issue [21].

### **1-4 Studies based on screening and studies of local residents**

A study conducted eye screening over a set period in an area of a prefecture, and it detected glaucoma early on [3]. The burden of caring for the elderly is a social issue in Japan. A study suggested that family caregivers need a respite [22].

## **2. Studies from the perspective of clinical medicine**

### **2-1 Psychiatry**

One study of panic disorder discussed the condition in light of whether or not agoraphobia was also present [23], another examined the relationship between the age of onset of panic attacks and the number of symptoms and a family history of a psychiatric disorder among first-degree relatives [24], and yet another examined potential characteristics of being at risk of suicide [25].

A study compared the characteristics of salivary amylase in relation to schizophrenia and control [26].

### **2-2 Surgery**

Several studies in clinical medicine have reported on cancer due to the effects of radiation and surgical options [27,28].

### **2-3 Internal medicine**

A study reported on the importance of screening for early detection of cancer due to the effects of radiation (thyroid cancer in particular) [29]. A neurological study of conditions such as stroke has also been reported [30].

## **3. Basic medical research. Collaboration between basic medicine and clinical medicine**

### **3-1 Genetic research**

Numerous studies have reported on deoxyribonuclease (DNase) [31,32,42,33,44,45,34]. Several studies have reported on the relationship between levels of zinc and iron in the blood and single nucleotide polymorphisms (SNPs) [35,6].

### **3-2 Research in basic medicine and clinical medicine focusing on microglia**

Studies in basic medicine and clinical medicine have examined microglia [7-40,36,38]. Although some studies emphasized basic medicine [47,50,51,53,10,11,12], others provided strong implications for clinical medicine [13,14,15,16,17].

### **3-3 Particle science and the effects of radiation (including aspects of physics)**

A study at HIMAC microdosimetrically evaluated secondary particles in a phantom produced by carbon 290 MeV/nucleon ions [55]. A study also reported on contamination at the Fukushima Dai-ichi Nuclear Power

Plant [6]. Yet another study yielded suggestions regarding radioactive cesium as a result of the Fukushima Dai-ichi Nuclear Power Plant accident [52,61].

## **4. Social contributions**

### **4-1 Local contributions**

The Japanese authors of this work have engaged in several efforts related to the Republic of Kazakhstan. Exchange students from Kochi University to the Republic of Kazakhstan and their faculty advisor (one of the authors of this work) visited the deputy mayor of Kochi City in Kochi City Hall to describe the purpose and background of the exchange [62,47]. Studies recommended concluding agreements on exchanges between Kochi University and Kazakh universities (academic exchanges and student exchanges) [57,39]. Efforts by the government, non-governmental organizations (NGOs), and private organizations and collaborative efforts in relevant areas by relevant agencies truly represent community-wide efforts. [50-56].

The Japanese authors of this work are also lecturing on the Republic of Kazakhstan.

### **4-2 International contributions**

The Japanese authors of this work have visited the Kazakh embassy in Japan, the Japanese embassy in Kazakhstan, and the international program center in Astana. The authors have promoted agreements on exchanges and sought cooperation from Kazakh universities and agencies to conduct joint research [58-65].

## **Discussion**

This work has described studies conducted by the authors and social efforts with an eye toward future collaboration with the Republic of Kazakhstan (mainly with Semey and SMU). SMU has endeavored to conduct further research in public health over the past few years. The current authors have previously studied "collaboration between public health and clinical medicine" from several perspectives. The most prominent characteristics of public health research conducted by the current authors are that it benefits society and that it discusses public health in terms of social medicine and clinical medicine. SMU previously emphasized clinical medicine, though the current authors have approaches in multiple areas, i.e. psychiatry, surgery, and internal medicine. Various courses in basic medicine at SMU continue to conduct experiments as part of basic medical research. The current authors conduct basic medical research but focus on collaborative studies in basic medicine and clinical medicine. Social contributions made by the current authors are both local and international contributions.

Studies over the past few years have suggested the importance of collaborative research and social contributions [45-46].

## **Conclusion**

The current work has suggested 4 criteria for future collaborative research between Semey and Kochi, Hiroshima, and Shimane, i.e. between SMU and Kochi University, Hiroshima University, Hiroshima International University, and Shimane University. In specific terms, these criteria are:

"1. Collaboration between public health and clinical medicine",

"2. Studies from the perspective of clinical medicine: Psychiatry, surgery, and internal medicine",

"3. Basic medical research. Collaboration between basic medicine and clinical medicine: Genetic research, research in basic medicine and clinical medicine focusing on microglia, and particle science and the effects of radiation (including aspects of physics)", and

"4. Social contributions".

That research can be conducted at SMU or its affiliated hospitals, and novel studies will be conducted. SMU and Kochi University, Hiroshima University, Hiroshima International University, and Shimane University can conduct joint research, implement social efforts, and continue conducting studies in accordance with the 4 criteria.

Doing so should improve the level of research at each university and improve research capabilities through joint research.

That research could be extended within the framework of Semey, Kochi, Hiroshima, and Shimane, and that could lead to advances in research in the Republic of Kazakhstan and Japan.

**Conflict of interest:** None.

**Acknowledgements**

We wish to thank Chieko Kobatake (Hiroshima Semipalatinsk Project, Hiroshima, Japan), Naoyuki Kanki (Ichikawa Japanese language school, Almaty, Kazakhstan), and Zarina Mendygazyeva (Ichikawa Japanese language school, Almaty, Kazakhstan) for their valuable comments or cooperation.

**Author's contributions:** KI, NC, YN, NT, SH, HT, YF, MA, DS, MH, SK and YZ designed the study and discussed comments of this study. KI got comments or cooperation from CK, NK, and ZM. KI, NC, YN, NT, SH, HT, YF, MA, DS, MH, SK and YZ read and approved the report for submission.

