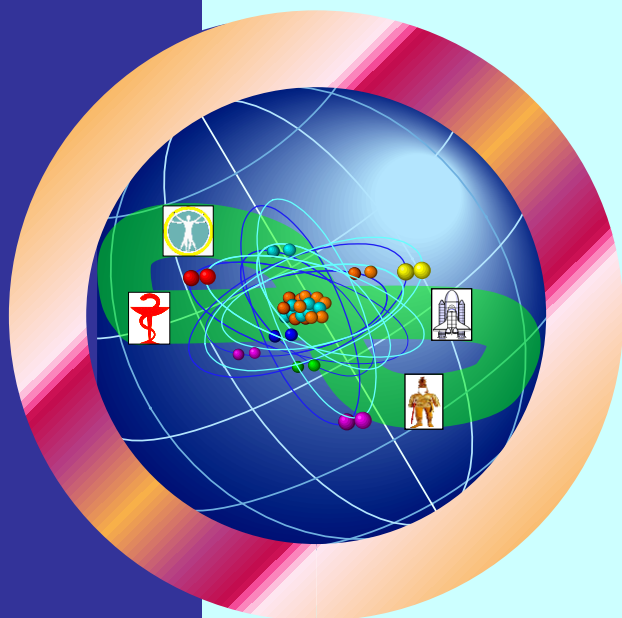


РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

**Ғылым мен  
Денсаулық Сақтау  
Наука и  
Здравоохранение**



**6, 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, РАЦС, DataBase Indexing

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: 28.12.2019г.

Формат 60x90/8.

Печать цифровая. Усл.п.л 9,3

Тираж 500 экз., зак. 151

ISSN 2410 - 4280

# НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**6 (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)

Батпенов Н.Д. (Астана, Казахстан)

Брузати Лука Джiovанни Карло (Удин, Италия)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)

Даутов Т.Б. (Астана, Казахстан)

Жумадилов Ж.Ш. (Астана, Казахстан)

Кавальчи Джемил (Анкара, Турция)

Ковальчук В.В. (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Лукьянов С.А. (Москва, Российская Федерация)

Мутиг К. (Шарите, Германия)

Носо Й. (Шимане, Япония)

Раманкулов Е.М. (Астана, Казахстан)

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Российская Федерация)

Тапбергенов С.О. (Семей, Казахстан)

Тринчеро Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)

Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Соединенные Штаты Америки)

Хоши М. (Хиросима, Япония)

Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)

**Редакционная коллегия:**

Адылханов Т.А., Аймагамбетов М.Ж., Ахметова А.К.,

Дюсупов Алм.А., Еспенбетова М.Ж., Жанаспаев М.А.,

Жумадилова З.К., Казымов М.С., Каражанова Л.К.,

Нуртазина А.У., Танышева Г.А., Токанова Ш.Е.,

Хайбуллин Т.Н., Чайжунусова Н.Ж., Шабдарбаева Д.М.

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, RASS, DataBase Indexing

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 December 28, 2019

Format 60x90/8 9,3 Digital printing.

Circulation 500 copies, ord. 151

ISSN 2410 - 4280

# SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

2019 (Volume 21) 6

«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)

Brusati Luca G. (Udine, Italy)

Grijbovski A.M. (Arkhangelsk, Russian Federation)

Dautov T.B. (Astana, Kazakhstan)

Zhumadilov Zh.Sh. (Astana, Kazakhstan)

Kavalci Cemil (Ankara, Turkey)

Kovalchuk V.V. (St. Petersburg, Russian Federation)

Lesovoy V.N. (Kharkiv, Ukraine)

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

Mutig K. (Sharite, Germany)

Noso Y. (Shimane, Japan)

Ramankulov Ye.M. (Astana, Kazakhstan)

Stepanenko V.F. (Obninsk, Russian Federation)

Tapbergenov S.O. (Semey, Kazakhstan)

Trincheri Elisabetta Flora Olga (Millan, Italy)

Hosseini Hengameh (Scranton, United States of America)

Hoshi M. (Hiroshima, Japan)

Sheinin Anton (Tel-Aviv, Israel)

Editorial staff:

Adylkhanov T.A., Aimagambetov M.Zh., Akhmetova A.K.,

Dyussupov Alm.A., Espenbetova M.Zh., Zhanaspayev M.A.,

Zhumadilova Z.K., Kazymov M.S., Karazhanova L.K.,

Nurtazina A.U., Tanysheva G.A., Tokanova Sh.Ye.,

Khaibullin T.N., Chaizhunussova N.Zh., Shabdarbaeva D.M.

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 РАЦС, DataBase Indexing 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 28.12.2019.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 9,3

Таралуы 500 дана. Зак.151

ISSN 2410 - 4280

# ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ

РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ  
ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

**6 (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)

Брузати Лука Джиованни Карло (Удин, Италия)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Ресей Федерациясы)

Даутов Т.Б. (Астана, Қазақстан)

Жумадилов Ж.Ш. (Астана, Қазақстан)

Кавальчи Джемиль (Анкара, Түркия)

Ковальчук В.В. (Санкт-Петербург, Ресей Федерациясы)

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Лукьянов С.А. (Москва, Ресей Федерациясы)

Мутиг К. (Шарите, Германия)

Носо Й. (Шимане, Жапония)

Раманқұлов Е.М. (Астана, Қазақстан)

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Ресей Федерациясы)

Тапбергенов С.О. (Семей, Қазақстан)

Тринчеро Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)

Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Америка Құрама Штаттары)

Хоши М. (Хиросима, Жапония)

Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)

**Редакциялық алқа:**

Адылханов Т.А., Аймағамбетов М.Ж., Ахметова А.К.,

Дюсупов Алм.А., Еспенбетова М.Ж., Жанаспаев М.А.,

Жумадилова З.К., Казымов М.С., Каражанова Л.К.,

Нуртазина А.У., Танышева Г.А., Токанова Ш.Е.,

Хайбуллин Т.Н., Чайжунусова Н.Ж., Шабдарбаева Д.М.

## Содержание

## Обзор литературы

- Geir Bjørklund** 5-10  
Lead concentrations in drinking water in Europe and cardiovascular mortality
- Кумарбекова А.К., Эфендиев И.М., Муковозова Л.А.** 11-23  
Географическое распределение генотипов вируса гепатита В и связь с клиническими проявлениями хронического вирусного гепатита В: обзор литературы
- Zhabagina A.S., Adylkhanov T.A., Sandybayev M.N., Kabildina N.A., Zhabagin K.T., Pak L.A., Andreeva O.B., Kossymbayeva Ye.O., Kamzina G.S.** 24-29  
Modern approaches of cervical cancer radiation treatment. Literature review

## Оригинальные исследования

- Altinbilek Ertugrul, Ozturk Derya, Algin Abdullah, Caltili Cilem, Calik Mustafa, Sahin Balkan, Kavalci Gulsum, Kavalci Cemil** 30-33  
The role of mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio determining. Early mortality in stroke patients
- Abiltayev A.M., Shaltynov A.T., Konabekov B.E., Jamedinova U.S., Mantler N.V., Mansurova G.T., Myssaev A.O.** 34-40  
An analysis of emergency calls related to stroke
- Архипов В.А., Мендыбаев Е.С., Арингазина А.М.** 41-48  
Эпидемиология хронических неинфекционных заболеваний среди пожилого населения Туркестанской области Республики Казахстан
- Курманов А.М., Жусупов С.М., Нарешева К.А., Раимханов Т.А.** 49-55  
Морфологическая и ангиографическая оценка аутовенозного кондукта при различных методах выделения для аорто-коронарного шунтирования

## Медицинское образование

- Uzbekova S.E., Orazalina A.S., Mussainova A.K., Mynzhanov M.R., Uzbekov D.E.** 56-62  
From the experience of introducing new educational program at example of committee «Cell metabolism» for the 1-year students in Medical University Semey
- Kaskabayeva A.Sh., Zhumadilova Z.K., Muzdubayeva Zh.E., Botabayeva A.S.** 63-66  
Integrated clinical symposium teaching method in therapy
- Смаилова Ж.К., Олжаева Р.Р., Динжуманова Р.Т., Омарова А.Ш., Муртазина Д.Д., Сыдыкова К.Т., Советов Б.С., Сентябрев Н.Н., Турдакын Д., Ибраимова Ж.К.** 67-72  
Опыт применения метода Case-Study для формирования конечных результатов обучения

## Table Of Contents

## Reviews

- Geir Bjørklund**  
Концентрация свинца в питьевой воде в Европе и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний
- Kumarbekova A.K., Efendiev I.M., Mukovozova L.A.**  
Geographical distribution of HBV genotypes and association with clinical manifestations of chronic viral hepatitis B: review
- Жабагина А.С., Адылханов Т.А., Сандыбаев М.Н., Кабилдина Н.А., Жабагин К.Т., Пак Л.А., Андреева О.Б., Косымбаева Е.О., Камзина Г.С.**  
Современные подходы к лучевой терапии рака шейки матки. Обзор литературы

## Original articles

- Altinbilek Ertugrul, Ozturk Derya, Algin Abdullah, Caltili Cilem, Calik Mustafa, Sahin Balkan, Kavalci Gulsum, Kavalci Cemil**  
Роль среднего объема тромбоцитов и определение соотношения нейтрофильных лимфоцитов. Ранняя смертность у больных инсультом
- Абильтаев А.М., Шалтынов А.Т., Конабеков Б.Е., Джамединова У.С., Мантлер Н.В., Мансурова Г.Т., Мысаев А.О.**  
Анализ вызовов скорой помощи по поводу инсульта
- Arkhipov V.A., Mendybaev Ye.S., Aringazina A.M.**  
Epidemiology of chronic non-communicable diseases among the elderly population of the Turkestan region of the Republic of Kazakhstan
- Kurmanov A.M., Zhusupov S.M., Naresheva K.A., Raimkhanov T.A.**  
Morphological and angiographic assessment of autovenous conduit with various methods of isolation for coronary artery bypass grafting

## Medical education

- Uzbekova S.E., Orazalina A.S., Musaynova A.K., Mynzhanov M.R., Uzbekov D.E.**  
Из опыта внедрения новой образовательной программы на примере коммитты «Клеточный метаболизм» для студентов 1 курса Медицинского университета Семей
- Каскабаева А.Ш., Жумадилова З.К., Мuzдубаева Ж.Е., Ботабаева А.С.**  
Интегрированный клинический симпозиум - метод обучения в терапии
- Smailova Zh.K., Olzhaeva R.R., Dinzhumanova R.T., Omarova A.Sh., Murtazina D.D., Sydykova K.T., Sovetov B.S., Sentyabrev N.N., Turdakyn D., Ibraimova Zh.K.**  
Experience of application of the Case-Study method for the formation of learning outcomes of training

Received: 27 August 2019 // Accepted: 25 October 2019 / Published online: 30 December 2019

UDC 616.12-036.88:613.31

## LEAD CONCENTRATIONS IN DRINKING WATER IN EUROPE AND CARDIOVASCULAR MORTALITY

Geir Bjørklund <sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Council for Nutritional and Environmental Medicine (CONEM),  
Mo i Rana, Norway.

### Abstract

Epidemiological observations concerning the relationship between water hardness, concentrations of lead (Pb) in drinking water, and cardiovascular mortality in Great Britain and Norway suggest that Pb may have been far more important than hitherto recognized as one of the main causes of the 20<sup>th</sup> Century coronary heart disease epidemic in the United States and Europe.

**The aim of this study** was a literature review of the association between Pb concentrations in the environment, in blood, and cardiovascular diseases.

**Materials and Methods.** The search for relevant scientific publications was carried out in databases of evidence-based medicine (PubMed, Cochrane Library), and specialized search systems (Google Scholar). The following search filters or inclusion criteria were used: environmental studies on Pb sources in the environment, drinking water and food, epidemiological studies on the association between Pb and cardiovascular pathology, on the hardness of drinking water, published in English, full versions of articles. Preference was given to studies of high methodological quality (cohort studies and reviews of studies of various designs), in the absence of which results of cross-sectional studies were taken into account.

The research was obtained by searching the following keywords: drinking water AND lead; cardiovascular diseases AND lead; mortality AND lead.

**Results.** It was found a correlation between blood Pb concentration and both systolic and diastolic blood pressure, stroke, and heart attacks. The toxic effects of Pb can explain the association between water hardness and cardiovascular mortality.

**Key words:** drinking water; lead; cardiovascular disease; mortality.

### Резюме

## КОНЦЕНТРАЦИЯ СВИНЦА В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ В ЕВРОПЕ И СМЕРТНОСТЬ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Geir Bjørklund <sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Совет по питательной и экологической медицине (CONEM),  
г. Мо и Рана, Норвегия.

Эпидемиологические наблюдения, касающиеся взаимосвязей между жесткостью воды, концентрациями свинца в питьевой воде (Pb) и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний в Великобритании и Норвегии, позволяют предположить, что свинец, возможно, играет гораздо более важную роль в развитии эпидемии ишемической болезни сердца в США и Европе 20-го века, чем это до сих пор признавалось.

**Целью** данного исследования был обзор литературы о связи содержания свинца в окружающей среде и крови с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

**Материалы и методы.** Поиск соответствующих научных публикаций проводился в базах данных доказательной медицины (PubMed, CochraneLibrary), специализированных поисковых системах (GoogleScholar). Использовались следующие поисковые фильтры или критерии включения: экологические исследования источников свинца в окружающей среде, питьевой воде и продуктах питания, эпидемиологические исследования взаимосвязи патологии свинца и сердечно-сосудистой системы, жесткости питьевой воды, опубликованные на английском языке, полные версии статей. Предпочтение было отдано исследованиям высокого методологического качества (когортные исследования и обзоры исследований различного дизайна), при отсутствии которых учитывались результаты поперечных исследований.

Исследование было получено путем поиска следующих ключевых слов: питьевая вода и свинец; сердечно-сосудистые заболевания и свинец; смертность и свинец.

**Результаты.** Была обнаружена корреляция между концентрацией свинца в крови и систолическим и диастолическим артериальным давлением, инсультом и инфарктом. Токсические эффекты Pb могут объяснить связь между жесткостью воды и сердечно-сосудистой смертностью.

**Ключевые слова:** питьевая вода; свинец; сердечно-сосудистые заболевания; смертность.



Түйіндеме

**ЕУРОПАДАҒЫ АУЫЗ СУДАҒЫ ҚОРҒАСЫННЫҢ ШОҒЫРЛАНУЫ ЖӘНЕ ЖҮРЕК-ҚАН ТАМЫРЛАРЫ АУРУЛАРЫНАН БОЛАТЫН ӨЛІМ-ЖІТІМ****Geir Bjørklund <sup>5\*</sup>**

<sup>1</sup> Тағамдық және экологиялық медицина бойынша Кеңес (CONEM),  
Мо және Рана қ., Норвегия

Судың қатаңдығы, ауыз судағы қорғасынның концентрациясы (Pb) және Ұлыбритания мен Норвегиядағы жүрек-қан тамырлары ауруларынан болатын өлім арасындағы өзара байланыстарға қатысты эпидемиологиялық бақылау қорғасын осы күнге дейін танылғанға қарағанда, АҚШ пен 20-шы ғасырдың Еуропада жүректің ишемиялық ауруы індетінің дамуында анағұрлым маңызды рөл атқарады деп болжауға мүмкіндік береді.

**Зерттеудің мақсаты** қоршаған ортадағы қорғасын мен қан құрамының жүрек-қан тамырлары ауруларымен байланысы туралы әдебиеттерді шолу болды.

**Материалдар мен әдістер.** Тиісті ғылыми басылымдарды іздестіру дәлелді медицинаның деректер базасында (PubMed, CochraneLibrary), мамандандырылған іздеу жүйелерінде (GoogleScholar) жүргізілді. Келесі іздеу сүзгілері немесе қосу өлшемдері пайдаланылды: қоршаған ортадағы, ауыз судағы және азық-түлік өнімдеріндегі қорғасын көздерінің экологиялық зерттеулері, қорғасын патологиясы мен жүрек-қан тамыр жүйесінің өзара байланысын, ауыз судың ағылшын тілінде жарияланған қаттылығын, мақалалардың толық нұсқаларын эпидемиологиялық зерттеу. Артықшылық жоғары әдіснамалық сападағы зерттеулерге (когорттық зерттеулер және әртүрлі дизайн зерттеулерінің шолулары) берілді, олар болмаған жағдайда көлденең зерттеулердің нәтижелері ескерілді.

Зерттеу келесі негізгі сөздерді іздеу арқылы алынды: ауыз су және қорғасын; жүрек-тамыр аурулары және қорғасын; өлім және қорғасын.

**Нәтижелер.** Қандағы қорғасын концентрациясы мен систолалық және диастолалық артериялық қысым, инсульт және инфаркт арасындағы корреляция анықталды. Pb уытты әсерлері судың қатаңдығы мен жүрек-тамыр өлімінің арасындағы байланысты түсіндіре алады.

**Түйінді сөздер:** ауыз су; қорғасын; жүрек-тамыр аурулары; өлім.

**Библиографическая ссылка:**

Geir Bjørklund Концентрация свинца в питьевой воде в Европе и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний // Наука и Здравоохранение. 2019. 6 (Т.21). С. 5-10.

Geir Bjørklund Lead concentrations in drinking water in Europe and cardiovascular mortality // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 6, pp. 5-10.

Geir Bjørklund Еуропадағы ауыз судағы қорғасынның шоғырлануы және жүрек-қан тамырлары ауруларынан болатын өлім-жітім // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 6 (Т.21). Б. 5-10.

**Introduction**

Water used for irrigation may be a potential source of lead (Pb) to the soil [1-3]. A study of water and crops showed that the concentration of Pb, cadmium (Cd), and other metals in sewage-contaminated water was up to 210 times higher than in shallow handpump water [4]. Since clean water (and soil) is not easily accessible to the population of all countries, assuring safe (uncontaminated) water supplies is a pressing issue of great public health importance. This is demonstrated by an animal study. Shed skins from cobras and wall lizards collected from heavily polluted urban areas frequently contain significantly higher Pb levels than those of the same animals from less polluted rural areas [5].

Drinking water can be an important source of Pb, partly because of the possibility of much better intestinal absorption than for much of the Pb coming from other foods, with dietary calcium (Ca) and phosphorus (P), and perhaps also other substances in food being important factors that limit the intestinal absorption of Pb [6-13], while Pb from tapwater alone or when used for reconstitution of commercial infant foods can be much better absorbed [14,

15]. Ingestion of Pb from drinking water used to be a severe problem in many British cities for more than two decades into the post-World War 2 period because of the high prevalence of houses with Pb service pipes, the low pH of the public water supply and the resulting high levels of Pb in water used for public consumption [16, 17].

The aim of this study was a literature review of the association between Pb content in the environment and blood and cardiovascular diseases.

**Materials and Methods**

The search for relevant scientific publications was carried out in databases of evidence-based medicine (PubMed, Cochrane Library), and specialized search systems (Google Scholar). The following search filters or inclusion criteria were used: environmental studies on Pb sources in the environment, drinking water and food, epidemiological studies on the association between Pb and cardiovascular pathology, on the hardness of drinking water, published in English, full versions of articles. Preference was given to studies of high methodological quality (cohort studies and reviews of studies of various

designs), in the absence of which results of cross-sectional studies were taken into account.

The research was obtained by searching the following keywords: drinking water AND lead; cardiovascular diseases AND lead; mortality AND lead.

A total of 753 literary sources were found, of which 50 articles were selected for subsequent analysis.

### Results and discussion

An investigation from Ayr City in the southwest of the coast in Scotland illustrates the great importance Pb in drinking water can have for the total Pb burden in human populations [18]. The local water supply was plumbosolvent, and many dwellings in Ayr contained Pb pipes. In 1981, treatment of the water supply to reduce its plumbosolvency was initiated. Measurements of water and blood Pb concentrations were made before and after the treatment [18]. Most of the measurements carried out before and after water treatment began were made on water samples from the same dwellings and blood samples from the same women. Water treatment was found to produce a sharp fall in water Pb concentrations and a decrease in the median blood Pb concentration from 21 to 13 micrograms/100 ml [18]. Two women had higher than expected blood Pb levels. Both of these women had been removing old paint. All of the women who had Pb pipes removed from their dwellings showed substantial decreases in their blood Pb concentrations [18].

The relationship between Pb intake from the diet and drinking water and the Pb concentration in the blood were also studied [19]. A cube root relationship was found to fit the data on blood Pb versus water Pb better than a linear relationship [19]. Similarly, blood Pb was also found to vary with the cube root of weekly dietary Pb intake. These cube root equations provided a means of estimating the impact on blood Pb concentrations of exposure to Pb from food and water. If the cube root relationships did correctly describe the association between these parameters, then the curve fitted to the results for adults indicating that the contribution to the blood Pb concentrations from sources other than the diet and water was relatively small [19]. A similar cube root relationship was also found between drinking water Pb concentration and Pb concentrations in blood from infants. However, the effect of Pb from drinking water on Pb concentrations in blood was found to be considerably smaller among wholly breastfed infants than on the others [20]. The same cube-root relationship has also been found between domestic water Pb concentrations and blood Pb concentrations in 232 mothers at delivery [21].

A survey of middle-aged men in 24 British towns showed that there was substantial geographical variation in blood Pb concentrations [22]. Cities with the highest mean blood Pb levels had soft water supplies. It was found that raised household tap water Pb concentrations could considerably increase individual blood Pb. Mean blood Pb was estimated to be 43% higher for men when the concentration of Pb in first-draw domestic tap water was 100 micrograms/l compared with a zero level [22]. Individual blood Pb was, however, also found to be affected by alcohol consumption and cigarette smoking, such that on average, these two lifestyle habits together contribute an estimated

17% to the blood concentration of Pb in middle-aged men [22].

While Pb pipes were used for drinking water supply by the ancient Romans, and perhaps have been used in several countries during the XIX Century, this practice did at least not continue in other countries for such a long period as it did in Great Britain, although Pb pipes may have survived in many old buildings. However, Pb may still have entered the drinking water from other sources than the pipes themselves, viz. from solder metal (lead-tin alloys) used for joining the pipes and from brass used in water taps that had been alloyed with Pb to improve its technical properties during the process of manufacture [23-28].

A study of heavy metal concentrations in the drinking water of randomly samples households in Oslo was carried out after Cd poisoning of drinking water had been discovered in a new building for the Institute of Biology at the University of Oslo. Some aquatic organisms that were used in laboratory experiments became poisoned, and when the researchers tried to find out what had happened, it was found that the taps in the new building had been plated with Cd. This alerted the public health authorities and prompted an investigation to try to measure the prevalence of Cd-poisoned drinking water among households in Oslo. This study showed that Cd poisoning of drinking water was rare, while high levels of Pb were very common, though not equally high, as in British cities with plumbosolvent water. One of the most important sources of the drinking water Pb was found to be water taps made from Pb-alloyed brass [29].

A strong inverse relationship has been found between drinking water hardness (defined as the sum of  $\text{Ca}^{++}$  and  $\text{Mg}^{++}$  concentrations in drinking water) and cardiovascular mortality in British cities [30]. In a study of regional variations in cardiovascular mortality in Great Britain during 1969-73 based on 253 towns, the possible contributions of drinking water quality, climate, air pollution, blood groups, and socioeconomic factors were evaluated [30]. A twofold range in mortality from stroke and ischaemic heart disease was apparent, with the highest mortality being in the west of Scotland and the lowest in South East England [30]. A multifactorial approach was found to identify five principal factors that substantially explained this geographic variation in cardiovascular mortality—namely, water hardness, rainfall, temperature, and two social factors (percentage of manual workers and car ownership). After adjustment for other factors cardiovascular mortality in areas with very soft water, around 0.25 mmol/l ( $\text{CaCO}_3$  equivalent 25 mg/l), was estimated to be 10-15% higher than that in areas with medium-hard water, around 1.7 mmol/l (170 mg/l), while any further increase in hardness beyond 1.7 mmol/l did not additionally lower cardiovascular mortality [30]. Thus, a negative relationship existed between water hardness and cardiovascular mortality, although climate and socioeconomic conditions also appeared to be important influences.

Later, the association between blood Pb concentration, blood pressure, stroke, and heart attacks in middle-aged British men was similarly studied [31]. The relationship between blood Pb concentration and blood pressure was examined in a survey of 7371 men aged 40 to 59 from 24 British towns. It was found that after allowance for relevant



confounding variables, including the city of residence and alcohol consumption, there existed a very weak but statistically significant positive association between blood Pb and both systolic and diastolic blood pressure. These cross-sectional data indicated that an estimated mean increase of 1.45 mm Hg in systolic blood pressure occurs for every doubling of blood Pb concentration with a 95% confidence interval of 0.47 to 2.43 mm Hg. After six years of follow-up, 316 of these men had major ischemic heart disease, and 66 had a stroke. After allowance for the confounding effects of cigarette smoking and town of residence, there was no evidence that blood Pb is a risk factor for these cardiovascular events. However, as the blood Pb-blood pressure association was so weak, it was considered unlikely that any consequent association between Pb and cardiovascular disease could be demonstrated from prospective epidemiological studies [31].

In some studies, it was found that the level of lead in bone tissue is a more accurate biomarker of its cumulative effect than Pb concentration in the blood. So, in a sample of 868 men, a correlation between the lead content in the patella, all-cause mortality, and cardiovascular mortality was found. The adjusted relative risks were 2.52 (DI 95%, 1.17–5.41) and 5.63 (DI 95%, 1.73–18.3), respectively. Approximately the same results were found when analyzing the content of lead in the tibia [32].

A criticism that can be raised against both of these studies, not against the statistical data that has been used, but against their interpretation, is that it is a wholly open question if the correlations observed between climatic factors (rainfall and temperature) and cardiovascular mortality in a medical sense are causal ones, or if they just might be confounding factors that erroneously have been interpreted as being causal because there is a strong correlation between climate and topography and drinking water corrosive properties, in addition to the obvious effect of bedrock composition on the composition of drinking water.

However, bedrock composition on the British Isles is also strongly correlated with climate, going from the Southeast of England to the North of Scotland, since limestones are much more abundant in South East England than in Scotland [33]. Most of Scotland belongs in a geological sense to the Caledonides, which are also found on the west side of the Scandinavian Peninsula and the east coast of Greenland, and the bedrock composition in Scotland is entirely dominated by silicate rocks, both metamorphic and igneous ones. In Scotland, moreover, the combination of climate, bedrock composition, and topography is also favorable to vegetation types (including mountain bogs and heather-covered terrain), giving acid soils with high concentrations of organic matter, similarly as on the west coast and most of the northern part of Norway. The average contribution of surface runoff, compared to groundwater discharge, into brooks, rivers, and lakes are also high in much of Scotland because of the combination of topography and climate. This, however, does not mean that the climate today determines what type of sediments were deposited either in what is now Norway or in what is now Scotland more than 65 million years ago or what happened during the Caledonian orogeny much earlier. Nor

does it mean that the bedrock composition has any effect on climate either on the British Isles or in Norway today except an indirect one (which, however, is quite large) because of its effect on local topography [34].

It is thus possible that the real (casual) contribution to cardiovascular death rates in the study of Pocock et al. from 1980 may have been much more than 10-15 % variation if one corrects for over-correction of the data by falsely assuming confounding factors to be causal.

A similar inverse relationship, but much weaker than in Great Britain, between drinking water hardness and cardiac mortality, has also been observed in other countries, including the United States [35-38]. It has very commonly been speculated that it might be the magnesium (Mg) content of hard drinking water that might be the causal factor explaining this statistical relationship since it has been well-known for several years that Mg deficiency is harmful to the heart. Prompted by these speculations, a study was carried out in Norway among municipalities with different total drinking water hardness and different Ca/Mg ratios in the drinking water. This study has not been published, but the main results are quoted in a survey report for the Norwegian National Nutrition Council [39]. The local communities that were studied were all from the same part of Norway without any large differences in the local climate.

Unexpectedly, no correlation between drinking water Mg concentrations and cardiac mortality was found. However, a statistically significant 10% difference in age-adjusted cardiac mortality was found, comparing the municipalities with the highest and lowest drinking water Ca concentrations. Still, even in the municipalities with highest Ca levels in the drinking water, the contribution from drinking water to the total dietary Ca intake much too small, compared to the Ca intake from other foods, that drinking water Ca *per se* be the cardioprotective factor. A so-called technical effect of drinking water Ca, e.g., on the rate of Pb corrosion from Pb-Sn alloys used as solder metal or from Pb-containing brass used in the water taps, was the only possible explanation [40-43].