**Funding:** None.

**References:**

1. Apsalikov B., Manambaeva Z., Ospanov E., Massabayeva M., Zhabagin K., Zhagiparova Z., et al. BRCA1 and TP53 Gene-Mutations: Family Predisposition and Radioecological Risk of Developing Breast Cancer // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016; 17(8): pp.4059-4062.
2. Aketayeva A., Khamidullina Z., Akhmetova Z., Baubekova A., Khismetova Z., Dudnik Y., et al. Diagnosis and Treatment of Female Infertility Is One of the Major Problems in Modern Gynecology // *Iranian Journal of Public Health*. 2018; 47(1): pp.135-137.
3. Abe M., Inoue K., Tanito M., Ohira A., Yamamoto Y., Fujita Y. Epidemiological Study of Glaucoma in Residents of a Rural Community: Analysis of Data Obtained from Resident Health Screenings in the Town of Sakurae in Shimane Prefecture, Japan // *International Medical Journal*. 2014; 21(2): pp.196-200.
4. Bokura H., Kobayashi S., Yamaguchi S., Iijima K., Nagai A., Toyoda G., et al. Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2006; 15(2): pp.57-63.
5. Chaizhunusova N., Madiyeva M., Tanaka K., Hoshi M., Kawano N., Noso Y., et al. Cytogenetic abnormalities of the descendants of permanent residents of heavily contaminated East Kazakhstan // *Radiation and*

*Environmental Biophysics*. 2017; 56(4): pp.337-343.

6. Endo S., Takada M., Onizuka Y., Tanaka K., Maeda N., Ishikawa M., et al. Microdosimetric evaluation of secondary particles in a phantom produced by carbon 290 MeV/nucleon ions at HIMAC // *Journal of Radiation Research*. 2007; 48(5): pp.397-406.

7. Fujihara J., Yasuda T., Kimura-Kataoka K., Takinami Y., Nagao M., Takeshita H. Association of SNPs in genes encoding zinc transporters on blood zinc levels in humans // *Legal Medicine*. 2018; 30: pp.28-33.

8. Fujihara J., Yasuda T., Kimura-Kataoka K., Takeshita H. Association of SNPs in transferrin and transferrin receptor genes with blood iron levels in human // *Legal Medicine*. 2019; 36: pp.17-20.

9. Goremykina M., Gerdt A., Ibraev Y., Kalmakbayev B., Dyakonov K., Skinder O., et al. A Rare Case of Nasal NK/T-Cell Lymphoma in a Kazakh Man // *The Israel Medical Association Journal*. 2018; 20(12): pp.790-791

10. Hashioka S., Monji A., Ueda T., Kanba S., Nakanishi H. Amyloid-beta fibril formation is not necessarily required for microglial activation by the peptides // *Neurochemistry International*. 2005; 47(5): pp.369-376.

11. Hashioka S., Han Y.H., Fujii S., Kato T., Monji A., Utsumi H., et al. Phospholipids modulate superoxide and nitric oxide production by lipopolysaccharide and phorbol 12-myristate-13-acetate-activated microglia // *Neurochemistry International*. 2007; 50(3): pp.499-506.

12. Hashioka S., Han Y.H., Fujii S., Kato T., Monji A., Utsumi H., et al. Phosphatidylserine and phosphatidylcholine-containing liposomes inhibit amyloid beta and interferon-gamma-induced microglial activation // *Free Radical Biology & Medicine*. 2007; 42(7): pp.945-954.

13. Hashioka S., Klegeris A., Schwab C., McGeer P.L. Interferon-gamma-dependent cytotoxic activation of human astrocytes and astrocytoma cells // *Neurobiology of Aging*. 2009; 30(12): pp.1924-1935.

14. Hashioka S., Klegeris A., McGeer P.L. Inhibition of human astrocyte and microglia neurotoxicity by calcium channel blockers // *Neuropharmacology*. 2012; 63(4): pp.685-691.

15. Hashioka S., Klegeris A., Monji A., Kato T., Sawada M., McGeer P.L., et al. Antidepressants inhibit interferon-gamma-induced microglial production of IL-6 and nitric oxide // *Experimental Neurology*. 2007; 206(1): pp.33-42.

16. Hashioka S., McGeer P.L., Monji A., Kanba S. Anti-inflammatory effects of antidepressants: possibilities for preventives against Alzheimer's disease // *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*. 2009; 9(1): pp.12-19.

17. Hashioka S., McGeer P.L., Miyaoka T., Wake R., Horiguchi J. Can inhibition of microglial activation cure schizophrenia? // *Schizophrenia Research*. 2015; 168(1-2): pp.583-584.

18. Inoue K., Chaizhunusova N., Parnytska O., Noso Y., Bitebayeva D., Sharapiyeva A., et al. A Comparison of Specific Efforts that Japan and Russia Should Endeavor to Undertake: In Light of Different Population Proportions by Age Group in Countries with the World's Largest Populations // *International Medical Journal*. 2019; 26(1): pp.28-29.

19. Inoue K., Chaizhunusova N., Hoshi M., Noso Y., Takeichi N., Nurgul O., et al. The mutual development of

universities and areas in Semey and three prefectures in Japan: Continuing educational and research activities, clinical practice, and cooperation and new proposals based on our history with international exchanges // *Science & Healthcare*. 2018; 6: pp.163-168.

20. Inoue K., Horiguchi J., Hashioka S., Takeshita H., Fujita Y., Nurgul O., et al. A systematic summary of "social anxiety disorder" and the need for detailed examination of approaches in the future // *Journal of St Marianna Medical Institute*. 2019; 19; pp.32-35.

21. Inoue K., Hashioka S., Chaizhunusova N., Nurgul O., Timur M., Zhanat S., et al. Discussion of several aspects of panic disorder and further research of that disorder in the future // *Journal of St Marianna Medical Institute*. 2019; 19; pp.29-31.

22. Inoue K., Tani H., Mori T., Nishimura Y., Hara N., Nishida A., et al. Discussion of preventive measures against the increase of suicide among males in Japan // *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*. 2011; 32(4): pp.e19-20.

23. Inoue K., Tani H., Abe S., Nata M., Nishimura Y., Nishida A., et al. Causative factors as cues for addressing the rapid increase in suicide in Mie Prefecture, Japan: comparison of trends between 1996-2002 and 1989-1995 // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2006; 60(6): pp.736-745.

24. Inoue K., Imaoka M., Nakanishi T., Wada K. The Importance of Continuing to Implement Additional Suicide Prevention Measures in Shimane Prefecture // *International Medical Journal*. 2013; 20(1): pp.6.

25. Inoue K., Tani H., Kaiya H., Abe S., Nishimura Y., Masaki M., et al. The correlation between unemployment and suicide rates in Japan between 1978 and 2004 // *Legal Medicine*. 2007; 9(3): pp.139-142.

26. Inoue K. Significant correlation of the change in the divorce rate with the suicide rate in Japan from 1992 to 2004 // *American Journal of Forensic Medicine and Pathology*. 2009; 30(3): pp.311.

27. Inoue K., Fukunaga T., Okazaki Y. Study of an economic issue as a possible indicator of suicide risk: a discussion of stock prices and suicide // *Journal of Forensic Sciences*. 2012; 57(3): pp.783-785.

28. Inoue K., Fukunaga T., Fujita Y., Okazaki Y. Can the Number of New Housing Starts Serve as an Indicator of Suicide Trends in Japan?: Exploring Potential Indicators to Prevent Suicides // *International Medical Journal*. 2012; 19(4): pp.297-298.

29. Inoue K., Nishimura Y., Fujita Y., Ono Y., Fukunaga T. The relationship between suicide and five climate issues in a large-scale and long-term study in Japan // *The West Indian Medical Journal*. 2012; 61(5): pp.532-537.

30. Inoue K., Fujita Y., Miyaoka T., Ezoe S., Horiguchi J. Importance of measures to prevent suicides related to the Great East Japan Earthquake among women // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2015; 69(9): pp.596.

31. Inoue K., Fujita Y., Miyaoka T., Yano S., Morita E., Ishibashi Y., et al. Pilot study aiming at early detection of anxiety and stress in medical staff. *The 112th Annual Meeting of the Japanese Society of Psychiatry and Neurology*. 4 June, 2016: General Presentation (in Japanese).

32. Inoue K., Tani H., Okazaki Y., Fujita Y., Sakuta A.,

Ono Y. The Present Situation of Rework Programs in Japan for Individuals on Long-Term Leaves of Absence due to Mental Disorders: A Review // *International Medical Journal*. 2008; 15(5): pp.333-336.

33. Inoue K., Hashioka S., Takeshita H., Kamura M., Fujita Y. Serum cortisol levels and life habit in rural junior high school students in Japan: under review.

34. Inoue K., Kaiya H., Hara N., Okazaki Y. A discussion of various aspects of panic disorder depending on presence or absence of agoraphobia // *Comprehensive Psychiatry*. 2016; 69: pp.132-135.

35. Inoue K., Kaiya H., Hara N., Okazaki Y. Comparison of clinical features of panic disorder patients with and without family history of psychiatric disorders // *Science & Healthcare*. 2017; 5: pp.67-75.

36. Inoue K., Tani H., Kaiya H., Abe S., Fujita Y., Masaki M., et al. The Risk for Suicide in Japan: Review // *International Medical Journal*. 2007; 14(3): pp.203-206.

37. Kairkhanova Y., Saimova A., Uzbekov D., Chaizhunusova N, Fujimoto N. EFFECTS OF EXPOSURE TO RADIOACTIVE <sup>56</sup>MnO<sub>2</sub> POWDER ON HYALURONAN SYNTHASE 2 IN THE LUNGS OF RATS // *Georgian Medical News*. 2017; 270: pp.120-124.

38. Kondo Y., Tanabe T., Kobayashi-Miura M., Amano H., Yamaguchi N., Kamura M., et al. Association between feeling upon awakening and use of information technology devices in Japanese children // *Journal of Epidemiology*. 2012; 22(1): pp.12-20.

39. Kochi University. <http://www.kochi-u.ac.jp/information/2018082100011/>. Last access: 16 June, 2019 (in Japanese).

40. Kimura-Kataoka K., Ueki M., Takeshita H., Fujihara J., Iida R., Kawai Y., et al. Identification of the functional alleles of the nonsynonymous single-nucleotide polymorphisms potentially implicated in systemic lupus erythematosus in the human deoxyribonuclease I gene // *DNA and Cell Biology*. 2014; 33(8): pp.492-502.

41. Kochi University. <http://www.kochi-u.ac.jp/information/201811200019/>. Last access: 16 June, 2019 (in Japanese).

42. Kochi University. <http://www.kochi-u.ac.jp/information/2019041000014/>. Last access: 16 June, 2019 (in Japanese).

43. Limoa E., Hashioka S., Miyaoka T., Tsuchie K., Arauchi R., Azis I.A., et al. Electroconvulsive shock attenuated microgliosis and astrogliosis in the hippocampus and ameliorated schizophrenia-like behavior of Gunn rat // *Journal of Neuroinflammation*. 2016; 13(1): pp.230.

44. Limoa E., Hashioka S., Miyaoka T., Tsuchie K., Arauchi R., Azis I.A., et al. Electroconvulsive shock attenuated microgliosis and astrogliosis in the hippocampus and ameliorated schizophrenia-like behavior of Gunn rat // *Journal of Neuroinflammation*. 2016; 13(1): pp.230.

45. Tapbergenov S.O., Zhetpisbaev B.A., Ilderbayev O.Z., Zhetpisbaeva H.S., Olzhayeva R.R., Prozor I.I., et al. Free radical oxidation in rats in the delayed period after combined exposure to dust and radiation // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013; 154(6): pp.747-749.

46. Pak L., Noso Y., Chaizhunusova N., Anambaeva Z., Adylkhanov T., Takeichi N., et al. Disorder of Endothelial Vessels' Functional State with Malignant Tumors in Patients



Exposed Anthropogenic Radiation // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016; 17(2): pp.575-579.