These data from Norway are entirely consistent with the observations from England and Scotland, except that drinking water Pb concentrations must have been lower in the low-Ca communities in Norway than in the low-Ca communities in Great Britain, and the difference in cardiovascular death rates without correction for other factors were also considerably less in Norway (10% variation in Norway against variation by up to a factor of 2/1 in England and Scotland) [44].

The most important technical factor in Norway is most likely a difference in the corrosiveness of the water, which might depend not so much on the Ca<sup>++</sup> concentration of the water *per se* as on its pH value. The British, however, are large consumers of tea, and most of the water that is consumed for drinking in Great Britain is boiled before it is ingested. It is then conceivable (although this hypothesis has not been experimentally tested) that when water from a limestone area in the Southeast of England is boiled, CaCO<sub>3</sub> will precipitate in the kettle during boiling, and Pb<sup>++</sup> will be coprecipitated together with CaCO<sub>3</sub> because the difference in ionic radius between Ca<sup>++</sup> (0.99 Å) and Pb<sup>++</sup> (1.20 Å) is not so large that it would be expected entirely to

hinder coprecipitation, and the solubility product of  $\text{PbCO}_3$  ( $8.0 \times 10^{-14}$ ) is much smaller than that of  $\text{CaCO}_3$  ( $4.5 \times 10^{-9}$ ) [45].

It is thus possible that the toxic effects of Pb may entirely explain the observed association between water hardness and cardiovascular mortality on the British Isles, perhaps both on the process of atheromatous development, on the regulation of vascular tone in the coronary vessels, on the balance between antithrombotic and prothrombotic signal substances released from endothelial cells and directly on the cardiomyocytes [46, 47]. The influence of environmental Pb can damage mitochondrial activity leading to impaired cardiovascular function [48-50].

### Conclusion

The results of large epidemiologic and experimental studies show a relation between the low hardness of drinking water due to deficiency of Ca and Mg concentration, long term Pb influence, and increase of cardiovascular mortality rates. Evaluation of chronic Pb exposure regarding circulatory system diseases needs further research. Also, this problem could be solved by developing prevention programs that include the elimination of lead from drinking water and food.

### References:

1. Kumar Sharma R., Agrawal M., Marshall F. Heavy metal contamination of soil and vegetables in suburban areas of Varanasi, India // *Ecotoxicol Environ Saf.* 2007. №66. P.258–266.
2. Tiwari K.K., Singh N.K., Patel M.P., Tiwari M.R., Rai U.N. Metal contamination of soil and translocation in vegetables growing under industrial wastewater irrigated agricultural field of Vadodara, Gujarat, India // *Ecotoxicol Environ Saf.* 2011. №74. P. 1670–1677.
3. Ghosh A.K., Bhatt M.A., Agrawal H.P. Effect of long-term application of treated sewage water on heavy metal accumulation in vegetables grown in northern India. *Environ Monit Assess.* 2012. № 184. P. 1025–1036.
4. Dheri G.S., Brar M.S., Malhi S.S. Heavy-metal concentration of sewage-contaminated water and its impact on underground water, soil and crop plants in alluvial soils of Northwestern India // *Comm Soil Sci Plant Analysis.* 2007. № 38. P. 1353-1370.
5. Kaur S. Lead in the scales of cobras and wall lizards from rural and urban areas of Punjab, India. *Sci Total Environ.* 1988. №77. P. 289-290.
6. Tutic A., Novakovic S., Lutovac M., Biocanin R., Ketin S., Omerovic N. The heavy metals in agrosystems and impact on health and quality of life // *Open Access Maced J Med Sci.* 2015. № 3. P.345–355.
7. Underwood E. Trace Elements in Human Health and Disease. 4. Ed. New York: Academic Press, 1977.
8. Quaterman J. Lead. In: Mertz W (Ed.). Trace elements in human and animal nutrition. Vol 2, 5th edn. Orlando: Academic Press 1986; pp. 281–318.
9. Fullmer C.S. Intestinal calcium and lead absorption: effects of dietary lead and calcium // *Environ Res.* 1991. № 54. P.159-169.
10. Bogden J.D., Gertner S.B., Christakos S., Kemp F.W., Yang Z., Katz S.R., Chu C. Dietary calcium modifies concentrations of lead and other metals and renal calbindin in rats. *J Nutr.* 1992. №122. P.1351-1360.
11. Bogden J.D., Kemp F.W., Han S., Murphy M., Fraiman M., Czerniach D., Flynn C.J., Banua M.L., Scimone A., Castrovilly L. Dietary calcium and lead interact to modify maternal blood pressure, erythropoiesis, and fetal and neonatal growth in rats during pregnancy and lactation // *J Nutr.* 1995. №125. P. 990-1002.
12. Yannai S., Sachs K.M. Absorption and accumulation of cadmium, lead and mercury from foods by rats // *Food Chem Toxicol.* 1993. №31. P.351-355.
13. Ragan H.A. The bioavailability of iron, lead and cadmium via gastrointestinal absorption: a review // *Sci Total Environ.* 1998. № 28. P. 317–326.
14. Shannon M., Graef J.W. Lead intoxication from lead-contaminated water used to reconstitute infant formula // *Clin Pediatr (Phila).* 1989. №28. P.380-382.
15. Schümann K. [The toxicological estimation of the heavy metal content (Cd, Hg, Pb) in food for infants and small children]. [Article in German] *Z Ernährungswiss.* 1990. № 29. P.54-73.
16. Watt G.C., Britton A., Gilmour W.H., Moore M.R., Murray G.D., Robertson S.J., Womersley J. Is lead in tap water still a public health problem? An observational study in Glasgow // *BMJ.* 1996. № 313. P.979-981.
17. Watt G.C., Britton A., Gilmour H.G., Moore M.R., Murray G.D., Robertson S.J. Public health implications of new guidelines for lead in drinking water: a case study in an area with historically high water lead levels // *Food Chem Toxicol.* 2000. № 38(1 Suppl). P. S73-79.
18. Sherlock J.C., Ashby D., Delves H.T., Forbes G.I., Moore M.R., Patterson W.J., Pocock S.J., Quinn M.J., Richards W.N., Wilson T.S. Reduction in exposure to lead from drinking water and its effect on blood lead concentrations // *Hum Toxicol.* 1984. № 3. P.383-392.
19. Sherlock J., Smart G., Forbes G.I., Moore M.R., Patterson W.J., Richards W.N., Wilson T.S. Assessment of lead intakes and dose-response for a population in Ayr exposed to a plumbosolvent water supply // *Hum Toxicol.* 1982. №1. P.115-122.
20. Sherlock J.C., Quinn M.J. Relationship between blood lead concentrations and dietary lead intake in infants: the Glasgow Duplicate Diet Study 1979-1980 // *Food Addit Contam.* 1986. № 3. P.167-176.
21. Moore M.R., Goldberg A., Meredith P.A., Lees R., Low R.A., Pocock S.J. The contribution of drinking water lead to maternal blood lead concentrations // *Clin Chim Acta.* 1979. № 95. P. 129-133.
22. Pocock S.J., Shaper A.G., Walker M., Wale C.J., Clayton B., Delves T., Lacey R.F., Packham R.F., Powell P. Effects of tap water lead, water hardness, alcohol, and cigarettes on blood lead concentrations // *J Epidemiol Community Health.* 1983. №37. P. 1-7.
23. Van Derslice J., Briscoe J. Environmental interventions in developing countries: interactions and their implications // *American Journal of Epidemiology.* 1995. №141(2). P.135–144.
24. Esrey S.A. Water, waste, and well-being: A multicountry study // *American Journal of Epidemiology.* 1996. № 143(6). P. 608–623.

25. Van Leeuwen F.X.R. Safe drinking water: The toxicologist's approach // *Food and Chemical Toxicology*. 2000. № 38(1). S51–S58.
26. Charrois J.W.A. Private drinking water supplies: Challenges for public health // *Canadian Medical Association Journal*. 2010. № 182(10). P.1061–1064.
27. Gonzalez S., Lopez-Roldan R., Cortina J.L. Presence of metals in drinking water distribution networks due to pipe material leaching: A review // *Toxicological and Environmental Chemistry*. 2013. № 95(6). 870–889.
28. Paranthaman K., Harrison H. Drinking water incidents due to chemical contamination in England and Wales, 2006–2008 // *Journal of Water and Health*. 2010. №8(4). P.735–740.
29. Järup L., Berglund M., Elinder C.G., Nordberg G., Vahter M. Health effects of cadmium exposure--a review of the literature and a risk estimate // *Scand J Work Environ Health*. 1998. № 24 (Suppl 1). P. 1–51.
30. Pocock S.J., Shaper A.G., Cook D.G., Packham R.F., Lacey R.F., Powell P., Russell P.F. British Regional Heart Study: geographic variations in cardiovascular mortality, and the role of water quality // *Br Med J*. 1980. № 280. P.1243-1249.
31. Pocock S.J., Shaper A.G., Ashby D., Delves H.T., Clayton B.E. The relationship between blood lead, blood pressure, stroke, and heart attacks in middle-aged British men // *Environ Health Perspect*. 1988. №78. P. 23-30.
32. Weisskopf M.G., Jain N., Nie H. A prospective study of bone lead concentration and death from all causes, cardiovascular diseases, and cancer in the Department of Veterans Affairs Normative Aging Study // *Circulation*. 2009. № 120. P. 1056–1064.
33. Stephens D., Diesing M. Towards Quantitative Spatial Models of Seabed Sediment Composition // *PLoS One*. 2015. № 10(11). e0142502.
34. Mellett C.L., Hodgson D., Plater A., Mau B., Selby I., Lang A. Denudation of the continental shelf between Britain and France at the glacial–interglacial timescale // *Geomorphology (Amst)*. 2013. № 203. P. 79–96.
35. Skoczyńska A., Gruber K., Belowska-Bień K., Mlynek V. Risk of cardiovascular diseases in lead-exposed workers of crystal glassworks. Part I. Effect of lead on blood pressure and lipid metabolism (in Polish) // *Med Pr*. 2007. № 58. P. 475–483.
36. Apostoli P., Corulli A., Metra M., Dei Cas L. Lead and cardiopathy // *Med Lav*. 2004. № 95. P.124–132.
37. Navas-Acien A., Guallar E., Silbergeld E.K., Rothenberg S.J. Lead exposure and cardiovascular disease—a systematic review // *Environ Health Perspect*. 2007. № 115. P.472–482.
38. Poręba R., Gać P., Poręba M., Andrzejak R. Environmental and occupational exposure to lead as a potential risk factor for cardiovascular disease // *Environ Toxicol Pharmacol*. 2001. № 31. P. 267–277.
39. Christophersen O.A. Sporelementer i norsk kosthold og deres helsemessige betydning. Utredning. [Trace elements in the Norwegian diet and their importance for health] [Book in Norwegian language written for the Norwegian National Nutrition Council], Oslo: Statens Ernæringsråd [Norwegian National Nutrition Council] 1983. 121 pages.
40. Lei Jiang, Pengcheng He, Jiyan Chen, Yong Liu, Dehui Liu, Genggeng Qin, Ning Tan Magnesium Levels in Drinking Water and Coronary Heart Disease Mortality Risk: A Meta-Analysis *Nutrients*. 2016. № 8(1). Published online 2016 Jan 2.
41. Rapant S., Cvečková V., Fajčíková K., Sedláková D., Stehlíková B. Impact of Calcium and Magnesium in Groundwater and Drinking Water on the Health of Inhabitants of the Slovak Republic // *Int J Environ Res Public Health*. 2017. № 14(3). P. 278.
42. Maheswaran R., Morris S., Falconer S., Grossinho A., Perry I., Wakefield J., Elliott P. Magnesium in drinking water supplies and mortality from acute myocardial infarction in north west // *England Heart*. 1999. № 82(4). P. 455–460.
43. Leurs L., Schouten L.J., Mons M.N., Goldbohm R. A., Piet A. van den Brandt. Relationship between Tap Water Hardness, Magnesium, and Calcium Concentration and Mortality due to Ischemic Heart Disease or Stroke in the Netherlands // *Environ Health Perspect*. 2010. № 118(3). P. 414–420.
44. Nerbrand C., Agréus L., Arvidsson Lenner., Nyberg P., Svärdsudd K. The influence of calcium and magnesium in drinking water and diet on cardiovascular risk factors in individuals living in hard and soft water areas with differences in cardiovascular mortality // *BMC Public Health*. 2003. № 3. P. 21. Published online 2003 Jun 18.
45. Krauskopf K.B. Introduction to Geochemistry. 2<sup>nd</sup> Edition. Singapore: McGraw-Hill Book Company 1982.
46. Menke A., Muntner P., Batuman V., Silbergeld E.K., Guallar E. Blood lead below 0.48 micromol/L (10 microg/dL) and mortality among US adults // *Circulation*. 2006. № 114. P.1388–1394.
47. Nawrot T.S., Staessen J.A. Low-level environmental exposure to lead unmasked as silent killer // *Circulation*. 2006. №114. P.1347–1349.
48. Nawrot T.S., Thijs L., Den Hond E.M., Roels H.A., Staessen J.A. An epidemiological re-appraisal of the association between blood pressure and blood lead: a meta-analysis // *J Hum Hypertens*. 2002. № 16. P.123–131.
49. Sun Y., Zhang H., Xing X., Zhao Z., He J., Li J., Chen J., Wang M., He Y. Lead promotes abnormal angiogenesis induced by CCM3 gene defects via mitochondrial pathway // *J Dev Orig Health Dis*. 2017. № 9. P.182–190.
50. Feng L., Yang X., Asweto C.O., Wu J., Zhang Y., Hu H., Shi Y., Duan J., Sun Z. Low-dose combined exposure of nanoparticles and heavy metal compared with PM(2.5) in human myocardial AC16 cells // *Environ Sci Pollut Res Int*. 2017. № 24. P. 27767–27777.

**\*Corresponding authors:**

**Geir Bjørklund** - Council for Nutritional and Environmental Medicine  
Toften 24, 8610 Mo i Rana, Norway  
E-mail: [bjorklund@conem.org](mailto:bjorklund@conem.org)

Получена: 14 сентября 2019 / Принята: 27 октября 2019 / Опубликовано online: 30 декабря 2019

УДК 578.891(574)

## **ГЕОГРАФИЧЕСКОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ ВИРУСА ГЕПАТИТА В И СВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**Айнур К. Кумарбекова<sup>1</sup>, Иmdat М. Эфендиев<sup>1</sup>, Лидия А. Муковозова<sup>1</sup>**

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

### **Резюме**

**Актуальность.** Хронический вирусный гепатит В представляет собой глобальную проблему для общественного здравоохранения во всем мире из-за высоких показателей инфицированности (более 250 млн. человек) и смертности (около 2 млн. человек). На прогрессирование и клинические исходы заболевания влияют множество факторов, начиная от биологических свойств вируса до генетических факторов.

**Цель.** Анализ литературных источников, посвященных изучению распространенности генотипов и их влияния на клиническое течение хронического вирусного гепатита В.

**Стратегия поиска.** Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах PubMed, Google Scholar, Google Academia, в электронной научной библиотеке eLibrary.ru, CyberLeninka. Критерии включения: глубина поиска составила 15 лет (2004-2019); публикации на казахском, русском и английском языках; полнотекстовые эпидемиологические и клинические исследования. Критерии исключения: исследования, проведенные на животных, повторно встречающиеся публикации, исследования, связанные с изучением генотипов при вирусном гепатите С, с ответом на противовирусную терапию, материалы конференций и клинические случаи.

**Результаты.** Генотип D наиболее часто встречается и имеет повсеместное распространение. Генотипы А, В, С имеют характерное географическое распределение в Европе, странах Африканского континента (генотип А) и Азии, в частности в Китае (генотип В) и Корее (генотип С). С благоприятным прогнозом чаще связан генотип В, в то время как неблагоприятное течение заболевания ассоциируется с С генотипом.

**Выводы.** Таким образом, генотипы имеют характерное географическое распределение и влияют на клиническое течение и исходы хронического вирусного гепатита В.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит В, генотипы, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома.

### **Abstract**

## **GEOGRAPHICAL DISTRIBUTION OF HBV GENOTYPES AND ASSOCIATION WITH CLINICAL MANIFESTATIONS OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B: REVIEW**

**Ainur K. Kumarbekova<sup>1</sup>, Imdat M. Efendiev<sup>1</sup>, Lidia A. Mukovozova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> «Semey Medical University» NJSC, Semey city, Republic of Kazakhstan

**Relevance.** Chronic viral hepatitis B is a global public health problem due to high rates of infection (over 250 million people) and mortality (about 2 million people). The progression and clinical outcomes of the disease are influenced by many factors, starting with the biological properties of virus to genetic factors.

**Aim.** Analysis of literature devoted to the study of the prevalence of genotypes and their impact on the clinical course of chronic viral hepatitis B.

**Search strategy.** Search of scientific publications in the search engines Pub Med, Google Scholar, Google Academia, in the electronic scientific library eLibrary.ru, CyberLeninka. Inclusion criteria: search depth was 15 years (2004-2019); publications were in Russian, Kazakh and English; full-textured epidemiological and clinical studies. Exclusion criteria: publications with animal studies, studies related to the study of hepatitis C virus genotypes, with a response to antiviral therapy, recurring publications, conference proceedings, and clinical cases.

**Results.** Genotype D is most common and ubiquitous. Genotypes A, B, C have a characteristic geographical distribution in Europe, the countries of the African contingent (genotype A) and Asia, in particular in China (genotype B) and Korea (genotype C). Genotype B is more often associated with a favorable prognosis, while an unfavorable course of the disease is associated with the C genotype.

**Conclusion.** Thus, genotypes have a characteristic geographical distribution and affect the clinical course and outcomes of chronic viral hepatitis B.

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

Түйіндеме

## ГЕПАТИТ В ВИРУСЫ ГЕНОТИПТЕРІНІҢ ГЕОГРАФИЯЛЫҚ ТАРАЛУЫ ЖӘНЕ СОЗЫЛМАЛЫ ВИРУСТЫ ГЕПАТИТ В-НЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ БЕЛГІЛЕРІМЕН БАЙЛАНЫСЫ

**Айнур Қ. Құмарбекова<sup>1</sup>, Имдат М. Эфендиев<sup>1</sup>, Лидия А. Муковозова<sup>1</sup>**

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

**Өзектілігі.** Созылмалы вирусты гепатит В жоғары деңгейдегі жұқпалылығы (250 млн. астам адам) мен өлім көрсеткіштеріне (мөлшері 2 млн) байланысты қоғамдық денсаулық сақтау үшін бүкіл дүние жүзінде жаһандық мәселе болып табылады. Аурудың өршуіне вирустың биологиялық қасиеттерінен бастап генетикалық факторлар сияқты көптеген факторлар әсер етеді.

**Іздеу стратегиясы.** Ғылыми басылымдарды іздеу Pub Med, Google Scholar, Google Academia, eLibrary.ru, CyberLeninka іздеу системалары арқылы жүргізілді. Қосу критерийлері: іздеу тереңдігі 15 жыл (2004-2019); қазақ, орыс және ағылшын тілдеріндегі басылымдар; толық мәтінді эпидемиологиялық және клиникалық зерттеулер. Шығару критерийлері: жануарлар туралы мақалалар, С вирусты гепатитінің генотиптері зерттелген және вирусқа қарсы терапияға жауап туралы мақалалар, қайталанатын жарияланымдар, конференция материалдары, клиникалық жағдайлар.

**Нәтижесі.** Генотип D – ең жиі кездесетін генотип. А, В, С генотиптерінің таралуы Европа, Африка және Азия елдеріне тән болса (А генотипі), В және С генотиптері Қытай мен Корея елдерінде жиі кездеседі. Қолайлы болжаммен В генотипі, ал олайсыз ағыммен С генотипін байланыстырады.

**Қортынды.** Сонымен, В вирусты гепатитінің генотиптерінің өздеріне тән географиялық тарауы бар және олар ауру ағымына маңызды әсер етеді.

**Негізгі сөздер:** созылмалы вирусты гепатит В, генотиптер, бауыр циррозы, гепатоцеллюлярлы карцинома.

### Библиографическая ссылка:

Құмарбекова А.К., Эфендиев И.М., Муковозова Л.А. Географическое распределение генотипов вируса гепатита В и связь с клиническими проявлениями хронического вирусного гепатита В: обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2019. 6 (Т.21). С. 11-23.

Qumarbekova A.K., Efendiev I.M., Mukovozova L.A. Geographical distribution of HBV genotypes and association with clinical manifestations of chronic viral hepatitis B: review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 6, pp. 11-23.

Құмарбекова А.К., Эфендиев И.М., Муковозова Л.А. Гепатит В вирусы генотиптерінің географиялық таралуы және созылмалы вирусты гепатит В-ның клиникалық белгілерімен байланысы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 6 (Т.21). Б. 11-23.

**Актуальность.** Вирусный гепатит В – антропонозная вирусная инфекционная болезнь с преимущественно парентеральным механизмом передачи. Вирус гепатита В относится к группе гепаднавирусов и является ДНК-содержащим вирусом. Имеет три антигена HBsAg («поверхностный антиген»), HBeAg, HBcAg («сердцевинный антиген»), против которых вырабатываются антитела. Поверхностный антиген (HBsAg) производится в большом избытке, в крови инфицированных людей. Его нитевидные и сферические частицы обнаруживаются даже в отсутствие нуклеокапсида (HBeAg, HBcAg) [7]. При этом наличие поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и его уровень в сыворотке крови являются основными маркерами, используемыми в диагностике и прогнозе хронического вирусного гепатита В, а также в оценке риска развития данного заболевания [20].

Количество инфицированных вирусом гепатита В во всем мире насчитывается около 257 миллионов человек

[39]. По данным некоторых авторов, данная цифра достигает даже 350 миллионов человек [6]. Вирусный гепатит В, в частности хронический вирусный гепатит В, за счет таких высоких показателей инфицированности, представляет собой глобальную проблему для общественного здравоохранения, несмотря на существующие меры профилактики в виде высокоэффективной вакцины от вируса гепатита В [39].

Распространенность вирусного гепатита В является повсеместной и варьирует от 0,01% в североевропейских странах до 22,3% в странах тихоокеанского региона. В Европе средняя распространенность вирусного гепатита В составляет примерно 1,5% в общей популяции, а инфицированных вирусом в этих странах насчитывается около 15 миллионов человек [46].

В нашей стране хронический вирусный гепатит В также является распространенным заболеванием. Так, согласно данным Регистра «Вирусный гепатит», по состоянию на 06.2017 г., на учете с хроническими

вирусными гепатитами в Республике Казахстан состояли 43553 пациента, из них с хроническим гепатитом В – 19183 человек, что составляет почти половину случаев от всех видов гепатитов (44%) [10]. По мнению Дуйсеновой и соавт. [3], количество больных хроническим вирусным гепатитом Вв Республике Казахстан в 2 раза выше по сравнению с количеством больных хроническим вирусным гепатитом С и микст-гепатитами В и С.

Что же касается заболеваемости хроническими вирусными гепатитами, то по данным некоторых авторов, в Казахстане ежегодно 30-50 тыс. человек заболевают вирусными гепатитами. При этом, на долю хронического вирусного гепатита В приходится не менее 25% случаев инфицированности [19, 30].

Изучение распространенности в отдельных городах Республики Казахстан, в частности городе Алматы, выявило, что в январе 2013 года на Д-учете состояло 2177 больных хроническими вирусными гепатитами. Однако, по сравнению с данными по всей Республике, в Алматы больных хроническим вирусным гепатитом В меньше, чем больных хроническим вирусным гепатитом С (625 (29%) и 1522 (71%), соответственно). Возможно, это связано с тем, что не у всех инфицированных вирусом гепатита В при проведении иммуноферментного анализа выявляется в сыворотке крови HBsAg (лишь в 56-70% случаев) [3].

Все же, имеется очень мало сведений на сегодняшний день по изучению эпидемиологии хронического вирусного гепатита В в отдельных городах Казахстана. Имеющиеся сведения по распространенности хронических вирусных гепатитов в нашей стране, чаще относятся к вирусному гепатиту С. Следует подчеркнуть, что в масштабном исследовании MOSAIC (Международное многоцентровое проспективное наблюдательное исследование по оценке эпидемиологии, лечению хронического вирусного гепатита С) приняли участие больные хроническим вирусным гепатитом С из Нур-Султана, Алматы, Тараза, Оскемена [10].

Также актуальность вирусного гепатита В для здравоохранения, помимо высокой инфицированности, обусловлена высокой смертностью от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Известно, что иммунный ответ против инфицированных гепатоцитов приводит к воспалительным и некротическим изменениям в печени. Вследствие длительного процесса некровоспаления поврежденные клетки замещаются соединительной тканью. Фиброз в конечном итоге может привести к компенсированному и, возможно, декомпенсированному циррозу [15]. По данным некоторых авторов, трансформация хронического вирусного гепатита В в цирроз происходит в 20-30% случаев. В дальнейшем после цирроза печени от 1 до 6% случаев развивается гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) [3]. Также гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) может возникнуть непосредственно в результате активации клеточного онкогена или инактивирования генов, ответственных за онкосупрессию, вирусом гепатита В (в 0,2% случаев). Декомпенсированный

цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), как правило, заканчиваются летальным исходом [7, 15, 65].

Так, ежегодно от разных форм вирусного гепатита В во всем мире погибает около 2 млн. человек: 100 тыс. – от фульминантного гепатита, 500 тыс. – от острого вирусного гепатита В и его осложнений, 700 тыс. – от цирроза печени, 300 тыс. – от гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [6, 30, 14, 45].

По мнению Fattovich G. и соавт. [27], 15-40% носителей вирусного гепатита В имеют риск развития цирроза, печеночной недостаточности или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

На прогрессирование и клинические исходы заболевания влияют множество факторов, начиная от биологических свойств вируса до генетических факторов [11]. К таким генетическим факторам можно отнести различные виды мутаций, происходящих в геноме вируса гепатита В [35, 59].

Кольцевой геном вируса гепатита В представлен ДНК размером около 3200 н. На основании различий в последовательностях геномных ДНК вирусных изолятов, в настоящее время выделяют 10 генотипов (А – J) [21, 49, 9, 2]. Генотипы отличаются друг от друга по составу нуклеотидных последовательностей более чем на 8%. Все генотипы подразделяются в дальнейшем на субгенотипы. По данным литературных источников, существуют 34 субтипа генотипов [2, 48]. Генотипы E, G и H не имеют субгенотипов [1].

Несмотря на то, что на сегодняшний день в литературе имеется значительное количество исследований, в которых были исследованы распределение генотипов в разных географических зонах, а также связь генотипов вируса гепатита В с клиническими проявлениями и исходами вирусного гепатита В, мнения авторов все же противоречивы.

**Целью** данного обзора является анализ литературных источников, посвященных изучению распространенности генотипов и их влияния на клиническое течение хронического вирусного гепатита В.

#### **Стратегия поиска**

В данный литературный обзор были включены исследования, целью которых являлось изучение генотипов вирусного гепатита В, их распространенности и связи с клиническими проявлениями хронического вирусного гепатита В, проведенные за последние 15 лет. Поиск англоязычных и русскоязычных литературных источников производился в реферативной базе данных Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>), GoogleScholar (<https://scholar.google.ru>), в электронной научной библиотеке eLibrary.ru (<https://elibrary.ru>), CyberLeninka (<https://cyberleninka.ru>).

Нами использовались следующие ключевые слова: хронический вирусный гепатит В, генотип, клинические проявления, исходы. Ключевыми словами, которые применялись при поиске литературных источников в англоязычных поисковых системах, являлись: HBV genotypes and clinical outcomes; hepatitis B virus, genotypes, distribution; hepatitis B virus, genotypes, mutations, clinical implications.



*Критерии включения:* глубина поиска составила 15 лет (2004-2019); публикации на казахском, русском и английском языках; полнотекстовые эпидемиологические и клинические исследования.

*Критерии исключения:* публикации с исследованиями, проведенными на животных, публикации, в названиях которых звучали соматические, аутоиммунные, онкологические, другие инфекционные заболевания, вирусный гепатит В у детей, повторно встречающиеся публикации, исследования, связанные с изучением генотипов при вирусном гепатите С, с ответом на противовирусную терапию, материалы конференций и клинические случаи.