47. Zhumagaliyeva A., Ottaviani S., Greulich T., Gorrini M., Vogelmeier C., Karazhanova L., et al. Case-finding for alpha1-antitrypsin deficiency in Kazakh patients with COPD // *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2017; 12: pp.23.

48. Markabayeva A., Bauer S., Pivina L., Björklund G., Chirumbolo S., Kerimkulova A., et al. Increased prevalence of essential hypertension in areas previously exposed to fallout due to nuclear weapons testing at the Semipalatinsk Test Site, Kazakhstan // *Environmental Research*. 2018; 167: pp.129-135.

49. Moriwaki S., Kanda H., Kakamu T., Kobayashi-Miura M., Inoue K. Factors Associated with Short-Term Institutionalized Nursing Care among First-Time Users of Home-Visit Nursing Stations in Rural Japan // *International Medical Journal*. 2017; 24(3): pp.256-259.

50. Miyaoka T., Ieda M., Hashioka S., Wake R., Furuya M., Liaury K., et al. Analysis of oxidative stress expressed by urinary level of biopyrins and 8-hydroxydeoxyguanosine in patients with chronic schizophrenia // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2015; 69(11): pp.693-698.

51. Prilutskaya M., Bersani F.S., Corazza O., Molchanov S. Impact of synthetic cannabinoids on the duration of opioid-related withdrawal and craving among patients of addiction clinics in Kazakhstan: A prospective case-control study // *Human Psychopharmacology*. 2017; 32(3): pp.e2618.

52. Shichijo K., Fujimoto N., Uzbekov D., Kairkhanova Y., Saimova A., Chaizhunusova N., et al. Internal exposure to neutron-activated <sup>56</sup>Mn dioxide powder in Wistar rats-Part 2: pathological effects // *Radiation and Environmental Biophysics*. 2017; 56(1): pp.55-61. Erratum in: *Radiation and Environmental Biophysics*. 2017; 56(2): pp.203-204.

53. Tsutani Y., Ohara M., Suzuki T., Minami K., Miyahara E., Kameda A., et al. Docetaxel and S-1 as a first-line treatment in patients with advanced or recurrent gastric cancer // *Anticancer Research*. 2009; 29(7): pp.2775-2779.

54. Takeshita H., Yasuda T., Nakajima T., Mogi K., Kaneko Y., Iida R., et al. A single amino acid substitution of Leu130Ile in snake DNases I contributes to the acquisition of thermal stability // *European Journal of Biochemistry*. 2003; 270(2): pp.307-314.

55. Takeshita H., Nakajima T., Mogi K., Kaneko Y., Yasuda T., Iida R., et al. Rapid quantification of DNase I activity in one-microliter serum samples // *Clinical Chemistry*. 2004; 50(2): pp.446-448.

56. Takeichi N., Hoshi M., Iida S., Tanaka K., Harada Y., Zhumadilov Z., et al. Nuclear abnormalities in aspirated thyroid cells and chromosome aberrations in lymphocytes of residents near the Semipalatinsk nuclear test site // *Journal of Radiation Research*. 2006; 47 Suppl A: pp.A171-177.

57. The Yomiuri Shimbun (Kochi). 19 August, 2018: 28 (in Japanese).

58. The Kochi Shimbun (Yuukan). 22 August, 2018: 6 (in Japanese).

59. The Asahi Shimbun (Kochi). 2 February, 2019: 31 (in Japanese).

60. Ueki M., Kimura-Kataoka K., Takeshita H., Fujihara J., Iida R., Sano R., et al. Evaluation of all non-synonymous single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the genes encoding human deoxyribonuclease I and I-like 3 as a functional SNP potentially implicated in autoimmunity // *The FEBS Journal*. 2014; 281(1): pp.376-390.

61. Ueki M., Kimura-Kataoka K., Fujihara J., Takeshita H., Iida R., Yasuda T. Evaluation of all nonsynonymous single-nucleotide polymorphisms in the gene encoding human deoxyribonuclease I-like 1, possibly implicated in the blocking of endocytosis-mediated foreign gene transfer // *DNA and Cell Biology*. 2014; 33(2): pp.79-87.

62. Ueki M., Takeshita H., Utsunomiya N., Chino T., Oyama N., Hasegawa M., et al. Survey of single-nucleotide polymorphisms in the gene encoding human deoxyribonuclease I-like 2 producing loss of function potentially implicated in the pathogenesis of parakeratosis // *PLoS One*. 2017; 12(4): pp.e0175083.

63. Ueki M., Fujihara J., Kimura-Kataoka K., Yamada K., Takinami Y., Takeshita H., et al. Low genetic heterogeneity of copy number variations (CNVs) in the genes encoding the human deoxyribonucleases I-like 3 and II potentially relevant to autoimmunity // *PLoS One*. 2019; 14(4): pp.e0215479.

64. Nishimura Y., Tani H., Fukuda M., Kajiki N., Inoue K., Kaiya H., et al. Frontal dysfunction during a cognitive task in drug-naive patients with panic disorder as investigated by multi-channel near-infrared spectroscopy imaging // *Neuroscience Research*. 2007; 59(1): pp.107-112.

65. Yokoyama C., Kaiya H., Kumano H., Kinou M., Umekage T., Yasuda S., et al. Dysfunction of ventrolateral prefrontal cortex underlying social anxiety disorder: A multi-channel NIRS study // *NeuroImage Clinical*. 2015; 8: pp.455-461.