### Результаты исследования

В результате поиска нами было идентифицировано всего 760 публикаций. Из них в данный обзор были включены 40 публикаций с учетом критериев включения и исключения.

### Географическое распределение генотипов

#### Генотип А

Согласно литературным данным, генотип А наиболее широко распространен в странах Европы и Африки [2]. Исследования, проведенные в Италии, выявили, что генотип встречается в 44% случаев [28]. В странах Африканского континента преобладают 3 субтипа генотипа А: А1, А2, А3 [2, 29]. Известно, что генотип А далее делится на подтипы А1-А4 [46]. Распространение субтипа А2 также наблюдается в Северной и Центральной Европе [46, 2]. Некоторые авторы утверждают, что генотип А широко распространен в Африке, Европе, Индии и Соединенных Штатах Америки [46, 62]. Изучение распределения генотипов в России выявило, что генотип А, хоть и редко, но встречается в Санкт-Петербурге и Ленинградской области (у 17,2% пациентов) и Карелии (8,7%) [6]. Имеющиеся единичные сообщения по изучению распределения генотипов в Республике Казахстан, свидетельствуют о том, что на территории нашей Республики встречается субтип А1, нехарактерный для данного региона [11].

#### Генотип В

Что же касается распространенности генотипа В в мире, то данные литературных источников несколько противоречивы. Так, исследования одних авторов свидетельствуют о том, что генотип В является преобладающим генотипом в Китае и встречается в 67, 12% случаев, в то время, как другие исследователи считают, что он намного реже встречается в Китае, чем генотип С. [39, 63]. Согласно данным этих же авторов, генотип В широко распространен на Тайване и во Вьетнаме [38]. Все же, в целом, распределение генотипа В вируса гепатита В чаще связано с населением азиатских стран [46]. Считается, что наиболее часто встречающимся генотипом в Японии является генотип В у больных хроническим вирусным гепатитом В [63]. Генотип В имеет семь подтипов. В частности, широкое распространение генотипа В1 выявлено в Японии, тогда как в странах Восточной Азии преобладают 5 субтипов генотипа В: В2, В3, В4, В5, В7. Субгенотип В6 встречается среди коренных народов,

проживающих в арктических регионах, в том числе на Аляске, севере Канады и в Гренландии [46, 2].

#### Генотип С

Существуют пять подтипов генотипа С (С1, С2, С3, С4, С5), очень часто встречающихся в Восточной и Юго-Восточной Азии [2]. Исследования по изучению географического распределения генотипа С вируса гепатита В показали аналогичные с распределением генотипа В результаты. Так, генотип С по частоте встречаемости в Китае находится на втором месте — С, уступая лишь генотипу В (32,19% и 67,12%, соответственно) [39]. Однако, некоторые авторы считают, что в Китае распространенность генотипа С выше по сравнению с генотипами В и D. [38]. Преобладание генотипа С также характерно и для Японии. Особо следует отметить тот факт, что почти все больные хроническим гепатитом В в Корее инфицированы генотипом С [29].

#### Генотип D

Анализ литературных данных показал, что генотип D имеет повсеместное распространение. Генотип D является преобладающим среди пациентов с гепатитом В в различных регионах Турции [22]. Преобладание генотипа D среди инфицированных вирусом гепатита В также наблюдается в Италии (53%). [28] Некоторые авторы указывают на широкое распространение данного генотипа в Европе и в Соединенных Штатах Америки [36]. Среди больных хроническим вирусным гепатитом В в Китае, хоть и в незначительном количестве, но все же встречается генотип D (у 0,68% больных) [47].

На сегодняшний день известны девять подтипов генотипа D. Результаты изучения распределения подтипов в мире выявило, что первый подтип D1 преобладает на Ближнем Востоке и в Северной Африке, в то время как подтип D2 был обнаружен в Албании, Турции, Бразилии, западной Индии, Ливане и Сербии. Изучение эпидемиологических особенностей третьего подтипа выявило, что данный вид генотипа D (D3) характерен для употребляющих инъекционные наркотики больных хроническим вирусным гепатитом В в Сербии, западной Индии и Индонезии [51].

Считается, что подтип D4 является наименее распространенным. Все же имеются сведения о распространении его в Гаити, России, странах Балтии, Бразилии, Кении, Марокко и Руанде. Подтип D5 встречается в восточной Индии, а подтип D6 - в Индонезии, Кении, России и Балтийском регионе [51].

Результаты исследований подтипов D7, D8 и D9 показали, что носители данных генотипов вируса гепатита В чаще встречаются в Западной и Северной Африке, в частности, в Марокко, Тунисе, Нигере [23, 51].

По данным литературных источников, характерными для России среди больных хроническим вирусным гепатитом В является носительство трех видов генотипов вируса гепатита В: D, А, С. Однако, на долю генотипа D приходится 88% случаев. Данные по распространенности D генотипа на территориальном уровне также указывают на преобладание его среди всех генотипов. В Северо-Западном регионе России (Санкт-Петербурге, Ленинградской области и Республике Карелия) генотип D встречается у 81,0%

больных вирусным гепатитом В [38, 6]. У коренных народностей Сибири, по данным Кочневой Г.В. и соавт., генотип D встречается у 98% населения, а у остальных 2% жителей - генотипы А и С [21, 8].

Анализ литературных источников показал, что в Республике Казахстан также преобладает D генотип. В частности, для нашей Республики, по результатам исследования Останковой Ю. В. и соавт., проведенного в городе Нур-Султан, характерно преобладание субтипа D1. Авторами также установлено, что впервые на территории Казахстана обнаружены субтипы D2 и D3, имеющие высокое сходство нуклеотидных последовательностей с вирусом гепатита В в Российской Федерации, что свидетельствует о случаях завоза вируса из других стран [11].

#### **Генотип Е**

Чаще генотип Е обнаруживается в странах Африканского континента, Центральной и Южной Америки [2]. Несмотря на то, что многие авторы считают, что распространенность Е генотипа ограничивается Западной Африкой, по результатам исследований Ferraro D. и соавт., в Италии у 3% инфицированных вирусом гепатита В выявлено носительство генотипа Е [28].

#### **Генотип F**

Незначительное количество исследований по изучению географического распределения генотипа F показали, что данный генотип, также как и Е генотип, встречается в странах Африканского континента и Америки. Все четыре подтипа генотипа (F1–F4) распространены в Центральной и Южной Америке [2, 44].

#### **Генотипы G, H, I, J**

Поиск литературных источников по изучению генотипов G, H, I, J показал, что имеется незначительное количество исследований. Установлено, что генотип G распространен повсеместно. Так, высока распространенность его в Северной и Южной Америке, особенно среди населения Мексики [55], во Франции, Германии, Соединенных Штатах Америки. Следует отметить, что впервые обнаружен генотип G во Франции [2, 39].

Что же касается генотипа H, то имеются сведения о выявлении данного генотипа в Центральной Америке [52].

Исследования по изучению распространенности генотипа I выявили его встречаемость среди больных хроническим вирусным гепатитом В во Вьетнаме и Лаосе [33, 53].

Единичные сообщения имеются по распространенности относительно нового вида генотипа, свидетельствующие о том, что генотип J был идентифицирован в Японии [60].

### **Связь клинических проявлений хронического вирусного гепатита В с генотипами.**

#### **Генотип А**

Имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований по изучению влияния генотипа А на клинические проявления и исходы хронического вирусного гепатита В весьма противоречивы. Так, исследования, проведенные в Республике Таджикистан

выявили, что у больных, инфицированных А генотипом, наблюдалось более агрессивное течение хронического вирусного гепатита В с более ранними сроками формирования цирроза печени (в 33% случаев) по сравнению с генотипом D. Авторами также выявлено, что при генотипе А чаще встречался HBeAg-негативный вариант хронического вирусного гепатита В, чем при генотипе D (75% и 25%, соответственно) [1]. В то же время, Sánchez-Tapias JM и соавт. отмечают, что спонтанная сероконверсия HbsAg и биохимическая ремиссия чаще отмечались у лиц, инфицированных генотипом А, чем у носителей генотипа D [57]. Следует отметить, что данное исследование было проведено в Испании. Аналогичные выводы были сделаны исследователями из Индии. По их мнению клиническое течение хронического вирусного гепатита В при генотипе А было более легким, чем при генотипе D [61]. Хотя, по данным некоторых авторов, наряду с генотипом на наступление исхода также влияет наличие HbsAg. Согласно данным, при HbsAg-негативном варианте А генотипа у 21% больных диагностирован цирроз печени, а при HbsAg-позитивном варианте цирроз печени не диагностирован ни у одного больного ( $p < 0,05$ ) [4].

Также некоторыми исследователями проводились наблюдения до наступления хронизации вирусного гепатита В в зависимости от генотипов. Установлено, что носительство генотипов А и D вируса гепатита В приводит к более высокой частоте хронизации, чем носительство генотипов В и С [6].

#### **Генотип В**

Обзор литературных источников по изучению генотипа В вируса гепатита В выявил, что с носительством данного генотипа чаще ассоциируется благоприятное течение заболевания. Исследования, проведенные в Азии, показывают, что частота спонтанной сероконверсии HBeAg выше у лиц, инфицированных генотипом В, по сравнению с лицами, инфицированными генотипом С [72]. Наименьшая вероятность декомпенсации печени выявлена у пациентов хроническим вирусным гепатитом В с генотипом В по сравнению с пациентами с генотипами А, С и D [50]. С генотипом В, по данным исследований Wu J. С. и соавт. [68], связан уровень вирусной нагрузки. У пациентов с генотипом В по сравнению с генотипом С вирусная нагрузка была меньше (37,6% и 52,3%, соответственно). Кроме того, авторы выявили, что у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой активность воспаления печени статистически значимо была меньше у пациентов с генотипом В, чем у пациентов с генотипом С вируса гепатита В ( $P = 0,023$ )

Известно, что более ранняя сероконверсия HBeAg с низкой вирусной нагрузкой (2000 ME / мл) обычно приводит к благоприятному клиническому исходу [43], в то время как поздняя или отсутствующая сероконверсия HBeAg может ускорить прогрессирование хронического гепатита и приводит к циррозу [17]. Некоторые исследования в результате сравнения генотипов между собой выявили, что у пациентов с генотипами С и D, по сравнению с пациентами с генотипами А и В, наблюдается поздняя или отсутствующая сероконверсия HBeAg [16]. Принимая во внимание этот

факт, а также вышеуказанные данные [72], можно предположить, что носительство генотипа В приводит к более благоприятному клиническому исходу.

Однако, в литературных источниках все же встречаются данные, свидетельствующие о негативном влиянии генотипа В. По мнению некоторых авторов,

НВеАg-негативность была более распространена у больных с генотипами В и D по сравнению с генотипом А [20]. В частности, НВеАg-негативность была связана с генотипом В. Также следует отметить, что риск развития гепатоцеллюлярной карциномы для носителей генотипа В, по данным литературы, все же существует. Yin J. и соавт. [71] считают, что генотип В связан с развитием гепатоцеллюлярной карциномы в молодом возрасте.

### Генотип С

Анализ литературных источников выявил, что с генотипом С по сравнению с остальными генотипами связаны более высокая вирусная нагрузка и неблагоприятный исход заболевания. Так, результаты исследований Wu J. С. и соавт. [68] показали, что пациенты с генотипом С имели более высокую вирусную нагрузку (0,106 копий / мл) чем пациенты с генотипом В (52,3% и 37,6%, соответственно).

Высокая вирусная нагрузка при генотипе С, по мнению некоторых авторов, может быть следствием того, что у носителей генотипа С мутации в базальном промоторе гена вируса гепатита В BCP A1762T / G1764A происходят чаще, чем у носителей остальных видов генотипов [4]. Следует подчеркнуть, что мутации в основном промоторе BCP A1762T / G1764A подавляют синтез НВеАg, что впоследствии приводит к не распознаванию вируса организмом и персистенции вируса [24, 69]. Однако, Liu et al. в своих исследованиях установили, что секреция НВеАg в генотипе В была ниже, чем в генотипе С [42].

Влияние генотипа С на неблагоприятное течение заболевания, по данным авторов, опосредовано также выработкой иммунных клеток (anti-НВе) организмом или сероконверсией. Считается, что пациенты с генотипами С и D, в отличие от больных с генотипами А и В, имеют более низкие показатели спонтанной сероконверсии [46].

Аналогичные результаты были получены в исследовании, проведенном среди популяции Аляски, в котором по сравнению с генотипами А, В, D и F сероконверсия была достигнута реже у инфицированных С генотипом вируса гепатита В [44].

Поздняя или отсутствующая сероконверсия, наблюдающаяся у пациентов с С и D генотипами, может ускорить прогрессирование хронического вирусного гепатита В и привести к ухудшению прогноза заболевания [57, 50].

Плохой прогноз хронического вирусного гепатита В в виде развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы чаще выявляется у носителей генотипа С. Так, проведенное на Тайване исследование выявило, что генотип С вируса гепатита В был связан с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы по сравнению с генотипом В (скорректированный коэффициент риска (HR) = 2,35 (95% ДИ: 1,68–3,30; P = 0,001) [70].

Результаты мета-анализа, выполненного Wong и соавт, также показали, что по сравнению с другими генотипами вируса гепатита В развитие гепатоцеллюлярной карциномы наиболее часто встречается у лиц, инфицированных генотипом С [67].

По мнению некоторых авторов, генотип С связан с развитием гепатоцеллюлярной карциномы в более старшем возрасте [71].

Развитие цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, по данным ряда исследований, также ассоциировано с такими мутациями, происходящими в гене вируса, как делеция в pre-S зоне [17, 25, 39]. Известно, что стресс эндоплазматического ретикулума, связанный с накоплением pre-S мутаций, вызывает окислительное повреждение ДНК, которое приводит, в свою очередь, к мутагенезу генома хозяина, тем самым способствуя гепатокарциногенезу [32]. По данным Lin C.L. [39], частота мутаций в pre-S зоне выше у пациентов с генотипом С. Также авторы в результате своего исследования делают выводы, что наличие делеции в pre-S зоне является независимым фактором риска, связанным с развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ОШ: 3,72; 95% ДИ: 1,44–9,65; P ≤ 0,007).

### Генотип D

Результаты исследований по изучению влияния генотипа D на клиническое течение хронического вирусного гепатита В имеют аналогичные данные с исследованиями генотипа С вируса гепатита В и свидетельствуют о неблагоприятном влиянии данного генотипа на течение и исход заболевания. Однако, некоторыми авторами не выявлены негативные влияния генотипа D

Дустов А. и соавт. [4] в результате своих исследований установили, что у больных хроническим вирусным гепатитом В, инфицированных генотипом D, заболевание имеет более мягкое течение по сравнению с генотипом А.

В то время как, Thakur Vi соавт., делают выводы о том, что клиническое течение инфекции с генотипом D является более тяжелым по сравнению с генотипом А среди Индийской популяции [61]. Известно, что для у больных хроническим вирусным гепатитом В, инфицированных генотипом D наблюдается поздняя или отсутствующая сероконверсия. [50, 57].

Также результаты некоторых исследований выявили, что при генотипе D чаще наблюдаются НВеАg-негативность по сравнению с другими генотипами [31] и тенденция к более высокой нагрузке [40].

В исследованиях, проведенных в Якутии, также выявлено, что рак печени чаще развивается у больных хроническим вирусным гепатитом В, вызванной генотипом D [12].

Еще одно исследование было проведено в Индии, в котором более прогрессирующее течение хронического вирусного гепатита В наблюдалось у носителей генотипа D. Авторы связывают это с тем, что у инфицированных генотипом D распространенность вариантов BCP A1762T / G1764A была выше, чем у пациентов с генотипом А [58]. Аналогично вышеуказанным данным Liu C. J. и соавт. в результате

своего исследования выявили, что мутации в промоторе гена вируса гепатита В ВСР А1762Т / G1764А были в значительной степени связаны с цитоплазматической локализацией внутриклеточного НВсАg, который был тесно связан с активным некровоспалением гепатоцитов [41].

#### Генотипы F и H

Что же касается ассоциаций остальных генотипов с клиническим течением гепатита В, то в литературных источниках встречаются единичные сообщения по изучению генотипов F и H.

Так, некоторые авторы предполагают, что гепатоцеллюлярная карцинома чаще встречается у пациентов с генотипом F, чем у носителей генотипа А [44, 61].

Характерная преобладающая распространенность генотипа H в Мексике является причиной, по мнению Roman S. и соавт., низких показателей заболеваемости циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой в этой стране [56]. Стало также известно, что генотип H преобладает у больных с оккультным вирусным гепатитом В в Мексике [52].

#### Выводы и обсуждение

Таким образом, анализ литературных источников выявил, что генотип D наиболее часто встречается и имеет повсеместное распространение. Генотипы А, В, С имеют характерное географическое распределение в Европе, странах Африканского континента (генотип А) и Азии, в частности в Китае (генотип В) и Корее (генотип С).

Обзор литературных источников также показал, что по сравнению с остальными генотипами вируса гепатита В с благоприятным течением заболевания чаще связан генотип В. Благоприятное клиническое течение в первую очередь связано со спонтанной или ранней сероконверсией у носителей В генотипа. Известно, что сероконверсия сопровождается подавлением ДНК вируса гепатита В, нормализацией уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и клинической ремиссией, сопровождающейся уменьшением некровоспалительной активности в печени [27, 54, 13]. Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза печени у носителей генотипа В также меньше. [42]. Также клинически важное значение сероконверсия имеет для лечения хронического вирусного гепатита В [13].

С плохим прогнозом и неблагоприятным клиническим течением, по данным литературы, чаще связаны генотипы С и D. Однако, по поводу влияния генотипа D на течение хронического вирусного гепатита В мнения исследователей несколько противоречивы. Если одни авторы считают, что у носителей генотипа D наблюдается более прогрессирующее течение заболевания [58] и чаще развивается рак печени [12], то другие авторы установили, что у больных хроническим вирусным гепатитом В, инфицированных генотипом D, заболевание имеет более мягкое течение по сравнению с генотипом А [1]. Возможно, данные различия связаны с тем, что исследования были проведены в разных странах, среди различных этнических групп.

Что же касается неблагоприятного влияния генотипа С на течение и прогноз хронического вирусного гепатита В, то, по мнению авторов, это связано с частыми мутациями, происходящими у носителей генотипа С. Так, при генотипе С частота мутаций в базальном промоторе гена ВСРА1762Т / G1764А выше [70], которые приводят к экспрессии белка внутриклеточного ядра, а также при носительстве генотипа С чаще происходят делеции в пре- S зоне [39]. Эти мутации, как известно, являются независимыми факторами риска, связанными с развитием гепатоцеллюлярной карциномы. [34, 64].

Предполагают, что к гепатоцеллюлярной карциноме могут приводить также изменения в гене Х. Однако, подобные мутации не были связаны с определенным видом генотипа. Выявлено, что мутации в основном промоторе ВСР А1762Т / G1764А могут выделять аминокислотные изменения в белке Х, которые увеличивают фиброгенную активность и способствуют гепатокарциногенезу, независимо от генотипов вируса гепатита В [66].

К сожалению, в результате поиска нами не выявлены исследования, связанные с изучением влияния генотипов на клиническое течение и прогноз хронического вирусного гепатита В в Республике Казахстан. Имеющиеся единичные сообщения по генотипам вируса гепатита В касаются распространенности генотипов вируса гепатита В в нашей стране. Однако, будет не правомочно экстраполировать эти данные на всю популяцию Республики Казахстан так как исследование было проведено лишь среди населения города Нур-Султан. Изучение распределения генотипов вирусов гепатита на Республиканском уровне проводилось при хроническом вирусном гепатите С. Больные хроническим вирусным гепатитом С из пяти городов Казахстана даже приняли участие в одном из масштабных проектов международного уровня MOSAIC. Результаты исследований выявили, что в Казахстане среди пациентов с ХГС 55% инфицированы 1 генотипом, 2 и 3 генотипы представлены в 10% и 35% соответственно [6].

В связи с этим, необходимы дальнейшие исследования по изучению распределения генотипов вируса гепатита В в отдельных регионах Республики Казахстан и по изучению влияния их на клиническое течение заболевания.

#### Вклад авторов:

*Кумарбекова А.К.* - поиск литературы, написание манускрипта, работа с редакцией.

*Эфендиев И.М., Муковозова Л.А.* - научное консультирование.

*Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.*

*При проведении данной работы не было финансирования каким-либо сторонними организациями и медицинскими представительствами.*

#### Литература:

1. Азимова С.М., Дустанов А. Особенности клинического течения хронического вирусного гепатита

в Таджикистане // Клиническая медицина. 2012. № 8. С. 414-419.

2. Герасимова В. В., Левакова И. А., Бичурина М. А., Максимов Н. Р. Молекулярно-эпидемиологические особенности вирусного гепатита В // Инфекция и иммунитет. 2015. № 4. С. 297-302.

3. Дуйсенова А. К., Курманова Г. М., Жусупова Р. Т., Байхожаева Р. Ж., Балгазин Б. Н. Профилактика неблагоприятных исходов вирусных гепатитов // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2013. № 4 (2). С. 276-281.

4. Дустов А. Особенности клинического течения хронического вирусного гепатита В в зависимости от его генотипов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2011. № 2-3. С. 414-419.

5. Еппаева Е.А., Порецкова Е.А., Писарева М.А., Ковеленов А.Ю., Аликан И.С., Гольбрайх Р.Б., Грудинин М.П., Эсауленко Е.В. Генотипическая характеристика вируса гепатита В у хронически инфицированных больных // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2009. № 15. С. 55-58.

6. Еппаева Е. А., Писарева М. М., Никитина О. Е., Кижло С. Н., Грудинин М. П., Дуданова О. П. Роль мутантных форм вируса гепатита В в прогрессирующем течении хронического гепатита В. // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. 2014. № 6 (143). С. 41-46.

7. Курманова Г.М., Масимова Э.А., Мухтарова З.Р., Алпарова А.Т., Молдаханова М.Д., Турениязова Н.А. Серологическая диагностика вирусных гепатитов В, С и D // Медицина. 2013. № 6. С. 18-27.

8. Кочнева Г.В., Мануйлов В.А., Нетесова И.Г., Чуб Е.В., Баяндин Р.Б., Сиволобова Г.Ф., Гражданцева А.А., Нетесов С.В. Генотипы и субтипилозоляты вируса гепатита В на территории Сибири // Проблемы особо опасных инфекций. 2011. № 3 (109). С. 31-35.

9. Мануйлов В.А., Осипова Л.П., Нетесова И.Г., Чуб Е.В., Безуглова Л.В., Нетесов С.В. Распространенность различных генотипов и субтипов HBs-антигена вируса гепатита В в группах коренного населения Сибири // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2015. № 1. С. 28-35.

10. Нерсесов А.В. Обзор исследований 2015-2017 годов по клинико-эпидемиологической характеристике болезней печени в Казахстане // Medicine. 2017. № 9 (183). С. 4-8.

11. Останкова Ю.В., Семенов А.В., Буркитбаев Ж.К., Савчук Т.Н., Топоян А.А. Генетические варианты вируса гепатита В у первичных доноров в г. Астана, Казахстан // Инфекция и иммунитет. 2016. № 4. С. 359-366.

12. Слепцова С.С., Семенов С.И., Борисова Н.В., Петрова П.Г., Гоголев Н.М., Кылбанова Е.С. Основные факторы риска прогрессирования хронических вирусных гепатитов в Якутии // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. 2017. № 4 (9). С. 89-95.

13. Bae S.K., Yatsubashi H., Hashimoto S., Motoyoshi Y., Ozawa E., Nagaoka S., Ito M.. Prediction of early HBeAg seroconversion by decreased titers of HBeAg in the serum combined with increased grades of lobular inflammation in the liver // Medical science monitor:

international medical journal of experimental and clinical research. 2012. Vol. 18(12). P. 698-705.

14. Bekku D., Arai M., Imazeki F., Yonemitsu Y., Kanda T., Fujiwara K., Yokosuka O. Long-term follow-up of patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B // Journal of gastroenterology and hepatology. 2011. Vol. 26(1). P. 122-128.

15. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update // Hepatology. 2011. Vol. 53. (3). P. 1020-1022.

16. Chan H.L., Hui A.Y., Wong M.L., Tse A.M., Hung L.C., Wong V.W., Sung J.J. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma // Gut. 2004. Vol. 53(10). P. 1494-1498.

17. Chen C.H., Hung C.H., Lee C.M., Hu T.H., Wang J.H., Wang J.C., Changchien C.S. Pre-S deletion and complex mutations of hepatitis B virus related to advanced liver disease in HBeAg-negative patients // Gastroenterology. 2007. Vol. 133(5). P. 1466-1474.

18. Chevaliez S., Rodriguez C., Pawlotsky J.M. New virologic tools for management of chronic hepatitis B and C // Gastroenterology. 2012. Vol. 142. (6). P. 1303-1313.

19. Chien-Jen Chen; Hwai-I Yang. Natural History of Chronic Hepatitis B // J Gastroenterology Hepatol. 2011. Vol. 26 (4). P. 628-638

20. Chu C.J., Keeffe E.B., Han S.H., Perrillo R.P., Min A.D., Soldevila-Pico C., Lok A.S. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study // Gastroenterology. 2004. Vol. 125(2). P. 444-451.

21. Depamede S.N., Wahyono A., Nagashima S., Takahashi M., Okamoto H. Analysis of the full-length genomes of novel hepatitis B virus subgenotypes C11 and C12 in Papua, Indonesia // Journal of medical virology. 2011. Vol. 83(1). P.54-64.

22. Emekdaş G., Tezcan S., Aslan G., Serin M.S., Sezgin O., Ucbilek E., Döğen A. Determination of hepatitis B virus genotypes in chronic hepatitis B patients in Mersin province, Turkey // Mikrobiyolojibulteni. 2012. Vol. 46(3). P. 432-445.

23. Ezzikouri S., Pineau P., Benjelloun S. Hepatitis B virus in the Maghreb region: from epidemiology to prospective research // Liver International. 2013. Vol. 33. Vol. 6. P.811-819.

24. Fang Z.L., Sabin C.A., Dong B.Q., Wei S.C., Chen Q.Y., Fang K.X., Harrison T.J. The association of HBV core promoter double mutations (A1762T and G1764A) with viral load differs between HBeAg positive and anti-HBe positive individuals: a longitudinal analysis // Journal of hepatology. 2009. Vol. 50(2). P.273-280.

25. Fang Z.L., Sabin C.A., Dong B.Q., Wei S.C., Chen Q.Y., Fang K.X., Harrison T.J. Hepatitis B virus pre-S deletion mutations are a risk factor for hepatocellular carcinoma: a matched nested case-control study // The Journal of general virology. 2008. Vol. 89(11). P. 2882-2890.

26. Fattovich G., Bortolotti F., Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors // Journal of hepatology. 2008. Vol. 48. (2). P. 335-352.

27. Fattovich G., Rugge M., Brollo L., Pontisso P., Noventa F., Guido M., Realdi P. G. Clinical, virologic and

- histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B // *Hepatology*. 1986. Vol. 6(2). P.167-171.
28. Ferraro D., Urone N., Pizzillo P., Gussio M., Magliocco S., Cacopardo B., Di Stefano R. Phylogenetic analysis of isolates from new cases of HBV infection in Southern Italy // *Infection, Genetics and Evolution*. 2012. Vol. 12(8). P. 1591-1596.
29. Forbi J.C., Ben-Ayed Y., Xia G.L., Vaughan G., Drobeniuc J., Switzer W.M., Khudyakov Y.E. Disparate distribution of hepatitis B virus genotypes in four sub-Saharan African countries // *Journal of Clinical Virology*. 2013. Vol. 58(1). P. 59-66.
30. Grebely J., Dore G. J. What is killing people with hepatitis C virus infection? // *Seminars in liver disease*. 2011. Vol. 31. Vol. 04. P. 331-339.
31. Hadziyannis S. J. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African countries // *Journal of Hepatology*. 2011. Vol. 55. (1). P. 183-191.
32. Hsieh Y.H., Su I.J., Wang H.C., Chang W.W., Lei H.Y., Lai M.D., Huang, W. Pre-S mutant surface antigens in chronic hepatitis B virus infection induce oxidative stress and DNA damage // *Carcinogenesis*. 2004. Vol. 25(10). P. 2023-2032.
33. Huy T.T., Ngoc T.T., Abe K.T. New complex recombinant genotype of hepatitis B virus identified in Vietnam // *Journal of virology*. 2008. Vol. 82. (11). P. 5657-5663.
34. Kao J.H. Molecular epidemiology of hepatitis B virus // *The Korean journal of internal medicine*. 2011. Vol. 26. (3). P. 255.
35. Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus // *Intervirology*. 2014. Vol. 57(3-4). P. 141-150.
36. Kurbanov F., Tanaka Y., Mizokami M. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus // *Hepatology Research*. 2010. Vol. 40. (1). P. 14-30.
37. Lin C.L., Kao J.H. Hepatitis B virus genotypes and variants // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015. Vol. 5. (5). P. 1-20.
38. Lin C.L., Kao J.H. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: recent advances // *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011. Vol. 26. P. 123-130.
39. Lin C.L., Liu C.H., Chen W., Huang W.L., Chen P.J., Lai M.Y., Kao J.H. Association of pre-S deletion mutant of hepatitis B virus with risk of hepatocellular carcinoma // *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007. Vol. 22(7). P.1098-1103.
40. Lindh M., Horal P., Dhillon A. P., Norkrans G. Hepatitis B virus DNA levels, precore mutations, genotypes and histological activity in chronic hepatitis B // *Journal of viral hepatitis*. 2004. Vol. 7(4). P. 258-267.
41. Liu C.J., Jeng Y.M., Chen C.L., Cheng H.R., Chen P.J., Chen T.C., Kao J.H. Hepatitis B virus basal core promoter mutation and DNA load correlate with expression of hepatitis B core antigen in patients with chronic hepatitis B // *The Journal of infectious diseases*. Vol. 199(5). P. 742-749.
42. Liu J., Lee M.H., Batrla-Utermann R., Jen C.L., Illoeje U.H., Lu S.N., Chen C.J. A predictive scoring system for the seroclearance of HBsAg in HBeAg-seronegative chronic hepatitis B patients with genotype B or C infection // *Journal of hepatology*. 2013. 58(5). P. 853-860.
43. Liu J., Yang H. I., Lee M.H., Lu S.N., Jen C.L., Batrla-Utermann R., Chen C.J. Spontaneous seroclearance of hepatitis B seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma // *Gut*. 2014. Vol. 63(10). P. 1648-1657.
44. Livingston S.E., Simonetti J.P., Bulkow L.R., Homan C.E., Snowball M.M., Cagle H.H., McMahon B. J. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F // *Gastroenterology*. 2007. Vol. 133(5). P.1452-1457.
45. Loomba R., Rivera M. M., Mc Burney R., Park Y., Haynes-Williams V., Rehermann B., Heller T. The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011. Vol. 33(5). P. 559-565.
46. Lunaček N.K., Poljak M., Matičič M. Distribution of hepatitis B virus genotypes in Europe and clinical implications: a review // *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonicaet Adriatica*. 2018. Vol. 27(3).P. 141-146.
47. Ma M., He M., Liao L., Guo Y., Yu D., Xiong Z., Liao P. Molecular epidemiology and population dynamics of hepatitis B virus in Dianjiang County, Chongqing, China // *Archives of virology*. Vol. 159(1). P. 117-124.
48. Mc Mahon B.J. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B // *Hepatology international*. 2009. Vol. 3. (2). P. 334-342.
49. Olinger C.M., Venard V., Njaye M., Oyefolu A.O. B., Maïga I., Kemp A.J., Muller C.P. Phylogenetic analysis of the precore/core gene of hepatitis B virus genotypes E and A in West Africa: new subtypes, mixed infections and recombinations // *Journal of general virology*. 2006. Vol.87(5). P. 1163-1173.
50. Orito E., Mizokami M., Sakugawa H., Michitaka K., Ishikawa K., Ichida T. Japan HBV Genotype Research Group. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C // *Hepatology*. 2004. Vol.33(1). P. 218-223.
51. Ozaras R, Balkan I, Yemisen M, Tabak F. Epidemiology of HBV sub-genotypes D // *Clinical researches hepatology gastroenterology*. 2015. Vol.39. P. 28-37.
52. Panduro A., Maldonado-Gonzalez M., Fierro N. A., Roman S. Distribution of HBV genotypes F and H in Mexico and Central America // *Antiviral therapy*. 2013. Vol. 18(3). P. 475-84.
53. Phung T.B., Alestig E., Nguyen T.L., Hannoun C., Lindh M. Genotype X/C recombinant (putative genotype I) of hepatitis B virus is rare in Hanoi, Vietnam—genotypes B4 and C1 predominate // *Journal of medical virology*. 2010. Vol. 82(8). P. 1327-1333.
54. Realdi G., Alberti A., Rugge M., Bortolotti F., Rigoli A. M., Tremolada F., Ruol A. Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection // *Gastroenterology*. 1980. Vol. 79(2). P. 195-199.
55. Roman S., Panduro A. HBV endemicity in Mexico is associated with HBV genotypes H and G // *World journal of gastroenterology*. 2013. Vol. 19 (33). P. 5446-5453.



56. Roman S., Panduro A., Aguilar-Gutierrez Y., Maldonado M., Vazquez-VanDyck M., Martinez-Lopez E., Hernandez-Nazara Z. A low steady HBsAg seroprevalence is associated with a low incidence of HBV-related liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Mexico: a systematic review // *Hepatology international*. 2009. Vol. 3(2). P. 343-355.

57. Sánchez-Tapias J. M., Costa J., Mas A., Bruguera M., Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients // *Gastroenterology*. 2004. Vol. 123(6). P. 1848-1856.

58. Sharma S., Sharma B., Singla B., Chawla Y. K., Chakraborti A., Saini N., Dhiman R. K. Clinical significance of genotypes and precore/basal core promoter mutations in HBV related chronic liver disease patients in North India // *Digestive diseases and sciences*. 2010. Vol. 55(3). P. 794-802.

59. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance // *World journal of gastroenterology*. 2014. Vol. 20 (18). P. 5427-5434.

60. Tatematsu K., Tanaka Y., Kurbanov F., Sugauchi F., Mano S., Maeshiro T., Mizokami M. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J // *Journal of virology*. 2009. Vol. 83(20). P. 10538-10547.

61. Thakur V., Gupta R. C., Kazim S. N., Malhotra V., Sarin S. K. Profile, spectrum and significance of HBV genotypes in chronic liver disease patients in the Indian subcontinent // *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2004. Vol. 17(2). P. 165-170.

62. Tong S., Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability // *Journal of hepatology*. 2016. Vol. 64 (1). P. 4-16.

63. Uchida Y., Kouyama J. I., Naiki K., Sugawara K., Inao M., Nakayama N., Mochida S. Novel hepatitis B virus strain developing due to recombination between genotypes H and B strains isolated from a Japanese patient // *Hepatology Research*. 2014. Vol. 44(11). P. 1130-1141.

64. Vutien P., Trinh H.N., Nguyen K., Garcia R.T., Nguyen H.A., Levitt B.S., Garcia G. Precore and basal core promoter mutations in Asian American patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013. Vol. 37(4). P. 464-472.

65. Walter S.R., Thein H.H., Gidding H.F., Amin J., Law M.G., George J., Dore G.J. Risk factors for hepatocellular carcinoma in a cohort infected with hepatitis B or C // *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011. Vol. 26 (12). P. 1757-1764.

66. Wang Y., Lau S.H., Sham J. S. T., Wu M.C., Wang T., Guan X. Y. Characterization of HBV integrants in 14 hepatocellular carcinomas: association of truncated X gene and hepatocellular carcinogenesis // *Oncogene*. 2004. Vol. 23(1). P. 142-148.

67. Wong G.H., Chan H.Y., Yiu K.L., Lai J.Y., Chan V.K., Cheung K.C., Wong V.S. Meta-analysis: the association of hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013. Vol. 37(5). P. 517-526.

68. Wu J.C., Huang Y.H., Chau G.Y., Su C.W., Lai C.R., Lee P.C., Lui W.Y. Risk factors for early and late

recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma // *Journal of hepatology*. 2009. Vol. 51(5). P. 890-897.

69. Yan L., Zhang H., Ma H., Liu D., Li W., Kang Y., Wang H. Deep sequencing of hepatitis B virus basal core promoter and precore mutants in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients // *Scientific reports*. 2015. Vol. 5. P. 1-9.

70. Yang H.I., Yeh S.H., Chen P.J., Iloeje U.H., Jen C.L., Su J., Liaw Y.F. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma // *Journal of the National Cancer Institute*. 2008. Vol. 100(16). P. 1134-1143.

71. Yin J., Zhang H., Li C., Gao C., He Y., Zhai Y., Cheng S. Role of hepatitis B virus genotype mixture, subgenotypes C2 and B2 on hepatocellular carcinoma: compared with chronic hepatitis B and asymptomatic carrier state in the same area // *Carcinogenesis*. 2008. Vol. 29(9). P. 1685-1691.

72. Yuen M. F., Sablon E., Yuan H.J., Wong D. K.H., Hui C.K., Wong B.C. Y., Lai C.L. Significance of hepatitis B genotype in acute exacerbation, HBeAg seroconversion, cirrhosis-related complications, and hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. 2004. Vol. 37(3). P. 562-567.

#### References:

1. Azimova S.M., Dustov A. Osobennosti klinicheskogo techeniya khronicheskogo virusnogo gepatita v Tadzhikestane [Features of the clinical course of chronic viral hepatitis in Tajikistan]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine]. 2012. No 8. pp.414-419. [in Russian].

2. Gerasimova V.V., Levakova I.A., Bichurina M.A., Maksimova N.R. Molekulyarno-epidemiologicheskie osobennosti virusnogo gepatita B [Molecular epidemiological features of viral hepatitis B]. *Infektsiya i immunitet* [Infection and immunity]. 2015. No 4. pp.297-302. [in Russian].

3. Dujsenova A.K., Kurmanova G.M., Zhushupova R.T., Bajhozhaeva R.ZH., Balgazin B.N. Profilaktika neblagopriyatnykh iskhodov virusnykh gepatitov [Prevention of adverse outcomes of viral hepatitis]. *Vestnik Kazhskogo Nacional'nogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of the Kazakh National Medical University]. 2013. No 4. pp. 276-281. [in Russian].

4. Dustov A. Osobennosti klinicheskogo techeniya khronicheskogo virusnogo gepatita B v zavisimosti ot ego genotipov [Features of the clinical course of chronic viral hepatitis B, depending on its genotypes]. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga* [Gastroenterology of St. Petersburg]. 2011. No 2-3. pp. 414-419. [in Russian].

5. Elpaeva Ye.A., Poretskova Ye.A., Pisareva M.A., Kovelonov A.Yu., Alikyan I.S., Golbraikh R.B., Grudin M.P., Esaulenco Ye.V. Genotipicheskaya kharakteristika virusa gepatita B u khronicheskikh infitsirovannykh bolnykh [Genotypic characteristic of hepatitis B virus at chronically infected patients]. *Dal'nevostochnyi zhurnal infektsionnoy patologii* [Far East Journal of Infectious Pathology]. 2009. No 15. pp. 55- 58. [in Russian].

6. Elpaeva E.A., Pisareva M.M., Nikitina O.E., Kizhlo S.N., Grudin M.P., Dudanova O.P. Rol' mutantnykh form virusa gepatita V v progressiruyushchem techenii khronicheskogo gepatita B [The role of mutant forms of hepatitis B virus in the progressive course of chronic hepatitis B]. *Uchenye zapiski Petrozavodskogo*

gosudarstvennogo universiteta [Scientific notes of Petrozavodsk State University]. 2014. No 6. pp. 41-46. [in Russian].

7. Kurmanova G.M., Masimova E.A., Muhtarova Z.R., Alparova A.T., Moldahanova M.D., Turenizyazova N.A. Serologicheskaya diagnostika virusnykh gepatitov B, C i D [Serological diagnosis of viral hepatitis B, C and D]. *Meditsina* [Medicine]. 2013. No 6. pp.18-27. [in Russian].

8. Kochneva G.V., Manujlov V.A., Netesova I.G., Chub E.V., Bayandin R.B., Sivolobova G.F., Grazhdanceva A.A., Netesov S.V. Genotipy i subtipy izolyatov virusa gepatita B na territorii Sibiri [Genotypes and subtypes of hepatitis B virus isolates in Siberia]. *Problemy osobo opasnykh infektsii* [Particularly dangerous infections]. 2011. No 3 (109). pp. 31-35. [in Russian].

9. Manujlov V.A., Osipova L.P., Netesova I.G., Chub E.V., Bezuglova L.V., Netyosov S.V. Rasprostranennost' razlichnykh genotipov i subtipov HBs-antigena virusa gepatita V v gruppakh koren'nogo naseleniya Sibiri [The prevalence of various genotypes and subtypes of hepatitis B virus HBs-antigen in Siberian indigenous groups] *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya* [Molecular Genetics, Microbiology and Virology]. 2015. No 1. pp. 28-35. [in Russian].

10. Nersesov A.V. Obzor issledovaniy 2015-2017 godov po kliniko-epidemiologicheskoi kharakteristike bolezni pecheni v Kazakhstane [Review of 2015-2017 studies on the clinical and epidemiological characteristics of liver diseases in Kazakhstan]. *Meditsina* [Medicine]. 2017. No 9 (183). pp. 4-8. [in Russian].

11. Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Burkitbaev Zh.K., Savchuk T.N., Totolyan A.A. Geneticheskie varianty virusa gepatita B u pervichnykh donorov v g. Astana, Kazakhstan [Genetic variants of hepatitis B virus in primary donors in Astana, Kazakhstan]. *Infektsiya i immunitet* [Infection and immunity]. 2016. No 4. pp. 359-366. [in Russian].

12. Slepčova S.S., Semenov S.I., Borisova N.V., Petrova P.G., Gogolev N.M., Kylbanova E.S. Osnovnye factory riska progressirovaniya khronicheskikh virusnykh gepatitov v Yakutii [The main risk factors for the progression of chronic viral hepatitis in Yakutia]. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova* [Bulletin of the Northeast Federal University. M.K. Ammosova]. 2017. No 4 (9). pp. 89-95. [in Russian].

13. Bae S.K., Yatsuhashi H., Hashimoto S., Motoyoshi Y., Ozawa E., Nagaoka S., Ito M.. Prediction of early HBeAg seroconversion by decreased titers of HBeAg in the serum combined with increased grades of lobular inflammation in the liver. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2012. 18(12). pp. 698-705.

14. Bekku D., Arai M., Imazeki F., Yonemitsu Y., Kanda T., Fujiwara K., Yokosuka O. Long-term follow-up of patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011. 26(1). pp. 122-128.

15. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011. 53. (3).pp. 1020-1022.

16. Chan H.L., Hui A.Y., Wong M.L., Tse A.M., Hung L.C., Wong V.W., Sung J.J. Genotype C hepatitis B virus

infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2004. 53(10). pp. 1494-1498.

17. Chen C.H., Hung C.H., Lee C.M., Hu T.H., Wang J.H., Wang J.C., Changchien C.S. Pre-S deletion and complex mutations of hepatitis B virus related to advanced liver disease in HBeAg-negative patients. *Gastroenterology*. 2007. 133(5). pp. 1466-1474.

18. Chevaliez S., Rodriguez C., Pawlotsky J.M. New virologic tools for management of chronic hepatitis B and C. *Gastroenterology*. 2012. 142. (6).pp. 1303-1313.

19. Chien-Jen Chen; Hwai-I Yang. Natural History of Chronic Hepatitis B. *J Gastroenterology Hepatol*. 2011. 26 (4). pp. 628-638

20. Chu C.J., Keeffe E.B., Han S.H., Perrillo R.P., Min A.D., Soldevila-Pico C., Lok A.S. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. *Gastroenterology*. 2004. 125(2). pp. 444-451.

21. Depamede S.N., Wahyono A., Nagashima S., Takahashi M., Okamoto H. Analysis of the full-length genomes of novel hepatitis B virus subgenotypes C11 and C12 in Papua, Indonesia. *Journal of medical virology*. 2011. 83(1). pp.54-64.

22. Emekdaş G., Tezcan S., Aslan G., Serin M.S., Sezgin O., Ucbilek E., Döğen A. Determination of hepatitis B virus genotypes in chronic hepatitis B patients in Mersin province, Turkey. *Mikrobiyoloji bülteni*. 2012. 46(3). pp. 432-445.

23. Ezzikouri S., Pineau P., Benjelloun S. Hepatitis B virus in the Maghreb region: from epidemiology to prospective research. *Liver International*. 2013. 6. pp. 811-819.

24. Fang Z.L., Sabin C.A., Dong B.Q., Wei S.C., Chen Q.Y., Fang K.X., Harrison T.J. The association of HBV core promoter double mutations (A1762T and G1764A) with viral load differs between HBeAg positive and anti-HBe positive individuals: a longitudinal analysis. *Journal of hepatology*. 2009. 50(2). pp.273-280.

25. Fang Z.L., Sabin C.A., Dong B.Q., Wei S.C., Chen Q.Y., Fang K.X., Harrison T.J. Hepatitis B virus pre-S deletion mutations are a risk factor for hepatocellular carcinoma: a matched nested case-control study. *The Journal of general virology*. 2008. 89 (11). pp. 2882-2890.

26. Fattovich G., Bortolotti F., Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of hepatology*. 2008. 48. (2). pp. 335-352.

27. Fattovich G., Rugge M., Brollo L., Pontisso P., Noventa F., Guido M., Realdi P. G. Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology*. 1986. 6(2). pp.167-171.

28. Ferraro D., Urone N., Pizzillo P., Gussio M., Magliocco S., Cacopardo B., Di Stefano R. Phylogenetic analysis of isolates from new cases of HBV infection in Southern Italy. *Infection, Genetics and Evolution*. 2012. 12(8). pp. 1591-1596.

29. Forbi J. C., Ben-Ayed Y., Xia G. L., Vaughan G., Drobeniuc J., Switzer W. M., Khudyakov Y. E. Disparate distribution of hepatitis B virus genotypes in four sub-Saharan African countries. *Journal of Clinical Virology*. 2013. 58(1). pp. 59-66.

30. Grebely J., Dore G.J. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Liver diseases*. 2011. 31. Vol. 04. pp. 331-339.
31. Hadziyannis S.J. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African countries. *Journal of Hepatology*. 2011. 55. (1). pp. 183-191.
32. Hsieh Y.H., Su I.J., Wang H.C., Chang W.W., Lei H.Y., Lai M.D., Huang W. Pre-S mutant surface antigens in chronic hepatitis B virus infection induce oxidative stress and DNA damage. *Carcinogenesis*. 2004. 25(10). pp. 2023-2032.
33. Huy T.T., Ngoc T.T., Abe K.T. New complex recombinant genotype of hepatitis B virus identified in Vietnam. *Journal of virology*. 2008. 82. (11). pp. 5657-5663.
34. Kao J.H. Molecular epidemiology of hepatitis B virus. *The Korean journal of internal medicine*. 2011. 26. (3). pp. 255.
35. Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology*. 2014. 57(3-4). pp. 141-150.
36. Kurbanov F., Tanaka Y., Mizokami M. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus. *Hepatology Research*. 2010. 40. (1). pp. 14-30.
37. Lin C.L., Kao J.H. Hepatitis B virus genotypes and variants. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015. 5. (5). pp. 1-20.
38. Lin C.L., Kao J.H. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: recent advances. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011. 26. pp. 123-130.
39. Lin C.L., Liu C.H., Chen W., Huang W.L., Chen P.J., Lai M.Y., Kao J.H. Association of pre-S deletion mutant of hepatitis B virus with risk of hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007. 22(7). pp.1098-1103.
40. Lindh M., Horal P., Dhillon A. P., Norkrans G. Hepatitis B virus DNA levels, precore mutations, genotypes and histological activity in chronic hepatitis B. *Journal of viral hepatitis*. 2004. 7(4). pp. 258-267.
41. Liu C.J., Jeng Y.M., Chen C.L., Cheng H.R., Chen P.J., Chen T.C., Kao J.H. Hepatitis B virus basal core promoter mutation and DNA load correlate with expression of hepatitis B core antigen in patients with chronic hepatitis B. *The Journal of infectious diseases*. 2009. 199(5). pp. 742-749.
42. Liu J., Lee M.H., Batrla-Utermann R., Jen C.L., Iloeje U.H., Lu S.N., Chen, C.J. A predictive scoring system for the seroclearance of HBsAg in HBeAg-seronegative chronic hepatitis B patients with genotype B or C infection. *Journal of hepatology*. 2013. 58(5). pp. 853-860.
43. Liu J., Yang H.I., Lee M.H., Lu S.N., Jen C.L., Batrla-Utermann R., Chen C.J. Spontaneous seroclearance of hepatitis B seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2014. 63(10). pp. 1648-1657.
44. Livingston S.E., Simonetti J.P., Bulkow L.R., Homan C.E., Snowball M.M., Cagle H.H., McMahon B.J. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. *Gastroenterology*. 2007. 133(5). pp.1452-1457.
45. Loomba R., Rivera M.M., McBurney R., Park Y., Haynes-Williams V., Rehmann B., Heller T. The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011.33(5). pp. 559-565.
46. Lunaček N.K., Poljak M., Matičič M. Distribution of hepatitis B virus genotypes in Europe and clinical implications: a review. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonicaet Adriatica*. 2018. 27(3).pp. 141-146.
47. Ma M., He M., Liao L., Guo Y., Yu D., Xiong Z., Liao P. Molecular epidemiology and population dynamics of hepatitis B virus in Dianjiang County, Chongqing, China. *Archives of virology*. 159(1). pp. 117-124.
48. McMahon B.J. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatology international*. 2009. 3. (2).pp. 334-342.
49. Olinger C. M., Venard V., Njyou M., Oyefolu A.O. B., Maïga I., Kemp A.J., Muller C.P. Phylogenetic analysis of the precore/core gene of hepatitis B virus genotypes E and A in West Africa: new subtypes, mixed infections and recombinations. *Journal of general virology*. 2006. 87(5).pp. 1163-1173.
50. Orito E., Mizokami M., Sakugawa H., Michitaka K., Ishikawa K., Ichida T. Japan HBV Genotype Research Group. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. *Hepatology*.2004. 33(1).pp. 218-223.
51. Ozaras R., Balkan I.I., Yemisen M., Tabak F. Epidemiology of HBV sub-genotypes D. *Clinical researches hepatology gastroenterology*.2015. 39. pp. 28–37.
52. Panduro A., Maldonado-Gonzalez M., Fierro N.A., Roman S. Distribution of HBV genotypes F and H in Mexico and Central America. *Antiviral therapy*.2013. 18(3).pp. 475-84.
53. Phung T.B., Alestig E., Nguyen T.L., Hannoun C., Lindh M. Genotype X/C recombinant (putative genotype I) of hepatitis B virus is rare in Hanoi, Vietnam—genotypes B4 and C1 predominate. *Journal of medical virology*. 2010.82(8). pp. 1327-1333.
54. Realdi G., Alberti A., Rugge M., Bortolotti F., Rigoli A. M., Tremolada F., Ruol A. Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1980.79(2). pp. 195-199.
55. Roman S., Panduro A. HBV endemicity in Mexico is associated with HBV genotypes H and G. *World journal of gastroenterology*. 2013.19 (33). pp. 5446-5453.
56. Roman S., Panduro A., Aguilar-Gutierrez Y., Maldonado M., Vazquez-VanDyck M., Martinez-Lopez E., Hernandez-Nazara Z. A low steady HBsAg seroprevalence is associated with a low incidence of HBV-related liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Mexico: a systematic review. *Hepatology international*. 2009.3(2). pp. 343-355.
57. Sánchez-Tapias J.M., Costa J., Mas A., Bruguera M., Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology*. 2004.123(6). pp. 1848-1856.
58. Sharma S., Sharma B., Singla B., Chawla Y.K., Chakraborti A., Saini N., Dhiman R.K. Clinical significance of genotypes and precore/basal core promoter mutations in HBV related chronic liver disease patients in North India. *Digestive diseases and sciences*. 2010.55(3). pp. 794-802.

59. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World journal of gastroenterology*. 2014. 20 (18). pp. 5427-5434.
60. Tatematsu K., Tanaka Y., Kurbanov F., Sugauchi F., Mano S., Maeshiro T., Mizokami M. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *Journal of virology*. 2009.83(20). P. 10538-10547.
61. Thakur V., Guptan R. C., Kazim S.N., Malhotra V., Sarin S.K. Profile, spectrum and significance of HBV genotypes in chronic liver disease patients in the Indian subcontinent. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2004.17(2). pp. 165-170.
62. Tong S., Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *Journal of hepatology*. 2016.64 (1). pp. 4-16.
63. Uchida Y., Kouyama J.I., Naiki K., Sugawara K., Inao M., Nakayama N., Mochida S. Novel hepatitis B virus strain developing due to recombination between genotypes H and B strains isolated from a Japanese patient. *Hepatology Research*. 2014. 44(11). pp. 1130-1141.
64. Vutien P., Trinh H.N., Nguyen K., Garcia R.T., Nguyen H.A., Levitt B.S., Garcia G. Precore and basal core promoter mutations in Asian American patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013.37(4). pp. 464-472.
65. Walter S.R., Thein H.H., Gidding H.F., Amin J., Law M.G., George J., Dore G.J. Risk factors for hepatocellular carcinoma in a cohort infected with hepatitis B or C. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011. 26 (12). pp. 1757-1764.
66. Wang Y., Lau S.H., Sham J.S.T., Wu M.C., Wang T., Guan X.Y. Characterization of HBV integrants in 14 hepatocellular carcinomas: association of truncated X gene and hepatocellular carcinogenesis. *Oncogene*. 2004.23(1). pp. 142-148.
67. Wong G.H., Chan H.Y., Yiu K.L., Lai J.Y., Chan V.K., Cheung K.C., Wong V.S. Meta-analysis: the association of hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013.37(5). pp. 517-526.
68. Wu J.C., Huang Y.H., Chau G.Y., Su C.W., Lai C.R., Lee P.C., Lui W.Y. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2009.51(5). pp. 890-897.
69. Yan L., Zhang H., Ma H., Liu D., Li W., Kang Y., Wang H. Deep sequencing of hepatitis B virus basal core promoter and precore mutants in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *Scientific reports*. 2015. 5. pp. 1-9.
70. Yang H.I., Yeh S.H., Chen P.J., Iloeje U.H., Jen C.L., Su J., Liaw Y. F. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008.100(16). pp. 1134-1143.
71. Yin J., Zhang H., Li C., Gao C., He Y., Zhai Y., Cheng S. Role of hepatitis B virus genotype mixture, subgenotypes C2 and B2 on hepatocellular carcinoma: compared with chronic hepatitis B and asymptomatic carrier state in the same area. *Carcinogenesis*. 2008. 29(9). pp. 1685-1691.
72. Yuen M.F., Sablon E., Yuan H.J., Wong D.K.H., Hui C.K., Wong B.C.Y., Lai C.L. Significance of hepatitis B genotype in acute exacerbation, HBeAg seroconversion, cirrhosis-related complications, and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2004. 37(3). pp. 562-567.

**Контактная информация:**

Кумарбекова Айнур Кумарбековна – ассистент кафедры детских инфекционных болезней, докторант 2-го года обучения по специальности «Медицина» НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Ибраева 129, кв.24.

**Email:** inkara@bk.ru

**Телефон:** 87772638381

Received: 13 July 2019 // Accepted: 08 September 2019 / Published online: 30 December 2019

UDC 618.146-006.6+615.849

## **MODERN APPROACHES OF CERVICAL CANCER RADIATION TREATMENT. LITERATURE REVIEW.**

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

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

**Marat N. Sandybayev**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1814-6628>

**Nailya A. Kabildina**<sup>3</sup>,

**Kuantkan T. Zhabagin**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4304-5132>

**Laura A. Pak**<sup>1</sup>,

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

**Yevgenia O. Kossymbayeva**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>

**Gaukhar S. Kamzina**<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> "Center of Nuclear Medicine and Oncology of Semey" Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> NCJSC "Karaganda Medical University", Karaganda, Republic of Kazakhstan.

### **Abstract**

**Introduction:** Cervical cancer is one of the most common oncological diseases in the world, as well as one of the causes of death in the female population worldwide. The study and development of new areas of modern oncogynecology in locally advanced stages of cervical cancer is one of the ways to solve this urgent problem.