#### Контактная информация:

**Чайжунусова Найля Жакияновна** - д.м.н. НАО «Медицинский университет Семей». г.Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 071400, Восточно-Казахстанская область, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева 103;

**E-mail:** n.nailya@mail.ru

**Телефон:** 87771450100

Получена: 30 мая 2019 / Принята: 27 июня 2019 / Опубликовано online: 30 августа 2019

УДК 616.366-002.01-89

## АТИПИЧНЫЙ ПЕРФОРАТИВНЫЙ ХОЛЕЦИСТИТ, ОСЛОЖНЕННЫЙ ВНУТРИБРЮШНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

**Сагит Б. Имангазинов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8236-6246>**Нурсултан К. Андасбеков<sup>1</sup>, Медет О. Шамгунов<sup>2</sup>, Нурлан К. Ардабаев<sup>2</sup>,  
Ерлан А. Жагапаров<sup>2</sup>, Куат К. Жусупов<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, Республика Казахстан;<sup>2</sup> КГП на ПХВ «Городская больница №1 г. Павлодара», г. Павлодар, Республика Казахстан.

### Резюме

В хирургической практике могут наблюдаться различные варианты течения перфоративного холецистита, не соответствующие типичным его проявлениям. В статье описан клинический случай атипичной перфорации желчного пузыря, осложненной кровотечением в свободную брюшную полость. Применение ультразвукового исследования органов брюшной полости и диагностическая лапароскопия позволили установить диагноз и выбрать адекватную хирургическую тактику.

**Ключевые слова:** перфоративный холецистит, внутрибрюшное кровотечение, хирургическая тактика лечения.

### Summary

## ATYPICAL PERFORATED CHOLECYSTITIS COMPLICATED BY INTRA-ABDOMINAL BLEEDING

**Sagit B. Imangazinov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8236-6246>,**Nursultan K. Andasbekov<sup>1</sup>, Medet O. Shamgunov<sup>2</sup>, Nurlan K. Ardabaev<sup>2</sup>,  
Erlan A. Zhagaparov<sup>2</sup>, Kuat K. Zhusupov<sup>2</sup>**<sup>1</sup> NCJSC «Semey Medical University», Pavlodar branch, Pavlodar, Republic of Kazakhstan;State-owned state enterprise on the right of economic management "Pavlodar City Hospital №1",  
Pavlodar, Republic of Kazakhstan.

In surgical practice, various variants of perforated cholecystitis, which do not correspond to its typical manifestations, can be observed. The article describes a clinical case of atypical perforation of a gallbladder, complicated by bleeding into a free abdominal cavity. The use of ultrasound examination of an abdominal cavity and diagnostic laparoscopy made it possible to establish the diagnosis and select an adequate surgical tactic.

**Key words:** perforated cholecystitis, intra-abdominal bleeding, surgical treatment tactics.

### Түйіндеме

## ҚҰРСАҚ ҚУЫСЫНА ҚАНАУЫМЕН АСҚЫНЫП ҚАБЫНҒАН ӨТ ҚАБЫНЫҢ ӨЗГЕШЕ ТЕСІЛУІ

**Сагит Б. Имангазинов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8236-6246>**Нурсултан К. Андасбеков<sup>1</sup>, Медет О. Шамгунов<sup>2</sup>, Нурлан К. Ардабаев<sup>2</sup>,  
Ерлан А. Жагапаров<sup>2</sup>, Куат К. Жусупов<sup>2</sup>**<sup>1</sup> КеАК «Семей медицина университеті», Павлодар филиалы, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы<sup>2</sup> ШЖҚ «№1 Павлодар қалалық ауруханасы» КМК, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы

Хирургиялық тәжірибеде өт қабының тесілуінің белгілеріне сәйкес емес тесілген холециститтің әртүрлері кездеседі. Бұл мақалада құрсақ қуысына қанап асқынған өт қабының өт қабы тесілуіне тән емес өзгеше клиникалық жағдайы жазылған. Құрсақ қуысын ультрадыбыстық зерттеу мен лапароскопияны қолдану дұрыс диагноз қойып, керекті хирургиялық тәсілді таңдауға мүмкіншілік еткен.

**Түйінді сөздер:** тесілген холецистит, құрсақ қуысына қанау, хирургиялық емдік тәсіл.

**Библиографическая ссылка:**

Имангазинов С.Б., Андасбеков Н.К., Шамгунов М.О., Ардабаев Н.К., Жагапаров Е.А., Жусупов К.К. Атипичный перфоративный холецистит, осложненный внутрибрюшным кровотечением // Наука и Здравоохранение. 2019. 4 (Т.21). С. 113-115.

Imangazinov S.B., Andasbekov N.K., Shamgunov M.O., Ardabaev N.K., Zhagaparov E.A., Zhusupov K.K. Atypical perforated cholecystitis complicated by intra-abdominal bleeding // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 4, pp. 113-115.

Имангазинов С.Б., Андасбеков Н.К., Шамгунов М.О., Ардабаев Н.К., Жагапаров Е.А., Жусупов К.К. Құрсақ қуысына қанауымен асқынып қабынған өт қабының өзгеше тесілуі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 4 (Т.21). Б. 113-115.

**Актуальность.** Хронический и острый холециститы относятся к широко распространенному виду неспецифического воспаления желчного пузыря [3]. Среди осложнений холецистита наиболее опасным является перфорация желчного пузыря [4]. Однако до настоящего времени не до конца разработана классификация перфоративного холецистита. В частности, используется классификация по С.П. Федорову и О. Niemeier (1934), в которой выделяются хроническая перфорация (1 тип) с формированием свища желчного пузыря, подострая (2 тип) с исходом в перипузырный абсцесс и острая перфорация (3 тип) с развитием распространенного перитонита [2, 5, 6].

Из-за образования перипузырных спаек в хирургической практике могут наблюдаться различные варианты течения перфоративного холецистита, не соответствующие типичным его проявлениям. Последнее обстоятельство послужило основанием выделения «атипичных форм» перфорации желчного пузыря, которые могут повлиять на клиническое проявление заболевания, выбора хирургической тактики и техники оперативного лечения. Среди атипичных форм перфорации желчного пузыря очень редко встречается перфоративный холецистит, сопровождающийся внутрибрюшным кровотечением. Так имеется указание только на один случай внутрибрюшного кровотечения из стенки желчного пузыря при его перфорации [1].