**Objective:** To present to the reader detailed overview of the epidemiological situation of cervical cancer, the evolution of radiation therapy from the beginning to the development of modern approaches to radiation treatment of cervical cancer, such as prophylactic irradiation of paraaortic lymph nodes.

**Materials:** The authors conducted a literature search of current approaches to radiation therapy for cervical cancer using the appropriate keywords in the search engine PubMed and Google Scholar, in the Scopus database, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, Global Health, CyberLeninka and to others.

**Conclusions:** Cervical cancer is a disease that has not lost its significance and has consistently high morbidity and mortality rates among all oncological diseases. Despite the successes achieved in the field of treatment, a number of promising areas remain that have not been fully studied in clinical trials. One of these areas is the prophylactic irradiation of paraaortic lymph nodes to improve patient outcomes, along with a reduction of the toxic effects associated with it, both in the short and long term.

**Key words:** *review, cervical cancer, radiation therapy, preventive radiation.*

### **Резюме**

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.**

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

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

**Марат Н. Сандыбаев**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1814-6628>

**Найля А. Кабилдина**<sup>3</sup>,

**Куанткан Т. Жабагин**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4304-5132>

**Лаура А. Пак**<sup>1</sup>,

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

**Евгения О. Косымбаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>

**Гаухар С. Камзина**<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> «Центр Ядерной Медицины и Онкологии»,  
г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> НАО «Медицинский Университет Караганды»,  
г. Караганда, Республика Казахстан.

**Введение:** Рак шейки матки одно из самых распространенных онкологических заболеваний в мире, а также одна из причин смертности в женской популяции во всем мире. Изучение и разработка новых направлений современной онкогинекологии при местно-распространенных стадиях рака шейки матки является одним из путей решения данной актуальной проблемы.

**Цель:** Представить читателю подробный обзор эпидемиологической ситуации по раку шейки матки, эволюцию лучевой терапии от начала и до разработки современных подходов к лучевому лечению рака шейки матки, таких как профилактическое облучение парааортальных лимфатических узлов.

**Материалы:** Авторами был проведен поиск литературы о современных подходах к лучевому лечению рака шейки матки с использованием соответствующих ключевых слов, в поисковых системах PubMed и Google Scholar, в базах данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, Global Health, CyberLeninka и другим.

**Выводы:** Рак шейки матки является заболеванием, не утратившим своей значимости и имеющим стабильно высокие показатели заболеваемости и смертности среди всех онкологических заболеваний. Несмотря на успехи, достигнутые в сфере его лечения, остается ряд перспективных направлений, не до конца изученных в ходе клинических исследований. Одним из таких направлений является профилактическое облучение парааортальных лимфатических узлов для улучшения результатов лечения пациентов, наряду с уменьшением связанных с ним токсических эффектов, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективах.

**Ключевые слова:** обзор, рак шейки матки, лучевая терапия, профилактическая лучевая терапия.

Түйіндеме

## **ЖАТЫР МОЙЫНЫ ОБЫРЫНЫҢ СӘУЛЕЛІК ЕМІНІҢ ЗАМАНАУИ ТӘСІЛДЕРІ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.**

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

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

**Марат Н. Сандыбаев**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1814-6628>

**Найля А. Кабилдина**<sup>3</sup>,

**Куанткан Т. Жабагин**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4304-5132>

**Лаура А. Пак**<sup>1</sup>,

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

**Евгения О. Косымбаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>

**Гаухар С. Камзина**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>КеАҚ «Семей Медициналық Университеті»,

Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>«Ядролық Медицина және Онкология Орталығы»,

Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>КеАҚ «Қарағанды Медициналық Университеті»,

Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** жатыр мойыны обыры әлемдегі ең кең таралған онкологиялық аурулардың бірі, сондай-ақ бүкіл әлемдегі әйелдер популяциясындағы өлім себептерінің бірі. Жатыр мойыны обырының жергілікті-таралған сатыларында қазіргі заманғы онкогинекологияның жаңа бағыттарын зерттеу және әзірлеу осы өзекті проблеманы шешудің бір жолы болып табылады.

**Мақсаты:** оқырмандарға жатырдың мойыны обырының эпидемиологиялық жағдайына егжей-тегжейлі шолу жасау, парааортальды лимфа түйіндерінің алдын алу сәулеленуі сияқты жатыр мойыны обырын сәулемен емдеу үшін заманауи тәсілдерді әзірлеу және басынан бастап сәулелік емнің эволюциясы.

**Материалдар:** авторлар тиісті негізгі сөздерді пайдалана отырып, жатыр мойыны обырын сәулелік емдеуге қазіргі заманғы тәсілдер туралы әдебиеттерді, PubMed және Google Scholar іздеу жүйелерінде, Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, Global Health, CyberLeninka және т.б. деректер базасында іздестіруді жүргізді.

**Қорытынды:** жатыр мойыны обыры өзінің маңыздылығын жоғалтпаған және барлық онкологиялық аурулар арасында аурушаңдық пен өлім-жітімнің тұрақты жоғары көрсеткіштері бар ауру болып табылады. Оны емдеу саласында қол жеткізілген жетістіктерге қарамастан, клиникалық зерттеулер барысында зерделенгендердің соңына дейін бірқатар болашақтағы бағыттар қалып отыр. Осындай бағыттардың бірі пациенттерді емдеу нәтижелерін жақсарту үшін парааортальды лимфа түйіндерінің алдын алу сәулеленуі болып табылады, қысқа мерзімді және ұзақ мерзімді болашақта онымен байланысты токсикалық әсерлерді азайтумен қатар.

**Түйінді сөздер:** шолу, жатыр мойыны обыры, сәулелік ем, профилактикалық сәулелік ем.



**Библиографическая ссылка:**

Жабагина А.С., Адылханов Т.А., Сандыбаев М.Н., Кабилдина Н.А., Жабагин К.Т., Пак Л.А., Андреева О.Б., Косымбаева Е.О., Камзина Г.С. Современные подходы к лучевой терапии рака шейки матки. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2019. 6 (Т.21). С. 24-29.

Zhabagina A.S., Adylkhanov T.A., Sandybayev M.N., Kabildina N.A., Zhabagin K.T., Pak L.A., Andreeva O.B., Kossymbayeva Ye.O., Kamzina G.S. Modern approaches of cervical cancer radiation treatment. Literature review // *Nauka i Zdravookhraneniye* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 6, pp. 24-29.

Жабагина А.С., Адылханов Т.А., Сандыбаев М.Н., Кабилдина Н.А., Жабагин К.Т., Пак Л.А., Андреева О.Б., Косымбаева Е.О., Камзина Г.С. Жатыр мойыны обырының сәулелік емінің заманауи тәсілдері. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 6 (Т.21). Б. 24-29.

**Introduction**

Cervical cancer is the fourth most common female oncological disease worldwide, accounting for 7.9% of all cancer cases. Accordingly, the first three places in the overall structure of cancer among women are breast cancer (25% of all cases), colorectal cancer (9.2% of all cases) and lung cancer (8.7% of all cases) [30]. It should be noted that these types of cancer localization are also the main causes of death: breast cancer accounts for 14.7% of all deaths, followed by lung cancer (13.8%), colorectal cancer (9.0%) and cancer cervix (7.5%) [6].

According to the IARC - International Agency for Research on Cancer, 528,000 new cases of cervical cancer and 266,000 deaths are reported annually in the world. This disease is most common among women from low- and middle-income countries per capita (about 70% of all cases), while India alone accounts for more than 1/5 of all new cases of the disease [10]. The incidence of cervical cancer is significant in different countries of the world: in 39 of 184 countries, this disease is the main localization of cancer among the female population, and in 45 countries cervical cancer takes a leading place in the structure of female mortality from cancer. These countries include sub-Saharan Africa (Mali, Guinea, Sierra Leone, Liberia, Ghana, Tanzania, Malawi, Mozambique, Zambia, Zimbabwe, Swaziland, Madagascar), countries of Southeast Asia (India, Myanmar, Laos, Thailand, Cambodia and Vietnam), as well as a number of countries in Central and South America [17]. At the same time, the lowest incidence and mortality rates for cervical cancer are found in Western Europe (Great Britain, France, Spain, Germany and Portugal), North America (Canada and the USA), Australia and New Zealand, as well as in the eastern Mediterranean countries (Greece and Italy) [2].

As for the Republic of Kazakhstan, back in 2008 the ratio of mortality to incidence of cervical cancer was 0.55, which corresponded to the level of the countries of the Central Asian region [11]. However, it should be noted that, starting from 2011, a number of activities are being systematically implemented in the country under the State program "Salamatty Kazakstan" and, subsequently, the "Densaulyk" program, which could not but affect the improvement of early diagnosis and timely treatment, and inevitably led to decrease in this indicator. According to Kaydarova D.R. et al., the ratio of mortality to morbidity in 2013 was 37.3, in 2014 - 39.2, in 2015 - 35.8, and in 2016 - already 37.2 [1].

According to 2012 data, a total of 9965 women were registered with cervical cancer, 1625 new cases were

registered, and 650 people died. A rather high proportion of the 3-4 stages of the disease was noted, which was 30%, according to the age composition, the majority of cases were in the cohort of 30-58 years old, and the annual mortality was 21.0% [12].

**The purpose** of the article is to conduct a detailed review of radiation therapy publications of the cervical cancer treatment, which includes the epidemiological situation of cervical cancer, the evolution of radiation therapy from the beginning to the development of such modern approaches to radiation treatment as prophylactic irradiation of paraaortic lymph nodes, which in general will make it possible to assess the role of the development of innovative directions in radiation therapy of the onco gynecological profile.

**Search strategy:** The search was conducted using the relevant keywords in the search engines PubMed and Google Scholar, in the databases Scopus, Web of Science, MedLine, the Cochrane Library, Global Health, CyberLeninka and others. The following keywords were used to conduct the search: cervical cancer, chemoradiotherapy irradiation of paraaortic lymph nodes, extended irradiation field. All sources used were selected in accordance with the basic context of the study. The preference was given to publications in international peer-reviewed scientific publications.

**Inclusion criteria** did not strictly set the criteria for inclusion of materials in the literature review, except for the use of materials in context and in expert analysis of the researcher.

**The exclusion criteria** were articles of low methodological quality that did not clearly describe the functions of the instrument and did not reflect its main significance.

**Results of research.****The development of radiation therapy as a method for the combined treatment of cervical cancer.**

The history of gynecological brachytherapy can be traced back to the discovery of the radioactivity phenomenon by Henri Becquerel in 1896, which contributed to the discovery of radium by Marie and Pierre Curie in 1898. For a long period of time, radium therapy has been the main form of brachytherapy, with the exception of the use of radon (a short-lived gaseous daughter product of half-life of radium). The first article on radium therapy in gynecological practice was published by Robert Abbe in

1905. In general, Abbe was the first to report the successful cure of cervical cancer with radium, which happened back in 1905 [29]. However, the first report on the use of interstitial brachytherapy appeared in the medical literature only in 1914.

The use of interstitial brachytherapy in gynecological practice has been quite limited for a long time, although Cade described in 1929 two approaches associated with intravaginal and intraperitoneal irradiation, an early form of intraoperative brachytherapy [3]. More than half a century after the first use of radium in gynecology, Ulrich Henschke first described a hand-held device for brachytherapy in the treatment of gynecological tumors in his 1964 work, followed by a 1966 publication on a remotely controlled brachytherapy device [9].

Thus, the basis of modern radiation therapy was described in literary sources before the end of the first decade of the twentieth century. Early experience with radiation therapy was associated with low (by current standards) effectiveness and a high frequency of toxic effects. Scientists still had to generalize experience and standard treatment regimens in order to develop technology (equipment design), improve initially non-existent radiation protection and set up production of radionuclides to replace radium, which could ultimately be used as miniature radioactive sources. In modern conditions, radiation therapy for cervical cancer is divided into external radiation therapy, brachytherapy and chemoradiotherapy. New developments are mainly aimed at increasing the level of tumor control and / or reducing treatment resistance. Innovative techniques such as modulated intensity radiation therapy (LTMI) have been introduced, which has reduced the toxic effects of the gastrointestinal tract and helps to selectively increase the dose of radiation therapy, while brachytherapy with visual control allows better radiation doses to be adapted to the size of the tumor [8].

Thus, the currently recommended approach to radiation therapy for cervical cancer consists of 3 elements: (1) external radiation therapy for the primary pelvic tumor and (if available) paraaortic lymph nodes (PALN) in a total dose of 45-50 Gy, (2) intracavitary brachytherapy and (3) chemoradiotherapy with cisplatin and weekly doses of 40 mg / m<sup>2</sup> [25]. This standard of treatment has been adapted based on a series of randomized controlled trials (RCTs), the first results of which were presented in 1999.

### **Cervical Cancer Treatment**

In accordance with modern concepts, the treatment of cervical cancer depends on its stage [5]. In addition to the stage, the choice of the treatment method depends on a number of other factors, such as the patient's age, the histological type of the tumor and the degree of its differentiation, the patient's desire to maintain fertility and overall health.

In general, patient survival and local disease control are better with unilateral, rather than bilateral, lesions of the parametrium. Studies of treatment outcomes in patients with IIIA and IIIB stages of cervical cancer show that survival depends on the prevalence of the disease, with unilateral involvement of the pelvic wall predicting a better result than bilateral, which, in turn, has a better prognosis than involvement of the lower third of the vagina [14]. These

studies also show progressive improvement in treatment outcomes and survival in parallel with a gradual increase in paracentral dose (point A) and the use of intracavitary radiation. The highest level of disease control can be achieved with doses at point A of more than 85 Gy [15].

Radiation therapy with concomitant chemotherapy are standard treatment options for cervical cancer in stage IIB, III and IVA of the disease. Moreover, the use of intracavitary radiation therapy and external radiation therapy to the pelvic region in combination with cisplatin chemotherapy or a combination of cisplatin / 5-fluorouracil (5-FU) are typical approaches to the treatment of this category of patients [4,13,18, 20-23, 27, 28]. Five randomized trials of phase III showed benefits in terms of improving the overall survival of patients with cisplatin-based chemotherapy concomitantly with radiation therapy [13,18,22,23,27,28], but one study that studied the same regimen, could not demonstrate any benefit [19]. In an attempt to improve the standard chemotherapy regimen, randomized study of the phase III was conducted that compared the simultaneous administration of gemcitabine with cisplatin and radiation therapy followed by adjuvant therapy with gemcitabine and cisplatin (the main group) with cisplatin combined with radiation therapy (the standard chemotherapy regimen) patients with stages IIB and IVA of cervical cancer. The primary endpoint of the study was survival without disease progression after 3 years of treatment. The study showed improved survival without disease progression after 3 years (main group 74.4%; 95% CI 68% -79.8% versus 65.0%; 95% CI 58.5% -70.7% in the control group). However, patients in the main group showed an increased risk of developing hematological and non-hematological toxic reactions of severity 3 and 4, as well as two cases of death, which may have been associated with the treatment.

Patients with mild para-aortic and pelvic lymph nodes lesions may undergo radiation therapy. Treatment with extended field radiation therapy in patients with unresected PALN leads to long-term disease control, provided that the lymph node is slightly affected. In the available literature, we were able to find only one study that showed an increase in the survival of patients who received preventive exposure to PALN. As a rule, toxic reactions during para-aortic irradiation are more pronounced than when irradiating only the pelvic lymph nodes, but, mainly, they are limited to patients who underwent previous surgery on the abdominal cavity [7].

### **Prophylactic irradiation of paraaortic lymph nodes in the treatment of cervical cancer**

Since the presence of metastases in regional lymph nodes is one of the most important prognostic factors for cervical cancer, prophylactic exposure to PALN is increasingly being used in modern oncology practice. For this purpose, wide field irradiation is most often used, which currently is the main approach [26].

One of the first studies in this area was an RCT performed by Rotman M et al., Which summarized a 10-year follow-up of patients with IB, IIA, and IIB stages of carcinoma according to the FIGO classification in terms of the effect of preventive exposure to PALN on tumor response and patient survival. This study included 367 women with primary cervical cancer and tumor size more

than 4 cm, which were randomized into two groups for standard irradiation of only the pelvic region, or for irradiation of the small pelvis and PALN. The overall 10-year survival rate was 44% for patients who received irradiation of only the small pelvis and 55% for patients who received irradiation of both the small pelvis and PALN ( $p = 0.02$ ). The cumulative mortality from cervical cancer was significantly higher in the group receiving only pelvic irradiation ( $p = 0.01$ ). Survival without relapse was the same in both groups, and survival after the first relapse was significantly higher in the group receiving PALN ( $p = 0.007$ ). However, this study also demonstrated a higher toxicity profile for preventive PALN exposure, which was 25% compared with the group that received only pelvic irradiation (8%). The cumulative incidence of toxic complications 4 and 5 degrees of severity after 10 years of treatment was 8% in the prophylactic irradiation PALN compared to only 4% in pelvic radiation group ( $p = 0.06$ ). Mortality from complications of radiation therapy was higher in the group receiving PALU irradiation, which was however statistically insignificant ( $p = 0.38$ ) [24].

Lee et al. Published a study evaluating 10 years of experience in preventive PALN irradiation using intensity-modulated radiation therapy in the treatment of locally advanced cervical cancer. The study included a total of 206 patients with cervical cancer of the IB2-IVA stages according to the FIGO classification. The average patient follow-up was 60 months (range 7–143 months). Five-year survival without relapse of the disease was 87.6% for the group receiving pelvic irradiation and 97.9% for the group receiving prophylactic PALN irradiation, which was statistically significant ( $p = 0.03$ ). At the same time, overall survival was 74.5% and 87.8% ( $p = 0.04$ ), respectively. In patients with III-IVA according to the FIGO classification or the presence of metastases in PALN, the 5-year survival rate without recurrence of the disease was 80.1% in the pelvic irradiation group and 96.4% in the PALN irradiation group ( $p = 0.02$ ), while overall survival was 58.1% and 83.5% ( $p = 0.012$ ), respectively. No toxic effects of severity  $\geq 4$  or treatment-related deaths were detected in this study. The manifestations of toxic effects of  $\geq 2$  degrees associated with the gastrointestinal tract and genitourinary system were insignificant in the group of patients who received prophylactic exposure to PALN ( $p = 0.09$  and  $p = 0.76$ , respectively). Grade 3 leukopenia developed in 38 (39.6%) patients in the PALN irradiation group and in 32 (29.2%) patients in the pelvic irradiation group ( $p = 0.14$ ). In the PALN irradiation group, there was a significant increase in the incidence of anemia of degree 3 severity ( $p = 0.049$ ). However, all cases of anemia were successfully controlled by conservative treatment. Thus, the authors come to the conclusion about the effectiveness of preventive exposure to PALN with an acceptable safety profile [16].

**Conclusions:** cervical cancer is a disease that has not lost its significance and has consistently high morbidity and mortality rates among all oncological diseases. Despite the successes achieved in the field of treatment, a number of promising areas remain that have not been fully studied in clinical trials. One of these areas is the prophylactic irradiation of paraaortic lymph nodes to improve patient

outcomes, along with a reduction of the toxic effects associated with it, both in the short and long term.

*Funding:* This work was carried out within the framework of the grant funding of scientific research of NCJSC "Semey Medical University", contract No. 26, 23.05.2018 y.

*Conflict of interest:* unclaimed

*Contributions by authors:*

Zhabagina A.S. - chief author, material processing.

Adylhanov T.A. - scientific management.

Sandybaev M.N. - scientific support

Kabildina N.A. - scientific support

Zhabagin K.T. - material processing, data analysis.

Andreeva O.B. - collection of material

Pak L.A. - processing of base of articles, carrying out sampling of publications, the methodological analysis.

Kossymbaeva E.O. - analysis publications peer-reviewed journals in accordance with the context.

Kamzina G.S. - translation and stylistic correction of the English language.

#### Reference:

1. Kaydarova D.R., Kairbaev M.R., Bolatbekova R.O. Epidemiology of cervical cancer in the Republic of Kazakhstan for 10 years (2007–2016) // *Oncology issues*. 2017. No. 4.P. 572-579.
2. Bray F., Jemal A., Grey N. et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study // *Lancet Oncol*. 2012. Vol.13.P. 790–801.
3. Cade S. Radium treatment of cancer // Churchill, London. 1929.
4. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials // *J. Clin. Oncol*. 2008. Vol. 26. P. 5802-5812.
5. Denny L. Cervical cancer: prevention and treatment // *Discov. Med*. 2012 Vol.14. P. 125-131.
6. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon: IARC. 2012. Available at <http://globocan.iarc.fr>
7. Fine B.A., Hempling R.E., Piver M.S. et al. Severe radiation morbidity in carcinoma of the cervix: impact of pretherapy surgical staging and previous surgery // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1995. Vol. 31. P. 717-723.
8. Gill B.S., Lin J.F., Krivak T.C., Sukumvanich P., Laskey R.A., Ross M.S., Lesnock J.L., Beriwal S. National Cancer Data Base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: the impact of new technological advancements // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2014. Vol. 90. P. 1083-1090.
9. Henschke U.K., Hilaris B.S., Mahan D.G. Intracavitary radiation therapy of uterine cancer by remote afterloading with cycling sources // *Am. J. Roentgenol*. 1966. Vol. 96. P. 45-51.
10. IARC. Biological agents // IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. Vol. 100B. 2012. P. 1–441. PMID:23189750.

11. Igissinov N., Nuralina I., Igissinova G., Kim S., Moore M., Igissinov S., Khassenova Z. Epidemiological aspects of morbidity and mortality from cervical cancer in Kazakhstan // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012. Vol. 13. P. 2345-2348.
12. Kausova G., Eleubaeva J., Shibanova A., Kusainova B. The problem of early detection of cervical cancer in the Republic of Kazakhstan // *Georgian Med. News.* 2013. Vol. 217. P. 11-15.
13. Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B. et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 1154-61.
14. Lanciano R.M., Martz K., Coia L.R. et al. Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991. Vol. 20. P. 95-100.
15. Lanciano R.M., Won M., Hanks G.E. A reappraisal of the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for cervical cancer. A study of patterns of care // *Cancer.* 1992. Vol. 69. P. 482-487.
16. Lee J., Lin J.B., Chang C.L., Jan Y.T., Sun F.J., Wu M.H., Chen Y.J. Prophylactic lower para-aortic irradiation using intensity-modulated radiotherapy mitigates the risk of para-aortic recurrence in locally advanced cervical cancer: A 10-year institutional experience // *Gynecol. Oncol.* 2017. Vol. 146. P. 20-26.
17. Mboumba Bouassa R.S., Prazuck T., Lethu T., Jenabian M.A., Meye J.F., Bélec L. Cervical cancer in sub-Saharan Africa: a preventable noncommunicable disease // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2017. Vol. 15. P. 613-627.
18. Morris M., Eifel P.J., Lu J. et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 1137-1143.
19. Patel F.D., Sharma S.C., Negi P.S. et al. Low dose rate vs. high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: a clinical trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994. Vol. 28. P. 335-341.
20. Pearcey R., Brundage M., Drouin P. et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 966-972.
21. Peters W.A. 3rd, Liu P.Y., Barrett R.J. 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. P. 1606-13.
22. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 1144-1153.
23. Rose P.G., Bundy B.N. Chemoradiation for locally advanced cervical cancer: does it help? // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 891-893.
24. Rotman M., Pajak T.F., Choi K., Clery M., Marcial V., Grigsby P.W. et al. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79-20 // *JAMA: the journal of the American Medical Association.* 1995. Vol. 274. P. 387-393.
25. Small W. Jr., Bacon M.A., Bajaj A., Chuang L.T., Fisher B.J., Harkenrider M.M., Jhingran A., Kitchener H.C., Mileskin L.R., Viswanathan A.N., Gaffney D.K. Cervical cancer: A global health crisis // *Cancer.* 2017. Vol. 123. P. 2404-2412.
26. Stryker J.A., Mortel R. Survival following extended field irradiation in carcinoma of cervix metastatic to para-aortic lymph nodes // *Gynecologic oncology.* 2000. Vol. 79. P. 399-405.
27. Thomas G.M. Improved treatment for cervical cancer-concurrent chemotherapy and radiotherapy // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 1198-1200.
28. Whitney C.W., Sause W., Bundy B.N. et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. P. 1339-1348.
29. Wickham D. Radiumtherapie. Instrumentarium. Technik. Behandlung von Krebsen, Keloiden, Naevi, Lupus, Pruritus, Neurodermitiden, Ekzemen, Verwendung in der Gynäkologie // *Buch. Xi.* 1910. 268 S.: 65s/w-Abbildungen, 51 Farbabbildungen, Bibliographien. Springer ISBN 978-3-642-50460-0
30. World Cancer Report. 2014. P. 17.

**Contact Information:**

**Zhabagina Almagul Serikkazievna** - NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan

**Mailing address:** Republic of Kazakhstan, 071400, Semey, Abaya st. 103.

**Phone:** +8 707 524 37 97

**E-mail:** a\_zhabagina@mail.ru

Received: 21 June 2019 // Accepted: 17 August 2019 / Published online: 30 December 2019

UDC 616-004.6:303.436.2

## THE ROLE OF MEAN PLATELET VOLUME AND NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO DETERMINING. EARLY MORTALITY IN STROKE PATIENTS

**Ertugrul Altinbilek<sup>1</sup>, Derya Ozturk<sup>1</sup>, Abdullah Algin<sup>2</sup>, Cilem Caltili<sup>1</sup>,  
Mustafa Calik<sup>3</sup>, Balkan Sahin<sup>1</sup>, Gulsum Kavalci<sup>4</sup>, Cemil Kavalci<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Şişli Etfal Training and Research Hospital, Emergency Department, İstanbul/Turkey;

<sup>2</sup> Umranniye Training and Research Hospital, Emergency Department, İstanbul/Turkey;

<sup>3</sup> Gazi Osmanpaşa Training and Research Hospital, Emergency Department, İstanbul/Turkey;

<sup>4</sup> Yenimahalle Training and Research Hospital, Anesthesia Department, Ankara/Turkey;

<sup>5</sup> Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Emergency Department, Ankara/Turkey.

### Abstract

**Background:** The objective of this retrospective study was to determine the place of MPV and NLR in the assessment of the mortality within the first three months in patients, who were diagnosed with an acute cerebrovascular disease (ACD).

**Methods:** The patients who were hospitalized in the neurology service from our emergency service between the dates 01.01.2014 and 31.12.2014 were assessed retrospectively. The patients, who were followed up for 3 months, were divided into two groups as survived (Group 1) and exitus (Group 2). Mann-Whitney U test was used for statistically analysis.  $p < 0.05$  was accepted as significantly.

**Results:** The median MPV value was found that 10.30 (1,1) fL in group1 and 10.20 (0,8) fL in group 2. The median NLR value was found that 2.40 (2,2) fL in group1 and 2.86 (1,7) fL in group 2. There was no statistically significant difference between two groups for MPV and NLR.

**Conclusion:** We conclude that MPV and NLR did not have a role in the determination of the early mortality in stroke patients.

**Key words:** stroke, early mortality, NLR, MPV.

### Резюме

## РОЛЬ СРЕДНЕГО ОБЪЕМА ТРОМБОЦИТОВ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СООТНОШЕНИЯ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛИМФОЦИТОВ РАННЯЯ СМЕРТНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ИНСУЛЬТОМ

**Ertugrul Altinbilek<sup>1</sup>, Derya Ozturk<sup>1</sup>, Abdullah Algin<sup>2</sup>, Cilem Caltili<sup>1</sup>,  
Mustafa Calik<sup>3</sup>, Balkan Sahin<sup>1</sup>, Gulsum Kavalci<sup>4</sup>, Cemil Kavalci<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Sisli Etfal Training and Research Hospital, отделение неотложной помощи, Стамбул / Турция;

<sup>2</sup> Umranniye учебно-исследовательская больница, отделение неотложной помощи,  
Стамбул / Турция;

<sup>3</sup> Gaziosmanpasa учебно-исследовательская больница, отделение неотложной помощи,  
Стамбул / Турция;

<sup>4</sup> Yenimahalle Тренинговый и научный госпиталь, отделение анестезии, Анкара / Турция;

<sup>5</sup> Diskapi Yildirim Beyazit учебно-исследовательская больница, отделение неотложной помощи,  
Анкара / Турция.

**Целью** настоящего ретроспективного исследования явилось определение места MPV и NLR в оценке смертности в течение первых трех месяцев у пациентов, которым был поставлен диагноз острого cerebrovascularного заболевания (ACD).

**Методы:** ретроспективно оценивались пациенты, госпитализированные в неврологическую службу нашей Службы неотложной помощи в период с 01.01.2014 по 31.12.2014. Пациенты, находившиеся под наблюдением в течение 3 месяцев, были разделены на две группы: выжившие (1-я группа) и умершие (2-я группа). Для статистического анализа использовался U-критерий Манна-Уитни.  $P < 0,05$  был принят как значимый.

**Результаты:** медианное значение MPV было установлено, что 10.30 (1,1) fL в группе 1 и 10.20 (0,8) fL в группе 2. Медианное значение NLR было установлено, что 2,40 (2,2) fL в группе 1 и 2,86 (1,7) fL в группе 2. Статистически значимой разницы между двумя группами по MPV и NLR не было.

**Заключение:** мы пришли к выводу, что MPV и NLR не играли роли в определении ранней смертности у больных с инсультом.

**Ключевые слова:** инсульт, ранняя смертность, NLR, MPV.

Түйіндеме

## ТРОМБОЦИТТЕРДІҢ ОРТАША КӨЛЕМІНІҢ РӨЛІ ЖӘНЕ НЕЙТРОФИЛЬДІ ЛИМФОЦИТТЕРДІҢ АРАҚАТЫНАСЫН АНЫҚТАУ. ИНСУЛЬТПЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДАҒЫ ЕРТЕ ӨЛІМ-ЖІТІМ

**Ertugrul Altinbilek<sup>1</sup>, Derya Ozturk<sup>1</sup>, Abdullah Algin<sup>2</sup>, Cilem Caltılı<sup>1</sup>, Mustafa Calik<sup>3</sup>, Balkan Sahin<sup>1</sup>, Gulsum Kavalci<sup>4</sup>, Cemil Kavalci<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Sisli Etfal Training and Research Hospital, шұғыл көмек бөлімшесі, Стамбул / Түркия;

<sup>2</sup> Umraniye Оқу-зерттеу ауруханасы, шұғыл көмек бөлімі, Стамбул / Түркия;

<sup>3</sup> Gaziosmanpasa оқу-зерттеу ауруханасы, шұғыл көмек бөлімі, Стамбул / Түркия;

<sup>4</sup> Yenimahalle тренинг және ғылыми госпиталь, Анкара, анестезия бөлімі / Түркия;

<sup>5</sup> Diskapi Yildirim Beyazit оқу-зерттеу ауруханасы, шұғыл көмек бөлімі, Анкара / Түркия.

Осы ретроспективті Зерттеудің мақсаты жіті цереброваскулярлық ауру (ACD) диагнозы қойылған емделушілерде алғашқы үш ай ішінде өлім-жітімді бағалаудағы MPV және NLR орнын анықтау болып табылды.

**Әдістер:** ретроспективті түрде 01.01.2014-31.12.2014 аралығында біздің жедел жәрдем қызметінің неврологиялық қызметіне жатқызылған пациенттер бағаланды. 3 ай бойы бақылаудағы пациенттер екі топқа бөлінді: тірі қалғандар (1 топ) және өлгендер (2 топ). Статистикалық талдау үшін Манна-Уитни u-критериясы қолданылды.  $P < 0,05$  маңызды ретінде қабылданды.

**Нәтижелер:** MPV медианалық мәні 10.30 (1,1) fL 1 топта және 10.20 (0,8) fL 2 топта анықталды. NLR медианалық мәні 2,40 (2,2) fL 1 тобында және 2,86 (1,7) fL 2 тобында анықталды. MPV және ҰЛР бойынша екі топ арасында статистикалық маңызды айырмашылық болған жоқ.

**Қорытынды:** біз инсультпен ауыратын науқастарда ерте өлім-жітімді анықтауда MPV және NLR рөл атқармаған деген қорытындыға келдік.

**Түйінді сөздер:** инсульт, ерте өлім, NLR, MPV.

### Библиографическая ссылка:

Altinbilek Ertugrul, Ozturk Derya, Algin Abdullah, Caltılı Cilem, Calik Mustafa, Sahin Balkan, Kavalci Gulsum, Kavalci Cemil Роль среднего объема тромбоцитов и определение соотношения нейтрофильных лимфоцитов. Ранняя смертность у больных инсультом // Наука и Здравоохранение. 2019. 6 (Т.21). С. 30-33.

Altinbilek Ertugrul, Ozturk Derya, Algin Abdullah, Caltılı Cilem, Calik Mustafa, Sahin Balkan, Kavalci Gulsum, Kavalci Cemil The role of mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio determining. Early mortality in stroke patients // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 6, pp. 30-33.

Altinbilek Ertugrul, Ozturk Derya, Algin Abdullah, Caltılı Cilem, Calik Mustafa, Sahin Balkan, Kavalci Gulsum, Kavalci Cemil Тромбоциттердің орташа көлемінің рөлі және нейтрофильді лимфоциттердің арақатынасын анықтау. Инсультпен ауыратын науқастардағы ерте өлім-жітім // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 6 (Т.21). Б. 30-33.

**Introduction.** Stroke is clinical findings with a sudden start which are formed as a result of pathological processes in which one or more blood vessels in the brain are involved, they last for 24 hours or longer, they can cause death, they have vascular origins and they are formed as a result of focal or global cerebral function disorder [3]. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) has defined cerebrovascular disease as a disease in which "an area of the brain is transiently or permanently affected by ischemia or bleeding and/or primer pathology of one or more blood vessels involving the brain [18].

Stroke occurs with 80-85% ischemic type and 15-20% hemorrhagic type [10]. Among the reasons for mortality, Stroke is the second after heart diseases and the first in terms of morbidity in the whole world [12].

Inflammation plays a main role in atherosclerosis [11]. White blood cell (WBC) count and subtypes of WBC are usually used as a inflammatory markers [6]. In these day, neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) has used as a new biomarker of the systemic inflammation. It is an easily achieve and cheaper [6]. Previous studies reported that NLR was associated with poor outcomes and predict early mortality in patients with stroke [14,15].

Yu et al. reported in their study that the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) is a predictor for the short-term functional outcome in acute ischemic stroke [18]. However, in the same study, the investigators showed that high NLR was not significantly related to mortality and major disability. Gokhan et al. demonstrated that NLR was significantly increased in acute ischemic stroke patients, resulted in mortality [4]. Goyal et al. illustrated that the high NLR at the baseline was an independent predictor for the mortality within 3 months and symptomatic intracranial bleeding in diffuse vascular occlusions, which were treated with mechanic thrombectomy [5].

The objective of this retrospective study was to determine the place of MPV and NLR in the assessment of the mortality within the first three months in patients, who were diagnosed with an acute cerebrovascular disease (ACD).

**Material and Method.** A retrospective cross-sectional study including 179 adult patients was carried out after taking approval from institutional ethics committee. We retrospectively investigated patients who were hospitalized in the neurology service after being diagnosed with Stroke between January 1<sup>st</sup>, 2014 and December 31<sup>th</sup>, 2014. The files of patients who were diagnosed with Acute Ischemic Stroke were reached from the

hospital's automation system. The patients who were hospitalized in the neurology service with diagnosis codes of Vascular Syndromes of the Brain in Cerebrovascular Diseases according to ICD-10 coding system were included in the study. The patients who did not have Acute Ischemic Stroke (patients with subdural, epidural, intracranial hematoma, subarachnoid bleeding) were excluded.

The patients' age, gender, date of coming to the emergency service, hour of coming to the emergency service, symptoms, starting hour of the symptoms, detailed neurological examination (Glasgow coma scale, cooperation, orientation, speaking, cranial nerves, motor functions, pathological reflexes, walking, cerebellar tests, presence of meninx irritation findings, response to light reflex, pupillary diameter), comorbid diseases (hypertension, DM, hyperlipidemia, sequel CVD), laboratory findings, brain tomography and magnetic resonance imaging results, echocardiography results and the patients' 3-month survival rates were recorded in data collection forms.

For statistical assessment, the data were uploaded to SPSS 20 program and analyzed. Descriptive statistics, averages, standard deviation and frequency tables were used as primary statistical analyses. Continuous variables were expressed as average  $\pm$  standard deviation, median (interquartile range), while categorical data were expressed as n (patients number) and percentage (%). The patients, who were followed up for 3 months, were divided into two groups as survived (Group 1) and exitus (Group 2). For advanced analysis, Mann-Whitney U test was used.  $p < 0.05$  was accepted as significantly.

**Results.** A total of 179 patients were included in the study. Of those patients, 105 were men, while 74 (41.4%) were women and the youngest patient was 28 years old, while the oldest was 92 years old (Table1). The mean age of patient was  $65.7 \pm 15.2$  years. The mortality rate was

found as 13.8% in this study. When the patients' referral complaints were assessed, the most common complaint of referral was loss of strength with 45.3% (Table1). Clinical and demographic information of the patients are summarized in the table 1.

The median MPV value was found that 10.30 (1,1) fL in group1 and 10.20 (0.8) fL in group 2. The median NLR value was found that 2.40 (2.2) fL in group1 and 2.86 (1.7) fL in group 2. There was no statistically significant difference between two groups for MPV and NLR ( $p > 0.05$ ). The patients' laboratory results were shown in table 2.

Table 1.

**Demographic data of patients.**

Variable	Range	n (%)
Age group	18-34	5 (2.8%)
	35-49	21(11.6%)
	50-64	55(30.4%)
	65-79	58(32.0%)
	$\geq 80$	42(23.2%)
Admission time	0-1h	27(14.9%)
	2-3h	49(27.1%)
	4-5h	28(15.5%)
	6-11h	23(12.7%)
	12-23h	14(7.7%)
	$\geq 24$ h	40(22.1%)
Admission clock	08:00-15:59	78(43.1%)
	16:00-23:59	82(45.3%)
	00:00-07:59	21(11.6%)
Complaint	speaking disorders	80(44.2%)
	loss of strength	82(45.3%)
	aphasia	8(4.4%)
	sight disorders	10(5.5%)
	other	25(13.8%)

Table 2. Laboratory findings according to groups.

Variable	Group 1	Group 2	p value
Age (years)	65.5 (25)	79 (16)	0.001*
Gender (female/male)	60/96	15/10	0.07
MPV (fL)	10.30 (1,1)	10.20(0.8)	0.64
Platelet (/ $\mu$ L)	245500(105000)	252000 (86000)	0.27
Hematocrit (%)	39.95(6.4)	64.60(9.4)	0.001*
White blood cell (/ $\mu$ L)	8000 (2900)	9000 (3400)	0.40
Neutrophil (/ $\mu$ L)	5000 (2500)	4600 (2600)	0.34
Lymphocyte (/ $\mu$ L)	1900 (1300)	1600 (1200)	0.312
NLR	2.40 (2.2)	2.86 (1.7)	0.113

**MPV: Mean platelet volume, NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio. \*:p<0.05**

**Group 1=Early mortality (-), Group 2= Early mortality (+)**

**Discussion.** In our study, we found out that only the age and hematocrits level were related to an early mortality. We observed that the early mortality rate was high among the elderly patients and patients with low hematocrits level. In literature, there are still disputes about hemogram parameters stroke pathogenesis. However, Yigit et al have suggested that anemia is a risk factor for repeated episodes of ischemic stroke in patients with malignancy [17]. Low hematocrit levels may increase mortality due to impaired oxygenation of tissues.

Kocaturk et al reported that age is related to mortality [9]. Gokturk et al. found that age is not related to early mortality [4].

In our study, age was found related to mortality. We suggest that cause of increased mortality atherosclerosis and comorbid diseases develop with increased age.

MPV is a parameter that reflects the average size of thrombocytes in circulation. Platelet volume is an indicator of platelet function and activation [1]. Bigger platelet contain more granule and they synthesize vasoactive and prothrombotic substances such as thromboxane A<sub>2</sub>, ADP more. There are some views that platelets with bigger volume ease the formation of thrombus in vascular bed since they are more active [13]. Karabacak et al. says that in their studies MPV was significantly higher in patients with

hypertensive emergency and hypertensive urgency when compared with control subjects [7] and in patients with CO poisoning [8]. Duman et al. found that MPV was significantly higher in patients with pulmonary thromboembolic disease when compared with control [2]. In our study, MPV was not related to the early mortality.

In our study, although the NLR was high in the group with early mortality, there was no statistically significant difference between the two groups. Kocatürk and his colleagues published recently a new study and showed that there was a correlation between NLR and anterior circulation infarct and between NLR and early mortality within three months, as well [9]. Likewise, Goyal et al. reported that there was a significant correlation between NLR and high mortality rate [5]. We believe that there is a need for further studies to determine the role of NLR in the early mortality.

In our study, it was found that DM, HT, etc. comorbid diseases were not related to early mortality. Gokhan et al reported that only DM was associated with mortality [4]. Kocatürk et al reported that only atrial fibrillation was associated with mortality [9]. Yu et al. reported that comorbid diseases were not associated with early clinical outcomes [18]. Our results support Yu et al.

**Conclusion.** We found that our patients' hemogram parameters were within normal limits. We conclude that MPV and NLR did not have a role in the determination of the early mortality in stroke patients.

**Limitations:** *The most important limitation of this study is that it is retrospective. Another limitation is that it contained data from a single center*

**Funding:** *This research received no specific grant from any funding agency, commercial or not for profit sectors.*

**Ethical approval:** *The Institutional Review Board approved the study.*

**Conflicts of interest:** *Authors have no financial or other conflicts of interest related to this submission.*

**Contributors:** *EA, DO, MC,CC, BS,GK, AA and CK proposed the study and wrote the first draft. All authors read and approved the final version of the paper.*

#### References:

1. Bath P.M., Butterworth R.J. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996; 7(2): 157-61.
2. Duman A., Dagli B., Turkdogan K.A., Kapci M., Kuruoz G., Akoz A. Diagnosis of pulmonary embolism in patients mean platelet volume, neutrophil / lymphocyte ratio and platelet / lymphocyte ratio 's foresight. *Medicine Science* 2016; 5(4): 1002-4.
3. Go S., Worman D.J. Stroke Syndromes. In: Tintinalli JE (eds). *Tintinalli's Emergency Medicine. A Comprehensive Study Guide.* 8<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill;2016: NY, p.1142-1155
4. Gokhan S., Ozhasenekler A., Mansur Durgun H., Akil E., Ustündag M., Orak M. Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(5):653-7.

5. Goyal N., Tsivgoulis G., Chang J.J., Malhotra K., Pandhi A., Ishfaq M.F. et al. Admission Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Biomarker of Outcomes in Large Vessel Occlusion Strokes. *Stroke* 2018 ;49(8):1985-1987.

6. Horne B.D., Anderson J.L., John J.M., Weaver A., Bair T.L., Jensen K.R., et al. Intermountain Heart Collaborative Study Group Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1638–1643

7. Karabacak M., Dogan A., Turkdogan A.K., Kapci M., Duman A., Akpinar O. Mean platelet volume is increased in patients with hypertensive crises. *Platelets.* 2014;25(6):423-6.

8. Karabacak M., Varol E., Turkdogan K.A., Duman A., Akpinar O., Karabacak P. Mean Platelet Volume in Patients With Carbon Monoxide Poisoning. *Angiology* 2014; 65(3): 252-6.

9. Kocaturk O., Besli F., Gungoren F., Kocaturk M., Tanriverdi Z. The relationship among neutrophil to lymphocyte ratio, stroke territory, and 3-month mortality in patients with acute ischemic stroke. *Neurological Sciences* 2019;40:139–146

10. Lewandowski C., Barsan W. Treatment of acute ischemic stroke. *Ann Emerg Med.* 2001; 37: 202-16.

11. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135–1143

12. Mathers C.D., Ma Fat D., Boerma J.T. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva, World Health Organization, 2008. Available from. [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf). last access date:08.11.2019

13. Park Y., Schoene N., Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets.* 2002; 13(5-6): 301-6.

14. Tokgoz S., Kayrak M., Akpinar Z., Seyithanoğlu A., Güney F., Yürüten B. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22:1169–1174

15. Xue J., Huang W., Chen X., Li Q., Cai Z., Yu T., Shao B. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic marker in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26(3):650–657

16. Whisnant J.P., Basford J.R., Bernstein E.F., Cooper E.S., Dyken M.L., Easton J.D., et al. Special Report From The National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of Cerebrovascular Diseases III. *Stroke.* 1990; 21: 637-76.

17. Yigit M., Sogut O., Yigit E., Turkdogan K.A., Kaplan O., Dur A., et al. The relationship between anemia and recurrence of ischemic stroke in patients with Trousseau's syndrome: A retrospective cross-sectional study. *Turk J Emerg Med.* 2016; 16(2): 65-8.

18. Yu S., Arima H., Bertmar C., Clarke S., Herkes G., Krause M. Neutrophil to lymphocyte ratio and early clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2018;387:115-118. doi: 10.1016/j.jns.2018.02.002.

#### Corresponding Author:

**Professor Cemil Kavalci, MD**

Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Emergency Department, Ankara/Turkey

**E-mail:** cemkavalci@yahoo.com

**Phone:** +90312 2036868-6705



Received: 21 June 2019 // Accepted: 17 August 2019 / Published online: 30 October 2019

UDC 616.12-083.98

## AN ANALYSIS OF EMERGENCY CALLS RELATED TO STROKE

**Askar M. Abiltayev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4127-2347>

**Askhat T. Shaltynov**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-5387-3356>

**Bakytzhan E. Konabekov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0844-3407>

**Ulzhan S. Jamedinova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-1671-289X>

**Nicolay V. Mantler**<sup>2</sup>,

**Gaukhar T. Mansurova**<sup>2</sup>,

**Ayan O. Myssaev**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>

<sup>1</sup> NJSC «Semey Medical University», Semey city, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Semey Emergency Medical Care Station, Semey city, Republic of Kazakhstan.

### Summary

**Background:** Acute stroke is one of the leading causes of disability and death worldwide. According to WHO, stroke is the second leading cause of death. The key stage for the provision of effective medical care in acute cerebrovascular accident (stroke) is the prehospital stage.

**Aim of the study:** to study the number of emergency calls regarding a stroke, depending on the time of year, day of the week and time of day.

**Materials and Methods:** Retrospective analysis of the database of the automated control system “Komek 103” used by the Semey Emergency Medical Station to coordinate the work of ambulance teams and to store information about calls to ambulance teams for the period from September 1, 2017 to August 31, 2018.

Studied variables: date, time of call, duration of the ambulance crew, gender, age, outcome of the call, seasonality.

To compare the two groups of quantitative variables, the Mann-Whitney test was used. For statistical analysis of nominal data,  $\chi^2$  Pearson was used. The value of  $p < 0.05$  was taken as a statistically significant level.

**Results:** Monday was a statistically significant peak of ambulance calls for a stroke, from 10AM peak in the morning the afternoon was the busiest time for calls. Spring and summer prevailed in the seasonal distribution of calls.

**Conclusions:** Identified patterns require additional in-depth study and may be useful to increase the effectiveness of emergency care for stroke patients.

**Keywords:** stroke, emergency calls.

### Резюме

## АНАЛИЗ ВЫЗОВОВ СКОРОЙ ПОМОЩИ ПО ПОВОДУ ИНСУЛЬТА

**Аскар М. Абильтаяев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4127-2347>,

**Асхат Т. Шалтынов**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-5387-3356>,

**Бакытжан Е. Конабеков**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0844-3407>,

**Улжан С. Джамединова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-1671-289X>,

**Николай В. Мантлер**<sup>2</sup>,

**Гаухар Т. Мансурова**<sup>2</sup>,

**Аян О. Мысаев**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>

<sup>1</sup> Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> КГКП «Станция скорой медицинской помощи г. Семей» Управления здравоохранения ВКО, г. Семей, Республика Казахстан.

**Введение:** Острый инсульт является одной из ведущих причин инвалидности и смертности во всем мире. По данным ВОЗ, инсульт является второй по частоте причиной смерти. Ключевым этапом для оказания эффективной медицинской помощи при остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) является догоспитальный этап.

**Цель:** изучение количества вызовов скорой медицинской помощи относительно инсульта в зависимости от времени года, дня недели и времени суток.

**Материалы и методы:** ретроспективный анализ базы данных автоматизированной системы управления «Көмек 103», используемой Станцией скорой медицинской помощи г.Семей для координирования работы бригад скорой медицинской помощи и хранения информации о вызовах бригад скорой медицинской помощи за период с 1 сентября 2017 года по 31 августа 2018 года.

Исследуемые переменные: дата, время вызова, продолжительность работы бригады скорой помощи, пол, возраст, исход вызова, сезонность.

Для сравнения двух групп количественных переменных использовался критерий Манна-Уитни. Для статистического анализа номинальных данных использовался  $\chi^2$  Пирсон. Значение  $p < 0,05$  было принято за статистически значимый уровень.

**Результаты:** понедельник явился статистически значимым пиком вызовов скорой помощи по поводу инсульта, с пиковых 10 утра вторая половина дня явилась самым насыщенным на вызовы временем. Весна и лето преобладали в сезонном распределении вызовов.

**Выводы:** Выявленные закономерности требуют дополнительного углубленного изучения и могут быть полезны для повышения эффективности экстренной помощи инсультным больным.

**Ключевые слова:** ОНМК, инсульт, скорая помощь.

Түйіндеме

## ИНСУЛЬТ БОЙЫНША ЖЕДЕЛ ЖӘРДЕМ ШАҚЫРУЛАРЫН ТАЛДАУЫ

**Аскар М. Абильтаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4127-2347>,

**Асхат Т. Шалтынов**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-5387-3356>,

**Бакытжан Е. Конабеков**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0844-3407>,

**Улжан С. Джамединова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-1671-289X>,

**Николай В. Мантлер**<sup>2</sup>,

**Гаухар Т. Мансурова**<sup>2</sup>,

**Аян О. Мысаев**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>

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

<sup>2</sup> ШҚО Денсаулық сақтау Басқармасының «Семей қаласының жедел шұғыл медициналық жәрдем станциясы» ҚКМК, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Жедел инсульт бүкіл әлемде мүгедектік пен өлімнің басты себептерінің бірі болып табылады. ДДСҰ мәліметтері бойынша инсульт екінші орында. Ми қан айналымының жедел бұзылуында тиімді медициналық көмек көрсету үшін негізгі кезең (ЖЖМК) емдеуге дейінгі кезең болып табылады.

**Мақсаты:** Медициналық жедел жәрдем инсультқа қатысты жылдың, аптаның, тәуліктің күндерінің шақырулар санына байланысты зерттеу.

**Материалдары мен әдістері:** Жедел медициналық жәрдем және сақтау бригадаларының жұмысын ұйымдастыру үшін Семей қаласының Жедел медициналық жәрдем станциясы пайдаланатын "Көмек 103" автоматтандырылған басқару жүйесінің деректер базасын ретроспективті талдау және жедел медициналық жәрдем бригадаларын шақыру туралы ақпарат 2017 жылғы 1 қыркүйектен бастап 2018 жылғы 31 тамыз аралығы.

Зерттелетін айнымалылар: шақыру күні, уақыты, жедел жәрдем бригадасы жұмысының ұзақтығы, жынысы, жасы, шақыру нәтижесі, маусымдылығы.

Сандық айнымалылардың екі тобын салыстыру үшін Манна-Уитни критерийі қолданылды. Номиналды деректерді статистикалық талдау үшін  $\chi^2$  Пирсон қолданылды.  $P < 0,05$  мәні статистикалық маңызды деңгей үшін қабылданды.

**Нәтижелері:** Дүйсенбі инсульт үшін жедел жәрдем шақыруының статистикалық маңызды болды, таңертеңгі 10-дан күндізгі қоңыраулар үшін ең көп уақыт болды. Көктем мен жаз мезгілдік шақыруларда бөлуде басым болды.

**Қорытынды:** Анықталған үлгілер қосымша терең зерттеуді қажет етеді және инсультпен ауыратын науқастарға шұғыл көмек көрсету тиімділігін арттыруда пайдалы болуы мүмкін.

**Негізгі сөздер:** ЖЖМК, инсульт, жедел жәрдем.

### Библиографическая ссылка:

Абильтаев А.М., Шалтынов А.Т., Конабеков Б.Е., Джамединова У.С., Мантлер Н.В., Мансурова Г.Т., Мысаев А.О. Анализ вызовов скорой помощи по поводу инсульта // Наука и Здравоохранение. 2019. 6 (Т.21). С. 34-40.

Abiltayev A.M., Shaltynov A.T., Konabekov B.E., Jamedinova U.S., Mantler N.V., Mansurova G.T., Myssaev A.O. An analysis of emergency calls related to stroke // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 6, pp. 34-40.

Абильтаев А.М., Шалтынов А.Т., Конабеков Б.Е., Джамединова У.С., Мантлер Н.В., Мансурова Г.Т., Мысаев А.О. Инсульт бойынша жедел жәрдем шақыруларын талдауы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 6 (Т.21). Б. 34-40.

### Background

In 2016, stroke was the second largest cause of death in the world after coronary heart disease (5.5 million deaths per year). Stroke was also the second most common cause for disability adjusted live year (DALY) [10]. Eastern Europe, East Asia and parts of Southeast Asia, Central Asia, and sub-Saharan Africa have the highest stroke mortality rates [5].

According to official statistics, despite the general trend of a decrease in stroke mortality in the East Kazakhstan region, indicators remain above the national average (Figure 1).

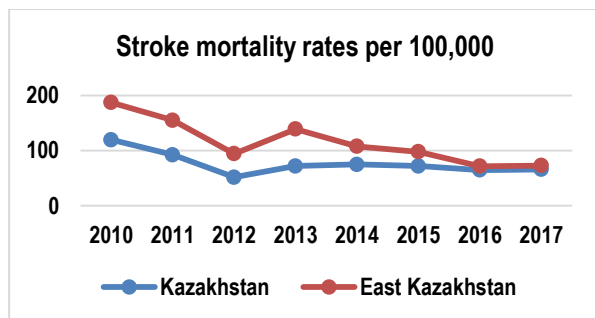


Figure 1. Stroke mortality rates per 100,000 population.

Regardless of the age or severity of the stroke, and despite the increased risk of fatal hemorrhage during the first few days after treatment, timely therapeutic measures significantly improve the overall chances of a good stroke outcome (survival, disability, 90 day survival) if the patient was not delivered by ambulance later than 4.5 hours after an episode of stroke [7].

Various studies contradict the identification of significant factors associated with delays in the delivery of ambulance services for stroke patients, but they agree that it is necessary to increase awareness of the symptoms of stroke, to increase the availability and quality of ambulance [3,9,11,13,15,16].

In addition, a very interesting and controversial factor is the seasonal pattern of stroke. Many studies conducted around the world indicate the existence of such a relationship, while others deny this fact [17].

**The aim of our study** is to study the number of calls for emergency medical care regarding stroke, depending on the time of year, day of the week and time of day.

### Materials and Methods

Study design: retrospective observational study.

The data taken from the database of the Komek 103 automated control system used by the Semey Emergency Medical Care Station to coordinate the work of ambulance teams and to store information about calls by ambulance teams for the period from September 1, 2017 to August 31, 2018. Studied variables: date, time of call, duration of the ambulance crew, gender, age, outcome of the call, seasonality.

The duration of the ambulance crew's work was calculated in minutes, the call time was divided by the hours of the day, seasonality was divided into 4 categories:

spring, summer, autumn, winter, where March, April and May were included in the spring, June, July and August in the summer, September, October and November in the autumn, December, January, February in the winter.

**Sample size:** A retrospective analysis included all patients who received emergency medical care. The following diagnoses were included: stroke, not specified as hemorrhage or infarction (I64), intracerebral hemorrhage (I61), subarachnoid hemorrhage (I60), occlusion and stenosis of basilar artery (I65.1), occlusion and stenosis of vertebral artery (I65.0), cerebral infarction (I63), transient cerebral ischemic attacks and related syndromes (G45), transient cerebral ischemic attack, unspecified (G45.9). Patients who were taken home or to the train station or to the airport were excluded from the analysis.

### Statistical analysis.

In the article, the data are presented in absolute values, in percent and frequencies. To compare the two groups of quantitative variables, the Mann-Whitney test was used. For statistical analysis of nominal data,  $\chi^2$  Pearson was used. The value of  $p < 0.05$  was taken as a statistically significant level. The analysis was carried out for the entire sample, so individually for each group. To assess the trend of emergency calls, we used a polynomial trend. SPSS version 20.0 for Windows was used for statistical analysing.