**Цель сообщения** - обратить внимание клиницистов на атипичный случай перфорации желчного пузыря при остром холецистите.

**Материал и методы исследования.** Описан клинический случай атипичной перфорации желчного пузыря, осложненной кровотечением в свободную брюшную полость в условиях общехирургического стационара. В диагностике использованы клинко-лабораторные методы исследования, ультразвуковое обследование брюшной полости, диагностическая лапароскопия и лапаротомия.

**Результаты клинического наблюдения.** Больная К. (история болезни № 5547/19), 1960 года рождения поступила по экстренным показаниям 08.05.2019 года с жалобами на выраженные боли в правом подреберье, тошноту, рвоту, слабость, потерю аппетита.

Со слов больной заболела три дня назад, когда после погрешности в диете появились боли в правом подреберье, тошнота, рвота, сухость во рту. Боли постепенно усилились, стали постоянными. Из-за резкого ухудшения самочувствия обратилась в отделение неотложной помощи. После осмотра

дежурным хирургом больная была госпитализирована в хирургическое отделение городской больницы №1 г. Павлодара.

Общее состояние средней степени тяжести, обусловленное болевым синдромом, сознание ясное, речь внятная, память сохранена, выражение лица без особенностей, положение больной активное. Кожные покровы бледно-розовой окраски, чистые, эластичность сохранена, видимые слизистые бледно-розовой окраски, подкожная клетчатка развита умеренно, жировой слой распределен равномерно, отеков нет.

Дыхание через нос свободное. Число дыхательных движений 18 в минуту. Голосовое дрожание не изменено. Дыхание везикулярное, хрипов нет. При аускультации тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумы не выслушиваются. АД 110/70 мм. рт. ст., пульс ритмичный, 82 удара в минуту.

Язык суховат, обложен белым налетом. Живот симметричный, участвует в акте дыхания. При пальпации живота определяется болезненное напряжение в правом подреберье. Симптомы Ортнера, Мерфи, Кера, Мюсси-Георгиевского положительные. Симптом Щеткина-Блюмберга отрицательный. Перистальтика кишечника выслушивается. Печеночная тупость сохранена. Стула не было второй день.

**Данные лабораторных исследований** от 08.05.2019 г.: общий анализ крови: Нb 117 г/л, эритроциты  $4,88 \times 10^{12}/л$ ; ЦП 0,74; тромбоциты  $214 \times 10^9/л$ ; лейкоциты  $13,7 \times 10^9/л$ ; п 10%, с 71%, м 6%, л 13%; СОЭ 21 мм/час. Биохимический анализ крови: общий белок 67 г/л; мочевины 12,5 ммоль/л; глюкоза 6,6 ммоль/л; АлаТ 19 ед/л; АсаТ 21 ед/л; билирубин (общий) 31,8 мкмоль/л; билирубин (прямой) 10,1 мкмоль/л.

**Инструментальные методы исследования:** Ультразвуковое исследование брюшной полости от 08.05.2019 г.: Эхоструктура печени однородная, эхоплотность повышена. Внутривенные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь: визуализация затруднена, окутан окружающими тканями, деформирован. Размеры: 80 x 37 мм. В полости пузыря гиперэхогенный сигнал диаметром 19 мм. Поджелудочная железа не визуализируется. В брюшной полости по правому боковому флангу определяется свободная жидкость. **Заключение:** Желчно-каменная болезнь. Острый калькулезный холецистит. Диагностическая лапароскопия под общим эндотрахеальным наркозом: в поддиафрагмальном пространстве справа, в правом боковом канале и в полости малого таза обнаружена кровь со сгустками около 400,0 мл. Решено провести лапаротомию.

Операция продолжена под эндотрахеальным наркозом. Произведена верхнесрединная лапаротомия. Кровь из брюшной полости эвакуирована, брюшная полость осушена. Печень дряблая, бургистая. В области дна желчного пузыря имеется перфорация диаметром до 2,0 см. Медиальная часть перфорационного отверстия продолжается в участок пенетрации стенки желчного пузыря протяженностью до 4 см, дном которого является ложе пузыря в нижней поверхности печени. Из ткани печени на месте пенетрации отмечается интенсивное кровотечение. В просвете желчного пузыря определяется камень размерами 1,5 см. Произведена холецистэктомия от дна с раздельным прошиванием и перевязкой *art. et ductus cysticus*. Осуществлен гемостаз кровотечения с ложа желчного пузыря электрокоагуляцией. В подпеченочное пространство подведен и установлен трубчатый полихлорвиниловый дренаж, выведенный наружу через отдельный прокол-разрез на коже. Течение послеоперационного периода гладкое. Рана зажила первичным натяжением. Выписана 16.05.2019 года.

Заключение гистологического исследования удаленного желчного пузыря № 18288-91 от 16.05.2019 года: очаговый некроз желчного пузыря с гнойным воспалением на фоне хронического холецистита. Перихолецистит с очагами гнойного воспаления в наружных слоях стенки желчного пузыря.

**Обсуждение.** Особенностью приведенного клинического случая является то, что имело место сочетанное осложнение острого холецистита. У больной с протяженной пенетрацией стенки желчного пузыря в его ложе на печени наступила перфорация в области дна с кровотечением из ложа пузыря в свободную брюшную полость на фоне цирроза печени. Использование современных технологий диагностики с применением ультразвукового исследования и лапароскопии позволило выбрать адекватную хирургическую тактику.

#### Выводы:

1. Перфоративный холецистит с кровотечением в свободную брюшную полость является атипичной формой перфорации желчного пузыря, редко встречающаяся в клинической практике.