### Results

From September 1, 2017 to August 31, 2018, 2698 cases were recorded. Of these, 2621 were included for analysis, since 77 cases met the exclusion criteria. The mean age of the patients was 61.50 years (SD = 15.4).

Table 1.

### Age and gender characteristics.

Characteristics	Men	Women	Total
Gender, % (n)	60,5 (1562)	39,5 (1019)	100 (2621)
Age, Me (IQ), years	61 (18)	64 (22)	62 (19)

As can be seen from table 1, in this population the percentage ratio of men was more than women, male patients were younger, this difference was statistically significant ( $p < 0.001$ ).

The average duration of one call from receiving a call to the release of the ambulance crew was 80.97 minutes (SD = 29.8).

An analysis of the data yielded the following results: the most significant percentage of cases (87.8%) occurred in stroke, unspecified as hemorrhage or infarction; the second position after stroke, unspecified as a hemorrhage or infarction, takes transient cerebral ischemic attack, unspecified (3.3%); followed by intracerebral hemorrhage (2.6%) and cerebral infarction (2.5%). The shares of subarachnoid hemorrhage and transient cerebral ischemic attacks and related syndromes were 1.3% and 1.6%, respectively. At the same time, the shares of occlusion and stenosis of basilar and vertebral arteries were 0.6 and 0.2%, respectively.

Data on the outcome of the calls gave the following values (Table 2):

Table 2.

Outcomes of calls.

Outcomes	Frequency (n)	Percent (%)
Left in place	182	6,9
Delivered for special assistance	902	34,4
Delivered to hospitalization	1505	57,4
Transferred to another crew	14	0,5
Death before arrival	16	0,6
Death in the presence of the crew	2	0,1
Total	2621	100,0

The analysis of the number of calls during the day (Fig. 2) showed the following pattern: the peak of the call falls from 9 a.m. to 12 p.m., after which there is a decline in

calls, where the smallest number of calls is noted from two in the morning to five in the morning. This difference is statistically significant ( $\chi^2 = 863.816, p < 0.001$ )

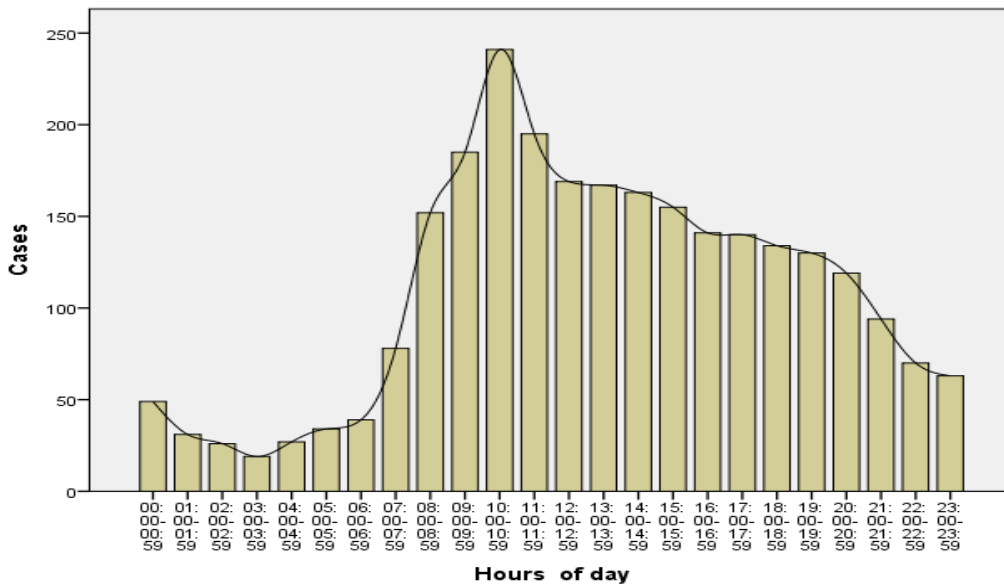


Figure 2. Number of calls during the day

Data regarding weekly call distribution is shown in Figure 3.

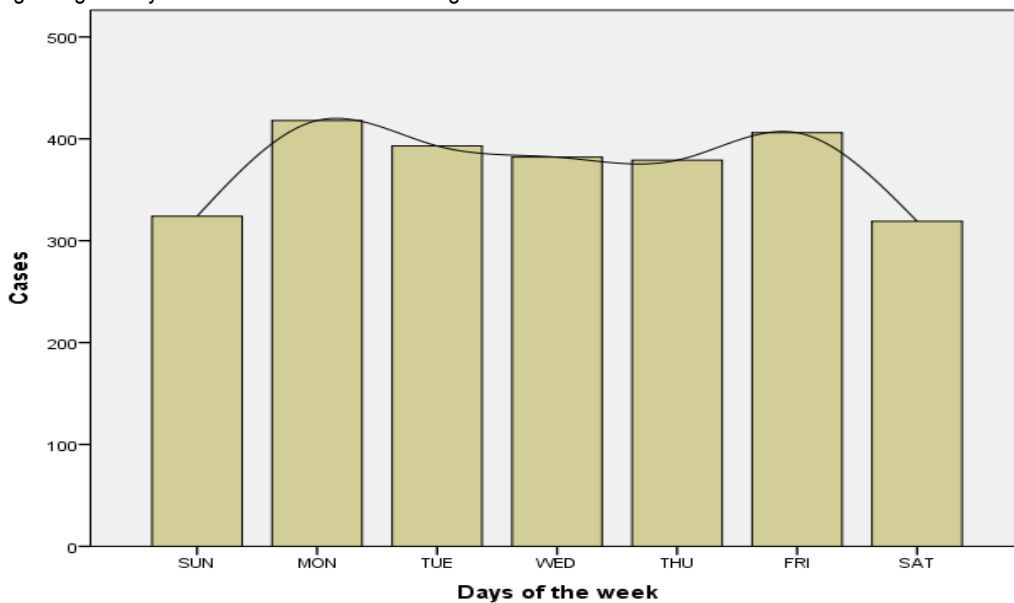


Figure 3. Number of calls per days of the week.

As can be seen from Figure 3, two emergency peaks were on Monday and Friday, while the decline was on Saturday and Sunday. On Tuesday, Wednesday and Thursday, the indicators were at a stable high level. These

differences are statistically significant ( $\chi^2 = 23.86, p < 0.001$ ).

Figure 4 shows the data of ambulance calls for months during the year.

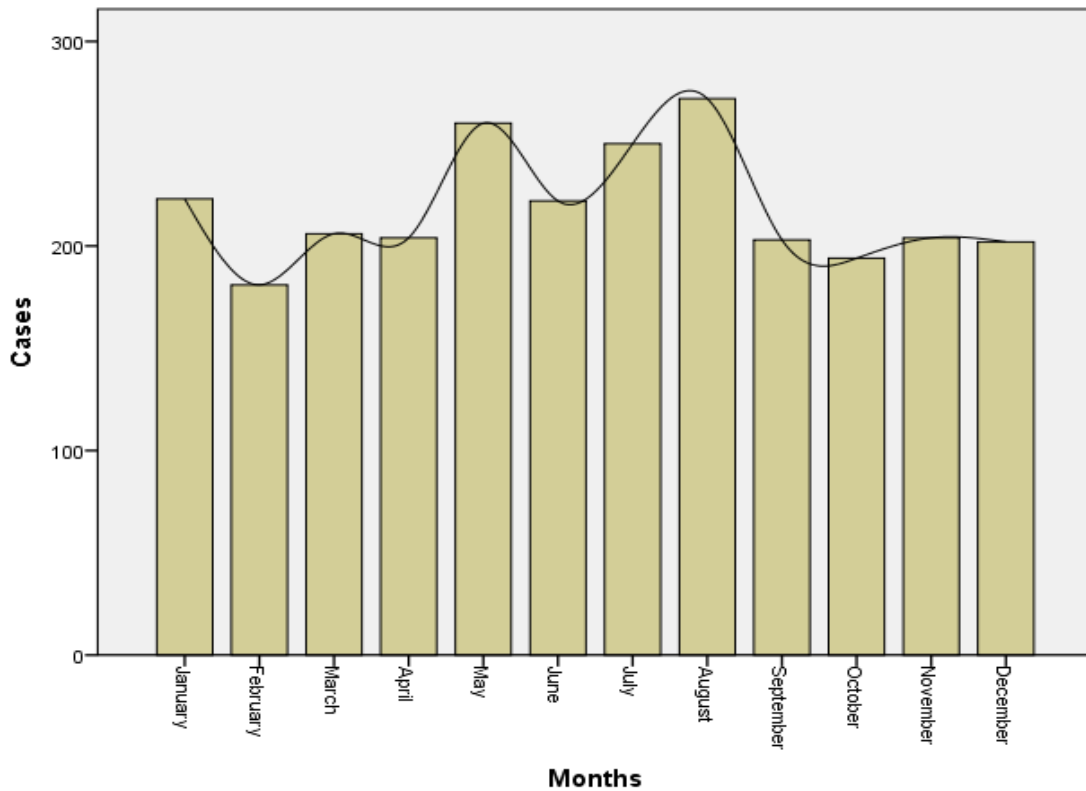


Figure 4. The number of appealability during the year by month.

As can be seen from Figure 4, the peaks of calls were in May and August, while the lows were in February and October. This difference was statistically significant ( $\chi^2 = 39.86, p < 0.001$ ).

Results of seasonal appealability analysing are presented in Figure 5.

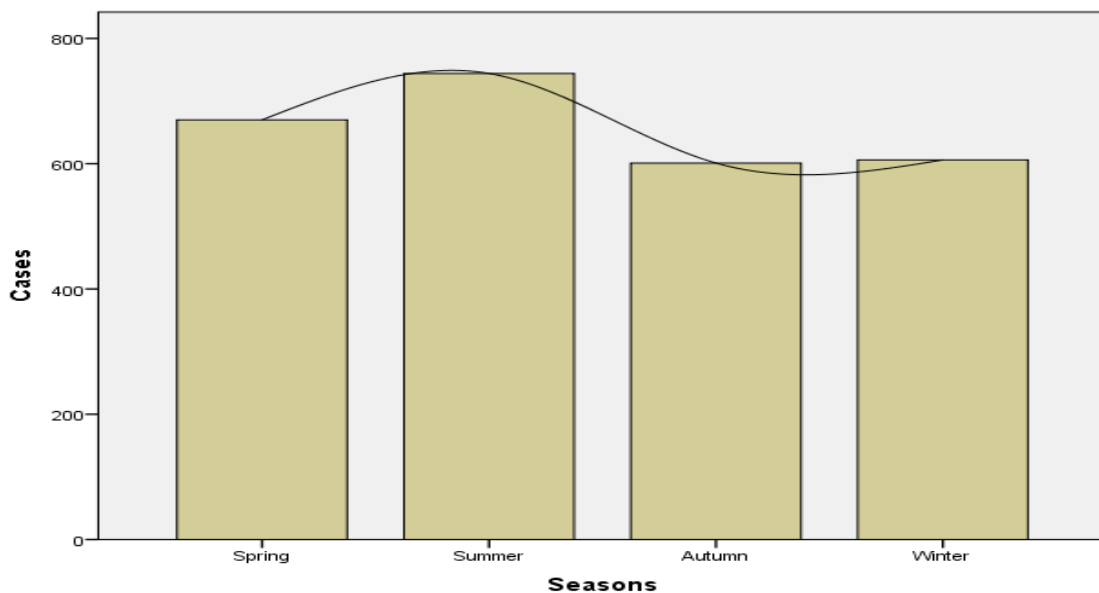


Figure 5. The number of appealability during the year by season.

As can be seen from Figure 5, the following pattern is noted: the peak of calls for ambulance came in the summer, then following by the spring period and there was a decline in the autumn-winter period. This difference was statistically significant ( $\chi^2 = 20.55, p < 0.001$ ).

**Discussion**

In our study, we identified Monday and Friday as two peaks in the number of stroke calls, which does not

contradict the findings of studies on stroke registers Finstroke and Kyoto stroke [8,19]. Therefore, in both studies, Monday was the peak of stroke cases, and in the Finnish study, the relationship between the occurrence of stroke and the socio-economic situation of patients revealed. In a study conducted by domestic authors, Monday and Tuesday were the peak days of ambulance calls for a stroke [1]. Identification of stroke patterns based

on the Framingham study showed that Monday is the peak day of the week for all types of stroke and especially among working men [12].

At the same time, our results regarding temporal patterns are somewhat contrary to major international studies. So if in the Margaret Kelly-Hayes et al. study the peak of calls occurred between 8 and 10 a.m., in the Elliott study it was reported that most calls occurred from 6 a.m. to noon, then in our study the peak was at 10 a.m. and most of the calls were made in the second half [6,12]. Call peaks between 10 AM and 12 PM were reported by Marler et al [14].

The revealed pattern of ambulance calls in the spring and summer periods does not contradict the authors from Novosibirsk (Russia) and Takashima (Japan), but nonetheless contradicts other studies [2,20,21]. Most foreign authors report a lack of seasonal patterns in the occurrence of strokes [4,17,18].

**Литература:**

1. Мухаметзянов А.М., Зиганшин М.М., Киреева Э.Ф. Динамика вызовов скорой медицинской помощи при острых нарушениях мозгового кровообращения // Фундаментальные исследования. 2014. Т. 7. № 5. С. 1002–1005.
2. Хаснулин В.И., Воевода М.И., Артамонова М.В. Зависимость частоты вызовов скорой помощи к пациентам с гипертоническими кризами, инфарктами миокарда, острыми нарушениями мозгового кровообращения от сочетанного действия температуры воздуха, атмосферного давления и геомагнитных возмущений в г. Новосибирск // Современные проблемы науки и образования. 2015. Т. 4. С.406
3. Ashraf V.V., Maneesh M., Praveenkumar R., Saifudheen K., Girija A.S. Factors delaying hospital arrival of patients with acute stroke // Ann. Indian Acad. Neurol. 2015. Ch.18. №2. pp.162-166.
4. Bahonar A., Khosravi A., Khorvash F., Maracy M., Saadatnia M. Seasonal and Monthly Variation in Stroke and its Subtypes-10 Year Hospital-Based Study // Mater. Socio Medica. 2017. Ch.29. № 2. p. 119.
5. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., Chamberlain A.M., Chang A.R. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association // Circulation. 2019. Ch.139. №10 p. e56-e528.
6. Elliott W.J. Circadian variation in the timing of stroke onset: A meta-analysis // Stroke. 1998. Ch.29. №5 p. 992-996.
7. Emberson J., Lees K., Lyden P., Blackwell L., Albers G., Bluhmki E., Brott T., Cohen G. et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials // Lancet. 2014. Ch.384. №9958. p. 1929-1935.
8. Jakovljević D. Day of the week and ischemic stroke: Is it Monday high or Sunday low? // Stroke. 2004. Ch.35 №9 p. 2089-2093.
9. Jin H., Zhu S., Wei J.W., Wang J., Liu M., Wu Y., Wong L.K., Cheng Y., Xu E., Yang Q., Anderson C.S., Huang Y. Factors associated with prehospital delays in the presentation of acute stroke in urban China. // Stroke. 2012.

Ch.43. №2 p.362-370.

10. Johnson C.O. et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // Lancet Neurol. 2019. Ch.18. №5 p.439-458.
11. Kamel H., Navi B.B., Fahimi J. National trends in ambulance use by patients with stroke, 1997-2008 // JAMA - J. Am. Med. Assoc. 2012. Ch.307. №10 p. 1026 - 1028.
12. Kelly-Hayes M., Wolf P.A., Kase C.S., Brand F.N., McGuirk J.M., D'Agostino R.B. Temporal patterns of stroke onset: The framingham study // Stroke. 1995. Ch.26. №8 p.1343-1347.
13. Lacy C., Suh D., Bueno M., Kostis J. Delay in presentation and evaluation for acute stroke: Stroke time registry for outcomes knowledge and epidemiology (S.T.R.O.K.E.) // Stroke. 2001. Ch.32 №1 p. 63-69.
14. Marler J., Price T., Clark G., Muller J., Robertson T., Mohr J., Hier D., Wolf P., Caplan L., Foulkes M. Morning increase in onset of ischemic stroke 284 // Stroke. 1989. Ch.20. № 0039–2499 (Print). p. 473–476.
15. Mosley I., Nicol M., Donnan G., Patrick I., Dewey H. Stroke symptoms and the decision to call for an ambulance // Stroke. 2007. Ch.38 №2. p. 361-366.
16. Mosley I., Nicol M., Donnan G., Patrick I., Kerr F., Dewey H. The impact of ambulance practice on acute stroke care // Stroke. 2007. Ch.38. №10. p. 2765-2770.
17. Oberger A., Ferguson J., McIntyre L., Horner R. Incidence of stroke and season of the year: Evidence of an association // Am. J. Epidemiol. 2000. Ch.152 №6 p.558-564.
18. Rothwell P., Wroe S., Slattery J., Warlow C. Is stroke incidence related to season or temperature? // Lancet. 1996. Ch.347 №.9006 p. 934-936.
19. Shigematsu K., Watanabe Y., Nakano H. Weekly variations of stroke occurrence: An observational cohort study based on the Kyoto Stroke Registry, Japan // BMJ Open. 2015. Ch.5. №3. p. 1-6.
20. Takizawa S., Shibata T., Takagi S., Kobayashi S. Seasonal Variation of Stroke Incidence in Japan for 35631 Stroke Patients in the Japanese Standard Stroke Registry, 1998-2007 // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2013. Ch.22. №1. p. 36-41.
21. Turin T.C., Kita Y., Murakami Y., Rumana N., Sugihara H., Morita Y., Tomioka N., Okayama A., Nakamura Y., Abbott R.D., Ueshima H. Higher stroke incidence in the spring season regardless of conventional risk factors: Takashima Stroke Registry, Japan, 1988-2001 // Stroke. 2008. Ch.39. №3. p. 745-52.

**References:**

1. Mukhametzyanov A.M., Ziganshin M.M., Kireeva E.F. Dinamika vyzovov skoroy meditsinskoy pomoshchi pri ostrykh narusheniyakh mozgovogo krovoobrashcheniya [The dynamics of emergency calls in acute cerebrovascular accidents]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Basic research]. 2014. T. 7. № 5. p. 1002–1005. [in Russian]
2. Khasnulin V.I., Voevoda M.I., Artamonova M.V. Zavisimost' chastoty vyzovov skoroy pomoshchi k patsientam s gipertonicheskimi krizami, infarktami miokarda, ostrymi narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya ot sochetannogo deystviya temperatury vozdukha, atmosfernogo davleniya i

geomagnitnykh vozmushcheniy v g. Novosibirsk [The dependence of the frequency of emergency calls to patients with hypertensive crises, myocardial infarction, acute cerebrovascular accident on the combined effects of air temperature, atmospheric pressure and geomagnetic disturbances in Novosibirsk]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2015. T. 4. p.406 [in Russian]

3. Ashraf V.V., Maneesh M., Praveenkumar R., Saifudheen K., Girija A.S. Factors delaying hospital arrival of patients with acute stroke. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2015. Ch.18. №2 p.162-166.

4. Bahonar A., Khosravi A., Khorvash F., Maracy M., Saadatnia M. Seasonal and Monthly Variation in Stroke and its Subtypes-10 Year Hospital-Based Study. *Mater. Socio Medica.* 2017. Ch.29. № 2. p. 119.

5. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., Chamberlain A.M., Chang A.R. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019. Ch.139. №10 p. e56-e528.

6. Elliott W.J. Circadian variation in the timing of stroke onset: A meta-analysis. *Stroke.* 1998. Ch.29. №5 p. 992-996.

7. Emberson J., Lees K., Lyden P., Blackwell L., Albers G., Bluhmki E., Brott T., Cohen G., et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014. Ch.384. №9958. p. 1929-1935.

8. Jakovljević D. Day of the week and ischemic stroke: Is it Monday high or Sunday low? *Stroke.* 2004. Ch.35 №9 p. 2089-2093.

9. Jin H., Zhu S., Wei J.W., Wang J., Liu M., Wu Y., Wong L.K., Cheng Y., Xu E., Yang Q., Anderson C.S., Huang Y. Factors associated with prehospital delays in the presentation of acute stroke in urban China. *Stroke.* 2012. Ch.43. №2 p.362-370.

10. Johnson C.O. et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019. Ch.18. №5 p.439-458.

11. Kamel H., Navi B.B., Fahimi J. National trends in

ambulance use by patients with stroke, 1997-2008. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2012. Ch.307. №10 p. 1026 - 1028.

12. Kelly-Hayes M., Wolf P.A., Kase C.S., Brand F.N., McGuirk J.M., D'Agostino R.B. Temporal patterns of stroke onset: The framingham study. *Stroke.* 1995. Ch.26. №8 p.1343-1347.

13. Lacy C., Suh D., Bueno M., Kostis J. Delay in presentation and evaluation for acute stroke: Stroke time registry for outcomes knowledge and epidemiology (S.T.R.O.K.E.). *Stroke.* 2001. Ch.32 №1 p. 63-69.

14. Marler J., Price T., Clark G., Muller J., Robertson T., Mohr J., Hier D., Wolf P., Caplan L., Foulkes M. Morning increase in onset of ischemic stroke 284. *Stroke.* 1989. Ch.20. № 0039–2499 (Print). p. 473–476.

15. Mosley I., Nicol M., Donnan G., Patrick I., Dewey H. Stroke symptoms and the decision to call for an ambulance. *Stroke.* 2007. Ch.38 №2. p. 361-366.

16. Mosley I., Nicol M., Donnan G., Patrick I., Kerr F., Dewey H. The impact of ambulance practice on acute stroke care. *Stroke.* 2007. Ch.38. №10. p. 2765-2770.

17. Oberg A., Ferguson J., McIntyre L., Horner R. Incidence of stroke and season of the year: Evidence of an association. *Am. J. Epidemiol.* 2000. Ch.152 №6 p.558-564.

18. Rothwell P., Wroe S., Slattery J., Warlow C. Is stroke incidence related to season or temperature? *Lancet.* 1996. Ch.347 №9006 p. 934-936.

19. Shigematsu K., Watanabe Y., Nakano H. Weekly variations of stroke occurrence: An observational cohort study based on the Kyoto Stroke Registry, Japan. *BMJ Open.* 2015. Ch.5. №3. p. 1-6.

20. Takizawa S., Shibata T., Takagi S., Kobayashi S. Seasonal Variation of Stroke Incidence in Japan for 35631 Stroke Patients in the Japanese Standard Stroke Registry, 1998-2007. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2013. Ch.22. №1. p. 36-41.

21. Turin T.C., Kita Y., Murakami Y., Rumana N., Sugihara H., Morita Y., Tomioka N., Okayama A., Nakamura Y., Abbott R.D., Ueshima H. Higher stroke incidence in the spring season regardless of conventional risk factors: Takashima Stroke Registry, Japan, 1988-2001. *Stroke.* 2008. Ch.39. №3. p. 745-52.

**Corresponding author:**

**Shaltynov Askhat Toktarovich** - NCJSC "Semey Medical University" public health program 1st year PhD student.

**Postal address:** Republic of Kazakhstan, 071400, Semey. Abay st. 103,

**Email:** askhatts@gmail.com

**Telephone:** +77055665380

Получена: 29 августа 2019 / Принята: 2 ноября 2019 / Опубликовано online: 30 декабря 2019

УДК 616-053.9-08+(516)

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ПОЖИЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ТУРКЕСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**

**Виктор А. Архипов** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6975-2724>

**Ермек С. Мендыбаев** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7616-8497>

**Алтын М. Арингазина** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9056-2394>

<sup>1</sup> Казахстанский медицинский университет «Высшая Школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан

**Введение.** Изменения современной демографической ситуации в Республике Казахстан связаны в первую очередь с выраженными процессами старения населения. В настоящее время доля людей 65 лет и старше в стране превысила 7%, тем самым определив вхождение её в группу «стареющих» стран мира. Доля населения 60 лет и старше достигала к началу 2015 года 11,2% с прогнозируемой тенденцией дальнейшего повышения к середине столетия до 25%, при этом доля людей 80 лет и старше увеличится более чем в 3 раза. В ближайшее десятилетие прогнозируется рост средней ожидаемой продолжительности жизни населения с 70,3 до 72,0 года. Так, к 2020 г. ожидается увеличение этих показателей для мужчин и женщин, соответственно до 65,76 года и 75,02 года, что остается ниже, чем в странах Западной Европы, на 8-12 лет.

**Цель.** Изучить структуру заболеваемости у лиц пожилого возраста (65 лет и старше), проживающих на территории Туркестанской области Республики Казахстан.

**Материалы и методы.** Проведено когортное социологическое исследование, которое охватило 2481 человека путем анкетирования на территории Туркестанской области Республики Казахстан за период с ноября 2017 по январь 2019. Объектом исследования явились пожилые люди в возрасте от 60 до 75 лет, однако лица старше 75 лет также представлены в исследовании. Выборка производилась в двух городах Туркестанской области, Шымкент и Туркестан, а также в четырех районах Созак, Тулкибас, Толеби и Сайрам. В основе обработки лежат абсолютные данные согласно проведенному исследованию, часть представленных данных была представлена в процентном (относительном) отношении для лучшего восприятия. Статистическая и математическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Excel.

**Результаты.** Проведенный анализ показал, что пожилые люди Туркестанской области в возрасте от 60 лет и старше чаще всего страдают хронической сердечной недостаточностью (79,5%) и обструктивной болезнью легких (25,8%) от общего числа опрошенных респондентов. Кроме того, данный тренд можно проследить по всей стране согласно данным Комитета по статистике Министерства национальной экономики Республики Казахстан.

**Выводы.** Учитывая высокую распространенность хронических неинфекционных заболеваний в стране, необходимо развить и планировать программы профилактического вмешательства для укрепления здоровья населения.

*Ключевые слова:* геронтология, общественное здравоохранение, эпидемиология.

**Abstract**

## **EPIDEMIOLOGY OF CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES AMONG THE ELDERLY POPULATION OF THE TURKESTAN REGION OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

**Viktor A. Arkhipov** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6975-2724>

**Yermek S. Mendybaev** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7616-8497>

**Altyn M. Aringazina** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9056-2394>

<sup>1</sup> Kazakhstan's Medical University "Graduate School of Public Health", The Republic of Kazakhstan, Almaty.

**Introduction.** Changes in the current demographic situation in the Republic of Kazakhstan are primarily associated with the pronounced processes of population aging. Currently, the share of people 65 years and older in the country has exceeded 7%, thereby determining its entry into the group of "aging" countries of the world. The proportion of the population of 60 years and older reached 11.2% by the beginning of 2015, with a predicted trend of further increase by the middle of the



century to 25%, while the proportion of people 80 years and older will increase by more than 3 times. In the next decade, the average life expectancy of the population is projected to increase from 70.3 to 72.0 years. So, by 2020, these indicators are expected to increase for men and women, respectively, to 65.76 years and 75.02 years, which remains lower than in Western Europe by 8-12 years.

**Aims.** To study the structure of morbidity in elderly people (65 years and older) living in the territory of the Turkestan region of the Republic of Kazakhstan.

**Materials and methods.** A cohort sociological study was conducted, which covered 2481 people by questioning in the territory of the Turkestan region of the Republic of Kazakhstan for the period from November 2017 to January 2019. The object of the study was elderly people aged 60 to 75 years, but people older than 75 years are also represented in the study. The sample was taken in two cities of the Turkestan region, Shymkent and Turkestan, as well as in the four districts of Sozak, Tulkibas, Tolebi and Sairam. The processing is based on absolute data according to the study, part of the data presented was presented in percentage (relative) terms for better perception. Statistical and mathematical data processing was carried out using the Excel application package.

**Results.** The analysis showed that elderly people in the Turkestan region over the age of 60 years and more often suffer from chronic heart failure (79.5%) and obstructive pulmonary disease (25.8%) of the total number of respondents. In addition, this trend can be traced throughout the country according to the Committee on Statistics of the Ministry of National Economy of the Republic of Kazakhstan.

**Conclusion.** Given the high prevalence of chronic noncommunicable diseases in the country, it is necessary to develop and plan preventive intervention programs to improve public health.