2. Применение ультразвукового исследования органов брюшной полости и диагностическая лапароскопия позволяют установить правильный диагноз и выбрать адекватную хирургическую тактику лечения и ведения больных.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Вклад авторов в работу: Имангазинов С.Б., Андасбеков Н.К., Шамгунов М.О., Ардабаев Н.К., Жагапаров Е.А., Жусупов К.К. - участие в диагностике и лечении пациента, сбор*

*медицинских документов, литературный обзор по теме, подготовка публикации.*

*Ни один из блоков данной статьи не был опубликован в других печатных изданиях и не подавался для рассмотрения в другие издательства.*

#### Конфликт интересов.

*Авторы статьи декларируют отсутствие конфликта интересов.*

**Финансирование.** *Работа является инициативной и не имеет никакой финансовой поддержки со стороны третьих лиц.*

#### Литература:

1. Бебуришвили А.Г., Панин С.И., Зюбина Е.Н. Перфоративный холецистит. Классификация и атипичные клинические формы // Хирургия. 2018; №1: 10-13.

2. Гостищев В.К., Мисник В.И. Перфоративный холецистит // Хирургия. 1985; № 1: 23-27.

3. Какенова П.И., Имангазинов С.Б., Андасбеков Н.К. Құрсақ қуысының шұғыл хирургиясы. Павлодар. 2018: 208с.

4. Савельев В.С., Абакумов М.М., Бакулева Л.П и др. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. Москва: Медицина.1986: 608с.

5. Anderson B.B., Nasem A. Perforation of the gallbladder and cystobiliary fistulae; A review of management and a new classification. J. Natl. Med. Assoc. 1987; 79: 393-399.

6. Date R.S., Thrumurthy S.G., Whiteside S., Umer M.A. et al. Gallbladder perforation: Case series and systematic review // International Journal of Surgery. 2012; 10: 63-68.

#### References:

1. Beburishwili A.G., Panin S.I., Zyubina E.N. Perforativnyi kholetsistit. Klassifikatsiya i atipitshnyie formy. [Perforated cholecystitis. Classification and atypical clinical forms]. *Khirurgiya* [Surgery]. 2018; 1: 10-13. [In Russian]

2. Gostishchev V.K., Misnik V.I. Perforativnyi kholetsistit [Perforated cholecystitis]. *Khirurgiya* [Surgery]. 1985; 1: 23-27. [In Russian]

3. Kakenova P.I., Imangazinov S.B, Andasbekov N.K. *Kursak kuyisyinyin shyigyil khrirgiyasyi* [Emergency Abdominal Surgery]. Pavlodar. 2018: 208. [In Kazakh]

4. Savel'ev V.S. Abakumov M.M., Bakuleva L.P i dr. *Rukovodstvo po neotlozhnoj hirurgii organov bryushnoj polosti* [Guide to emergency surgery of the abdominal organs]. Moscow: Medicine.1986: 608. [In Russian]

5. Anderson B.B., Nasem A. Perforation of the gallbladder and cystobiliary fistulae; A review of management and a new classification. *J. Natl. Med. Assoc.* 1987; 79: 393-399.

6. Date R.S., Thrumurthy S.G., Whiteside S., Umer M.A. et al. Gallbladder perforation: Case series and systematic review. *International Journal of Surgery.* 2012; 10: 63-68.

#### Контактная информация:

**Имангазинов Сагит Баймуханович** – д.м.н., профессор кафедры хирургии №1 Павлодарского филиала НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 140000 г. Павлодар, ул. Кокчетавская 110,

**E-mail:** prof\_imangazinov@mail.ru

**Телефон:** 8 701 623 86 98

## Мазмұны

### Әдебиеттерге шолу

Андреева О.Б., Адылханов Т.А., Жабагина А.С., Раисов Д.Т., Уразалина Н.М.

Жатыр мойны обырының сәулелі терапия бағдарламасындағы 3D- визуализация сының рөлі. Әдебиеттік шолу

Туляева А.Б., Балмагамбетова С.К., Смагулова Г.А., Итлеуов Е.М., Койшыбаев А.К., Уразаев О.Н., Айтмагамбетова М.А., Жарылғапов А.Б., Тойманова В.А.

Асқазан обырының этиологиясы және қауіпті факторларына заманауи көзқарас. Әдебиеттік шолу  
Bodesova S.B., Sultanova B.G., Bekenova N.B.  
Factors affecting the outcomes of chronic renal failure in hemodialysis

Святова Г.С., Березина Г.М., Салимбаева Д.Н., Кирикбаева М.С., Муртазалиева А.В., Садуақасова К.З.

Үйреншікті үктілікті көтермеудің идиопатиялық түрінің генетикалы қаспектілері. Әдебиетке шолу

Шаханова А.Т., Ауқенов Н.Е., Нуртазина А.У., Шаханов Т.Е., Кожакметова Д.К.

Инсулинрезистенттілік пен май алмасуының және ренин – ангиотензин – альдостерон жүйесінің гендер полиморфизмдерінің өзара байланысы. Әдебиетке шолу  
Белятко А.В., Нурғалиева Н.К., Дербисалина Г.А., Батарбекова Ш.К.

Мінез-құлықтық қауіп факторлары бар пациенттермен мейірбикелердің жұмыс істеу әдістері (шегізу, алкоголь): әдебиеттік шолу

### Біртума зерттеулер

Дюсупов А.А., Буланов Б.С., Дюсупов А.А., Аужанов Д.Б., Дюсупова А.А., Дюсупова Б.Б.

Аорта-мықын сегментінің окклюзия хирургиясында асқынулардың алдын алу

Оспанов Е.А., Адылханов Т.А.

Қуықасты безі қатерлі ісігімен ауыратын науқастарда Ki-67, P53 болжамалы маңыздылығы және олардың стандартты көрсеткіштермен корреляциясы

Лю М.Б., Ибрагимова Н.А., Адамбеков Д.А.

Алматы қаласы халқының атмосфералық ауаның ластануы контекстінде өкпе аурулары жағдайын бағалау

### Медициналық білім беру

Madiyeva M.R., Raisov D.T., Kuanysheva A.G., Rakhimbekov A.V., Baizakova M.N., Abylkassymov A., Kazymbetova A., Khassenova A.

History of development and relevant issues of computer tomography

Ken Inoue, Chaizhunosova N.Zh., Yoshihiro Noso, Nobuo Takeichi, Sadayuki Hashioka, Haruo Takeshita, Yasuyuki Fujita, Arbasova M.M., Shabdarbayeva D.M., Berekenova G.A., Masaharu Hoshi, Shotai Kobayashi, Zhunosov Ye.T.

A proposal of 4 criteria for future collaborative research between Kazakhstan and Japan: Suggestions focusing on Semey, Kochi, Hiroshima and Shimane

### Клиникалық жағдай

Имангазинов С.Б., Андасбеков Н.К., Шамгунов М.О., Ардабаев Н.К., Жағпаров Е.А., Жусупов К.К.

Құрсақ қуысына қанауымен асқынып қабынған өт қабының өзгеше тесілуі

## Table Of Contents

### Reviews

- 5-19 Andreeva O.B., Adylkhanov T.A., Zhabagina A.S., Raisov D.T., Urazalina N.M.  
Role of 3D visualization in the cervical cancer radiotherapy program. Literature review
- 20-27 Tulyaeva A.B., Balmagambetova S.K., Smagulova G.A., Iztileuov Ye.M., Koyshybaev A.K., Urazayev O.N., Aitmagambetova M.A., Zharylgapov A.B., Toimanova V.A.  
Contemporary views on etiology and risk factors for gastric cancer development. Literature review
- 28-36 Бодесова С.Б., Султанова Б.Г., Бекенова Н.Б.  
Созылмалы бүйрек жетіспеушілігімен ауыратын науқастардағы гемодиализ кезіндегі аяқталуларға әсер ететін факторлар
- 37-49 Svyatova G., Berezina G., Salimbayeva D., Kirikbayeva M., Murtazaliyeva A., Saduakassova K.  
Genetic aspects of the idiopathic recurrent miscarriage. Literature review
- 50-59 Shakhanova A.T., Aukenov N.E., Nurtazina A.U., Shakhnov T.E., Kozhakhmetova D.K.  
Interrelation of insulin resistance and polymorphisms of genes in lipid metabolism genes and renin-angiotensin-aldosterone system. Literature review.
- 60-71 Beljatko A.V., Nurgaliev N.K., Derbisalina G.A., Batarbekova Sh.K.  
Working methods of medical sisters with patients with behavioral risk factors (smoking, alcohol): literature review

### Original articles

- 72-79 Dyussupov A.A., Bulanov B.S., Dyussupov A.A., Auzhanov D.B., Dyussupova A.A., Dyussupova B.B.  
Prevention of complications in aortic-iliac segment occlusion surgery
- 80-89 Ospanov E.A., Adylkhanov T.A.  
Prognostic significance of Ki-67, P53 in patients with prostate cancer and their correlation with standard indicators
- 90-99 Lyu M.B., Ibragimova N.A., Adambekov D.A.  
Assessment of pulmonary diseases incidence in Almaty city in the context of air pollution
- Medical education**
- 100-105 Мадиева М.Р., Раисов Д.Т., Куанышева А.Г., Рахымбеков А.В., Байзакова М.Н., Абылкасымов А., Казымбаева А., Хасенова А.  
Компьютерлік томографияның даму тарихы мен өзекті мәселері
- 106-112 Кен Иноуэ, Чайжунусова Н.Ж., Йошихиро Носо, Нобуо Такейчи, Садаюки Хашиока, Харуо Такешита, Ясуюки Фудзита, Апбасова М.М., Шабдарбаева Д.М., Берекенова Г.А., Масахару Хоши, Шотай Кабаяши, Жунусов Е.Т.  
Қазақстан мен Жапония елдері арасындағы зерттеулерді 4 критерий бойынша болашақ коллаборациясы ұсынылады: тоғыстырылған Семей, Кочи, Хиросима және Шимане
- Clinical case**
- 113-115 Imangazinov S.B., Andasbekov N.K., Shamgunov M.O., Ardabaev N.K., Zhagaparov E.A., Zhusupov K.K.  
Atypical perforated cholecystitis complicated by intra-abdominal bleeding

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

Редакция журнала надеется, что строгое соблюдение этих требований авторами рукописей поможет существенно повысить качество журнала и его цитируемость отечественными и зарубежными исследователями.

**Рукописи, не соответствующие данным требованиям, редакцией журнала рассматриваться не будут.**

Все статьи, поступившие в редакцию, подвергаются тщательному рецензированию. Журнал практикует двойное слепое рецензирование, при котором рецензенту неизвестно имя автора, а авторам неизвестно имя рецензента. Рукопись, содержащая статистические данные, направляется помимо рецензента по специальности также и рецензенту по статистике. Если у рецензентов возникают вопросы, статья возвращается авторам на доработку. Редакция имеет право запросить исходную базу данных, на основании которой производились расчеты в случаях, когда возникают вопросы о качестве статистической обработки. Редакция также оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

**Импакт-фактор по РИНЦ (Российская Федерация) – 0,237**

**Импакт-фактор по КАЗ БЦ (Республика Казахстан) – 0,651**

**С ЕДИНЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ» можно ознакомиться на сайте <http://newjournal.ssmu.kz>**

Отклоненные статьи не возвращаются.

Информацию о стоимости публикации статей можно узнать в редакции журнала.

**Адрес редакции:**

Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103.  
НАО «Медицинский университет Семей»,  
редакция журнала «Наука и Здравоохранение», каб. 212.

**Телефон редакции:**

+7(7222) 56-42-09 (вн. №1054), факс: +7(7222) 56-97-55;

**E-mail:**

selnura@mail.ru, mail@ssmu.kz

**НАО «Медицинский университет Семей»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
Редакционно-издательский отдел.  
071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.  
Подписано в печать 28.06.2019 г.  
Формат 60x90/8. Печать цифровая.  
Усл. п. л. 18,0.  
Тираж 500 экз.**