**Key words:** Gerontology, public health, epidemiology.

Түйіндеме

## ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ТҮРКІСТАН ОБЛЫСЫНЫҢ ҚАРТТАР АРАСЫНДА СОЗЫЛМАЛЫ ИНФЕКЦИЯЛЫҚ ЕМЕС АУРУЛАРДЫҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ

**Виктор А. Архипов** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6975-2724>

**Ермек С. Мендыбаев** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7616-8497>

**Алтын М. Арингазина** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9056-2394>

<sup>1</sup> «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі» Қазақстандық медицина университеті, Қазақстан Республикасы, Алматы қ.

**Кіріспе.** Қазақстан Республикасындағы қазіргі демографиялық ахуалдың өзгеруі бірінші кезекте халықтың қартаюының айқын көрінген үрдістеріне байланысты. Қазіргі уақытта елдегі 65 және одан жоғары жастағы адамдардың үлесі 7% - дан асты, осылайша оның әлемнің "қартайған" елдерінің тобына кіруін анықтады. 60 және одан жоғары жастағы халықтың үлесі 2015 жылдың басында 11,2% - ға жетті, жүзжылдықтың ортасына қарай 25% жоғарылауы болжан, бұл ретте 80 және одан жоғары жастағы адамдардың үлесі 3 еседен астам ұлғаяды. Таяу он жылдықта халықтың күтілетін орташа өмір сүру ұзақтығы 70,3 жылдан 72,0 жылға дейін өседі деп болжануда. Осылайша, 2020 жылға қарай ерлер мен әйелдер үшін осы көрсеткіштердің тиісінше 65,76 және 75,02 жылға дейін артуы күтілуде, бұл батыс Еуропа елдеріне қарағанда 8-12 жылға төмен болып табылады.

**Мақсаты.** Қазақстан Республикасы Түркістан облысының аумағында тұратын егде жастағы (65 жас және одан жоғары) адамдардың сырқаттанушылық құрылымын зерттеу.

**Материалдар мен әдістер.** Қазақстан Республикасы Түркістан облысы аумағында 2107 жылдың қараша айынан 2019 жылдың қаңтар айы аралығында сауалнама жүргізу арқылы 2481 адамды қамтыған когорттық әлеуметтік зерттеу жүргізілді. Зерттеу нысаны 60-тан 75 жасқа дейінгі қарт адамдар болды, алайда 75 жастан асқан адамдар да зерттеуге қатысты. Іріктеу Түркістан облысының екі қаласында, Шымкент және Түркістан қаласында, сондай-ақ Созақ, Түлкібас, Төлеби және Сайрам аудандарында жүргізілді. Өңдеу негізінде жүргізілген зерттеуге сәйкес абсолютті деректер жатады, ұсынылған мәліметтердің бір бөлігі жақсы қабылдау үшін пайыздық (салыстырмалы) қатынаста ұсынылған. Статистикалық және математикалық мәліметтерді өңдеу Excel қосымшасының көмегімен жүзеге асырылды.

**Нәтиже.** Жүргізілген талдау көрсеткендей, Түркістан облысының 60 жастан асқан және одан асқан қарт адамдары сұралған респонденттердің жалпы санынан созылмалы жүрек жеткіліксіздігімен (79,5%) және өкпенің обструктивті ауруымен (25,8%) жиі ауырады. Бұдан басқа, бұл трендті Қазақстан Республикасы Ұлттық экономика министрлігі Статистика комитетінің деректеріне сәйкес бүкіл ел аумағында бақылауға болады.

**Қорытынды.** Елде созылмалы инфекциялық емес аурулардың жоғары таралуын ескере отырып, халықтың денсаулығын нығайту үшін профилактикалық араласу бағдарламаларын дамыту және жоспарлау қажет.

**Түйінді сөздер:** эпидемиология, геронтология, қоғамдық денсаулық сақтау және эпидемиология.

**Библиографическая ссылка:**

Архипов В.А., Меньдыбаев Е.С., Арингазина А.М. Эпидемиология хронических неинфекционных заболеваний среди пожилого населения Туркестанской области Республики Казахстан // Наука и Здравоохранение. 2019. 6 (Т.21). С. 41-48.

Arkipov V.A., Mendybaev Ye.S., Aringazina A.M. Epidemiology of chronic non-communicable diseases among the elderly population of the Turkestan region of the Republic of Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 6, pp. 41-48.

Архипов В.А., Меньдыбаев Е.С., Арингазина А.М. Қазақстан Республикасы Түркістан облысының қарттар арасында созылмалы инфекциялық емес аурулардың эпидемиологиясы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 6 (Т.21). Б. 41-48.

**Введение**

Изменения современной демографической ситуации в Республике Казахстан связаны в первую очередь с выраженными процессами старения населения [1, 2]. В настоящее время доля людей 65 лет и старше в стране превысила 7%, тем самым определив вхождение её в группу «стареющих» стран мира. Доля населения 60 лет и старше достигала к началу 2015 года 11,2% с прогнозируемой тенденцией дальнейшего повышения к середине столетия до 25%, при этом доля людей 80 лет и старше увеличится более чем в 3 раза. В ближайшее десятилетие прогнозируется рост средней ожидаемой продолжительности жизни населения с 70,3 до 72,0 года. Так, к 2020 г. ожидается увеличение этих показателей для мужчин и женщин, соответственно до 65,76 года и 75,02 года, что остается ниже, чем в странах Западной Европы, на 8-12 лет. При этом вероятность дожития до возраста 60 лет определяется для 65,8% мужчин и 84,8% женщин, до возраста 75 лет – для 30,3% и 57,8%, соответственно [7, 9]. Таким образом, Казахстан находится на раннем этапе вступления в категорию стран с преобладанием пожилого населения [4, 11]. Решение вопросов, связанных со старением населения, требует комплексного подхода, поэтому занимает достойное место среди направлений политики государства. В Государственных программах развития здравоохранения Республики Казахстан для совершенствования системы геронтологической помощи внесены такие задачи, как разработка и совершенствование протоколов диагностики, лечения и реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста на основе доказательной медицины; разработка и внедрение программы обучения по гериатрии и паллиативной помощи для врачей, среднего медицинского персонала и социальных работников; разработка и внедрение системы оценки (индикаторов) эффективности геронтологической и гериатрической помощи, создание государственной системы гериатрической помощи населению [5,6,12].

**Материалы и методы.** Проведено когортное социологическое исследование, которое охватило 2973 одиноких пожилых граждан путем прямого анкетирования на территории Туркестанской области Республики Казахстан за период с ноября 2017 по январь 2019. Объектом исследования явились пожилые люди в возрасте от 60 до 75 лет, однако лица старше 75 лет также представлены в исследовании. Выборка производилась в двух городах Туркестанской области,

Шымкент и Туркестан, а также в четырех районах Созак, Тулкибас, Талеби и Сайрам.

Анкетный опрос среди пожилого населения Туркестанской области позволяет выявить субъективную оценку состояния здоровья и распространенности. Анкета состояла из 5 групп вопросов: А - это паспортные данные, В - возможность самообеспечения, С - социальная активность, D - оценка состояния здоровья и Е - частота общения с родственниками и друзьями. Каждый раздел так же включал более конкретные вопросы по данной тематике. Для опроса пожилых пациентов была использована специально разработанная анкета, с закрытыми вариантами ответов. На заполнение анкеты требовалось 10 минут. Анкетирование было добровольным и являлось анонимным, все участники подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Применялась система шифрования ответов респондентов для получения объективных результатов. Испорченные анкеты были, но они не учитывались. В опросе участвовали пожилые люди, постоянно проживающие на территории Туркестанской области.

В основе обработки лежат абсолютные данные согласно проведенному исследованию, часть представленных данных была представлена в процентном (относительном) отношении для лучшего восприятия. Статистическая и математическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Excel. Тема исследования была утверждена этическим комитетом, номер протокола ЛЭК КМУ ВШОЗ - № IRB- A074/A.

Ограничениями в ходе исследования выступило отсутствие официальной статистики по возможным депрессивным состояниям, а также отдельно по болезням печени. Соответственно провести сравнительный анализ по данным пунктам не представляется возможным.

**Результаты исследования**

По данным проведенного исследования на выбранной территории зарегистрировано 2973 одиноких пожилых граждан. Всего было проанализировано 2481 (84,5%) анкет, что составляет 0,13% (по данным на 1 июля 2018 г.) от общей численности населения Туркестанского региона. Остальные 492 (16,5%) граждане не были включены в исследование по причинам: отказ от участия, недобросовестно заполненные анкеты, и отсутствие контактных данных респондентов. Общая характеристика респондентов представлена в таблице 1.

Таблица 1.

**Общая характеристика изучаемых объектов.**

Переменная	Абс. число/процент	
Общее число пациентов	2481 человек	
возраст	60-65 лет	833 (33,6%)
	66-70 лет	817 (32,9%)
	71-75 лет	695 (28,0%)
	76 лет и старше	136 (5,5%)
пол	мужской	1037 (41,8%)
	женский	1444 (58,2%)
национальность	казахи	1746 (70,4%)
	узбеки	436 (17,6%)
	русские	184 (7,4%)
	уйгуры	3 (0,1%)
	другие	112 (4,5%)

Анализ заболеваемости среди лиц пожилого возраста Туркестанской области показан на диаграмме 1. Эпидемиология, в основном, определяется хронической сердечной недостаточностью - 1973(79,5%), данная группа заболеваний составляет наибольшее число случаев среди респондентов. Следом идут нозологии: обструктивная или хроническая болезнь легких 639(25,8%), аутоиммунные заболевания 287(11,6%), болезни печени 219(8,8%), сахарный диабет 215(8,7%), артериальная гипертензия 102(4,1%), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки 69(2,8%), депрессия 62(2,5%), злокачественные опухоли 41(1,7%), инфекционные и паразитарные заболевания 27(1,1%).

**Диаграмма 1. Эпидемиология заболеваемости среди лиц пожилого возраста.**

Как было отмечено выше, хроническая сердечная недостаточность является основной нозологической группой среди пожилых людей Туркестанской области. По данным анкетного опроса 1973 человека или 79,5% от всего количества опрошенных ответили положительно на поставленный вопрос о наличии данной патологии. Гендерное распределение представилось следующим образом: 1148 женщин (58,2%) и 825 мужчин (41,8%). Данная патология в основном представлена в двух возрастных группах 60 - 65 лет и 66 - 70 лет, где были даны положительные ответы, 660 человек (33,5%) и 655 человек (33,2%), соответственно. В возрастной группе от 71 - 75 лет также обнаружено значительное количество случаев - 549 человек (27,8%). Самой малочисленной возрастной группой оказались лица 76 лет и старше, где количество выявленных случаев составило 109 человек или 5,5% от общего количества положительных ответов. Хроническая сердечная недостаточность вследствие ишемической болезни сердца (ИБС), занимает лидирующее место среди опрошенных респондентов. Согласно данным анкетного опроса 102 человека или 4,1% от всего количества опрошенных ответили

положительно на поставленный вопрос о наличии у них артериальной гипертензии. Женщины страдают данной патологией в два раза чаще, чем мужчины. Количество выявленных случаев составило 69 (67,6%), против 33 (32,4%), зарегистрированных у мужчин. Данная патология в основном представлена в двух возрастных группах: 60- 65 лет и 66- 70 лет, где были даны положительные ответы у 39 человек (38,2%) и 35 человек (34,3%), соответственно. В возрастной группе от 71- 75 лет данная нозология была выявлена у 27 человек (26,5%). В группе от 76 лет оказался только один зарегистрированный случай.

Согласно нашим данным 639 человек или 25,8% от всего количества опрошенных ответили положительно на поставленный вопрос о наличии у них обструктивной хронической болезни легких. Гендерное распределение представилось следующим образом: 419 женщин (58,2%) и 220 мужчин (41,8%). Данная патология в основном представлена в двух возрастных группах 60- 65 лет и 66- 70 лет, где были даны положительные ответы, 213 человек (33,3%) и 215 человек (33,6%), соответственно. В возрастной группе от 71- 75 лет также обнаружено значительное количество случаев -

178 человек (27,9%). Самой малочисленной возрастной группой оказались опрошенные 76 лет и старше, где количество выявленных случаев составило 33 человека или 5,5% от общего количества положительных ответов.

Опрос показал, что 287 человек или 11,6% от всего количества опрошенных ответили положительно на поставленный вопрос о наличии у них аутоиммунных заболеваний (хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС)). Гендерное распределение представилось следующим образом: 175 женщин (61%) и 112 мужчин (39%). Пик заболеваемости приходится на возрастную группу от 66 до 70 лет, где было выявлено наибольшее количество случаев, а именно 110 человек (38,3%). Следом за данной группой расположились лица в возрасте от 60 до 65 лет, 88 человек (33,7%). В возрастной группе от 71- 75 лет также обнаружено незначительное количество случаев - 70 человек (24,4%). Самой малочисленной возрастной группой оказались лица старше 76 лет, где количество выявленных случаев составило 19 человек или 5,2% от общего количества положительных ответов.

Было выявлено 219 человек или 8,8% от всего количества опрошенных, которые ответили положительно на поставленный вопрос о наличии заболеваний печени. Гендерное распределение представилось следующим образом: 122 женщины (55,7%) и 97 мужчин (44,3%). Среди пожилых людей в возрастной группе 71- 75 лет было выявлено наибольшее количество положительных ответов - 74 человека (33,8%). Следом расположились лица в двух возрастных группах 66- 70 лет и 60- 65 лет, где также были даны положительные ответы - 67 человек (30,6%) и 59 человек (26,9%), соответственно. Самой малочисленной возрастной группой оказались лица от 76 лет, где количество выявленных случаев составило 19 человек или 8,7% от общего количества положительных ответов. При обработке данных 69 человек или 2,8% от всего количества опрошенных ответили положительно на поставленный вопрос о наличии у них язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Гендерное распределение представилось следующим образом: 38 женщин (55,1%) и 31 мужчин (44,9%). В основном, данная патология была выявлена у лиц в пределах 66- 70 лет, где было выявлено наибольшее количество случаев, а именно 31 человек (44,9%). Следом за данной группой расположились лица в возрасте от 71 до 75 лет - 23 человека (33,3%). В возрастной группе от 60- 65 лет также обнаружено незначительное количество случаев - 13 человек (18,8%). Самой малочисленной возрастной группой оказались лица старше 76 лет, где количество выявленных случаев составило 2 человека или 2,9% от общего количества положительных ответов.

По данным опроса 215 человек или 8,7% от всего количества опрошенных ответили положительно на поставленный вопрос о наличии у них сахарного диабета. Количество выявленных случаев у женщин составило 149 случаев (69,3%), что в два раза превышает таковое у мужчин - 66 человек (30,7%). Данная патология в основном представлена в возрастной группе 60- 65 лет, где были даны

положительные ответы, 92 человека (42,8%). В двух возрастных группах 66- 70 лет и 71- 75 лет положительные ответы составляют схожую картину, убедительный ответ был получен от 57 человек (26,5%) и 58 человек (27%), соответственно. Лица 76 лет и старше, где количество выявленных случаев составило 8 или 3,7% от общего количества положительных ответов.

Было выявлено 62 человека или 2,5% от всего количества опрошенных, которые ответили положительно на поставленный вопрос о наличии у них депрессии по разным причинам. Гендерное распределение представилось следующим образом: соотношение между полами показывает, что женщины подвержены депрессии чаще по сравнению с мужчинами, а именно: 35 женщин (56,5%) и 27 мужчин (43,5%). Депрессия в основном наблюдалась в двух возрастных группах 60- 65 лет и 66- 70 лет, где было получено наибольшее количество положительных ответов, 20 человек (32,3%) и 21 человек (33,9%), соответственно. Следом расположились лица в возрастной группе 70- 75 лет, где также были даны положительные ответы в количестве 18 человек (29%). Самой малочисленной возрастной группой оказались лица 76 лет и старше, где количество выявленных случаев составило 3 человека или 4,8% от общего количества положительных ответов. Стоит отметить, что при более детальном исследовании причин депрессии удалось получить следующие результаты в отношении причин ее возникновения. Так, половина опрошенных пожилых людей - 30 человек (48,2%) дали убедительный ответ, что причиной их депрессивного состояния является потеря ребенка, произошедшая в среднем от одного года до двух лет назад (6 месяцев-3,4 лет). Другая группа опрошенных - 25 человек (40,3%) связала наличие депрессии с тяжелой болезнью их ребенка. Следом расположилась такая причина депрессии как потеря супруга. Данный факт был отмечен 4 человеками (6,5%). Самая незначительная по количеству названных причин депрессии является причина, связанная с материальным состоянием. Так, только 3 человека (4,8%) ответили убедительно на поставленный вопрос. Провести сравнение с официальной статистикой не представляется возможным. Однако, стоит отметить, что по подсчётам Европейского регионального бюро ВОЗ, число жителей Казахстана, страдающих депрессией, составляет 4,4%. Это порядка 800 000 человек [10].

По данным опроса злокачественные новообразования были зарегистрированы у 41 человека или 1,7% от всего количества опрошенных, которые ответили положительно на поставленный вопрос. Количество выявленных случаев у женщин и мужчин в данном случае распределилось поровну, составив 21 случай (51,2%) и 20 случаев (48,8%), соответственно. Данная патология в основном представлена у лиц в возрастной группе 65- 70 лет, где были даны положительные ответы у 18 человек (43,9%). В двух возрастных группах 60- 65 лет и 71- 75 лет положительные ответы составляют схожую картину. Убедительный ответ был получен от 9 человек (22%) и

10 человек (24,4%), соответственно. В группе лиц 76 лет и старше количество выявленных случаев составило 4 или 9,8% от общего количества положительных ответов.

Согласно нашим данным 27 человек или 1,1% от всего количества опрошенных ответили положительно на поставленный вопрос о наличии у них инфекционных или паразитарных заболеваний. Гендерное распределение представилось следующим образом: количество случаев у мужчин немного больше - 15 мужчин (55,6%) против количества случаев, зарегистрированных у 12 женщин (44,4%). Данная патология в основном доминирует в двух возрастных группах: 66- 70 лет и 71- 75 лет, где были даны положительные ответы у 10 человек (37%) и 12 человек (44%), соответственно. Опрошенные лица в возрастной группе от 60- 65 лет дали положительный ответ в 5 случаях (18,5%). В группе от 76 лет не было зарегистрировано ни одного случая.

#### Обсуждение результатов

При проведении сравнительного анализа с материалами Министерства здравоохранения, ИБС также занимает лидирующую позицию среди заболеваний, связанных с болезнями системы кровообращения (БСК), уступая цереброваскулярным заболеваниям. Так, например, в 2018 году заболеваемость по Туркестанской области составила 529, человек на 100 тыс. населения [3]. В 2018 году было зарегистрировано 1669,2 случая артериальной гипертонии на 100 тыс. населения у жителей Туркестанской области.

Анализируя полученные результаты, можно заметить определенное сходство в распределении пациентов среди групп с хронической сердечной недостаточностью и обструктивной хронической болезнью легких. Данный факт объясняется тем, что в большинстве случаев данные патологии сопутствуют друг другу или являются осложнением. По данным официальной статистики, в Туркестанской области заболеваемость ХОБЛ сохраняется в пределах 398,3 на 100 тыс. взрослого населения, что выше среднереспубликанского значения на 18,4% [3]. Хотя по ориентировочным подсчетам экспертов ВОЗ, эта цифра в реальности может быть в 7–9 раз выше. По регионам самый высокий показатель заболеваемости населения ХОБЛ отмечен в Жамбылской области – 635,7 на 100 тыс. населения, самый низкий показатель заболеваемости ХОБЛ отмечен в Карагандинской – 69,9 на 100 тыс. населения [3]. В 2013 – 2015 гг. учеными Украины, Казахстана и Азербайджана было проведено исследование CORE (Chronic Obstructive Respiratory diseases in CIS countries), цель которого заключалась в оценке специфической для каждой страны точечной распространенности ХОБЛ в странах СНГ. Всего в исследовании CORE было включено 2842 взрослых участника (964 — в Украине, 945 — в Казахстане и 933 — в Азербайджане). Большинство исследуемых — лица женского пола во всех трех странах. Средний возраст участников составлял немногим более 40 лет во всех представленных странах. Оцененная уже в ходе исследования с использованием спирометрии распространенность этого заболевания оказалась

значительно выше среди представителей всех участвующих стран по сравнению с ранее диагностированными оценками: 31,9 на 1000 — в Украине, 66,7 на 1000 — в Казахстане и 37,5 на 1000 — в Азербайджане. Исследователи отдельно изучили популяцию в возрасте старше 40 лет и при этом выявили аналогичную картину. Оцененная с использованием спирометрии распространенность хронической обструктивной болезни легких составила 47,3 на 1000 в Украине, 114,1 на 1000 — в Казахстане и 60,1 на 1000 — в Азербайджане. Согласно данным исследования, более высокую распространенность ранее диагностированной хронической обструктивной болезни легких отмечали в возрастной группе  $\geq 65$  лет по сравнению с более молодыми возрастными группами в Казахстане и Азербайджане: 73,5 и 38,5 на 1000 соответственно. Однако в Украине наибольшая распространенность наблюдалась в возрастной группе 40– 64 лет: 14,8 на 1000 [13].

В 2018 году было зарегистрировано 1669,2 случая артериальной гипертонии на 100 тыс. населения у жителей Туркестанской области.

Аутоиммунные заболевания так же составляют группу из наиболее распространенных заболеваний. Согласно официальной статистике в 2017 году в Туркестанской области было зафиксировано 14,4 случая на 100 тыс. взрослого населения, тогда как в 2018 году данный показатель снизился на 21,5%, до 11,3 случая на 100 тыс. взрослого населения.

Анализируя полученные результаты, мы выявили две обширные группы болезней органов пищеварения — это болезни печени и язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки. Также, нами с 2017 по 2018 годы был проанализирован уровень заболеваемости органов пищеварения среди населения по Туркестанской области, согласно официальной статистике и отмечена положительная динамика заболеваний органов пищеварения среди населения. В 2017 году уровень общей заболеваемости находился на уровне 7303,0 на 100 тыс. населения, однако в 2018 году данный показатель опустился до 4854,5 на 100 тыс. населения или на 33,5%. Динамика по отдельным нозологиям также показала положительный тренд. Например, показатель по болезням печени находился на уровне 898,7 случая на 100 тыс. населения, тогда как в 2018 году он составил 527,8 случая на 100 тыс. населения, спад составил 41,2%. Схожая тенденция отмечена и при анализе язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, уровень заболеваемости находился на уровне 85 человека на 100 тыс. населения в 2017 году, в 2018 был отмечен спад регистрируемых случаев на 34,1%, до 56 человека на 100 тыс. населения [3].

Распространенность сахарного диабета выше в странах среднего и низкого дохода. В Глобальном докладе ВОЗ по проблеме сахарного диабета заявлено, что по статистическим данным во всем мире 422 миллиона человек уже страдают сахарным диабетом. Приведенные данные включают официально зарегистрированных больных до 2014 года -это составляет 8,5% населения и их количество с каждым годом возрастает [8]. В 2009 году эпидемиологи ВОЗ прогнозировали, что рост людей с сахарным диабетом

достигнет до 7,7%, что составляет 439 миллионов взрослого населения мира только к 2030 году. Однако, как видно, эти цифры почти приблизились к данным 2014 года [8,14].

Заболеваемость по Республике Казахстан, также схожа с мировыми трендами и показывает увеличение числа регистрируемых случаев сахарным диабетом в 2018 году на 4,8% по сравнению с 2016 годом. Однако, если смотреть отдельно на Туркестанскую область, то ситуация вокруг диабета остаётся более стабильной. В 2018 году количество выявленных случаев составило 154,5 на 100 тыс. населения, что меньше на 4,3% за аналогичный период 2016 года, а именно 161,6 на 100 тыс. населения [3].

Согласно данным Министерства здравоохранения РК, в 2018 году количество заболевших онкопатологией по республике составило 747,9 на 100 тыс. населения, тогда как в 2017 году этот показатель находился на более низком уровне в 671,9 на 100 тыс. населения. Данный показатель выше на 20,3% по сравнению за аналогичный период 2016 года. Если говорить в отдельности про Туркестанскую область, то также прослеживается отрицательная динамика. Например, в 2016 году в области было зарегистрировано 305,8 случаев на 100 тыс. населения, данный показатель выше на 32,8% в 2017 и на 86,8% в 2018 году, соответственно.

Паразитарные заболевания и инфекционные заболевания являются большой медико-социальной проблемой для Республики Казахстан. Заболеваемость повсеместно распространена на территории страны, однако можно выделить 3 зоны: 1-я группа территорий с низким уровнем заболеваемости от 100 до 1000 на 100 тыс. населения (Алматинская, Атырауская, Карагандинская и Туркестанская области), 2-я группа со средним уровнем – 1000-2000 на 100 тыс. населения (Мангистауская, Акмолинская, Актюбинская, Западно-Казахстанская, Жамбылская, Костанайская, Кызылординская, Павлодарская, Восточно-Казахстанская области) и 3-я группа с высоким уровнем – <2000 на 100 тыс. населения (Северо-Казахстанская область) [3].

Причины роста заболеваемости людей связаны с несоблюдением личной гигиены населения и правил содержания домашних животных, недостаточным контролем численности безнадзорных животных, дегельминтизации служебных и домашних собак. Данная ситуация несет риск загрязнения окружающей среды и обсеменения ее возбудителями биогельминтозов. Как было сказано выше, Туркестанская область относится к областям с низкой частотой распространённости инфекционных или паразитарных заболеваний. Однако, так было не всегда, еще в 2016 году область попадала в среднюю группу. Тогда этот показатель составлял 1001,0 на 100 тыс. населения, с этого времени наблюдается стойкий тренд на улучшение эпидемиологической обстановки. В 2018 году количество зарегистрированных случаев составило 768,2 на 100 тыс. населения, что на 23,2% ниже, чем за аналогичный период 2016 года. Количество случаев по Туркестанской области ниже на 42,2% чем, в среднем по Республике Казахстан.

## Выводы

Пожилые люди Туркестанской области в возрасте от 60 лет и старше чаще всего страдают хронической сердечной недостаточностью (79,5%) и обструктивной болезнью легких (25,8%) от общего числа опрошенных респондентов. Как было отмечено выше, данные патологии нередко сопутствуют друг другу. Кроме того, данный тренд можно проследить по всей стране согласно данным Комитета по статистике Министерства национальной экономики Республики Казахстан. Остальные патологии, которые были представлены при анализе, а именно: аутоиммунные заболевания (11,6%), болезни печени (8,8%), сахарный диабет (8,7%), артериальная гипертония (4,1%), язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки (2,8%), депрессия (2,5%), злокачественные опухоли (1,7%), инфекционные или паразитарные заболевания (1,1%) имеют относительно низкую распространённость среди респондентов. Учитывая высокую распространённость хронических неинфекционных заболеваний в стране, необходимо развивать и планировать программы профилактического вмешательства для укрепления здоровья населения.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие конфликта интересов при выполнении данного исследования и гарантируют, что в статье нет фактов плагиата.

*Данный материал предлагается к печати впервые и не задается на рассмотрении в других издательствах.*

**Вклад авторов:** – равномерный.

**Финансирование:** в финансировании статьи сторонние организации участия не принимали, дополнительных источников финансирования нет.

## Литература:

1. Аканов А., Ямашита С, Меерманов С. и др. Пожилые люди и их проблемы: опыт Японии и Казахстана. – Нагасаки, Алматы, 2008. – 166 с.
2. Аканов А.А., Тулебаев К.А., Ешманова А.К., Чайковская В.В. Анализ состояния и перспективы развития гериатрической помощи населению Казахстана // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27, №3. С. 589-595.
3. Аналитический материал расширенной коллегии Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 2018 г. – Астана. С.31-39.
4. Бенберин В.В. Вопросы развития геронтологической службы в Казахстане // Журнал НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК. 2013. С. 93.-95.
5. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011 –2015 годы (утверждена Указом Президента Республики Казахстан 29 ноября 2010 года, №1113). <http://93.191.231.4/en/programmy/2250-gosudarstvennaya-programma-razvitiya-zdravookhraneniya-na-2011-2015-gody-salamatty-aza-stan.html> (дата обращения: 20.07.2019).
6. Государственная программа развития здравоохранения РК «Денсаулық» на 2016-2019 г. <http://www.ecaqa.org/doxs/10.pdf>. (дата обращения: 20.07.2019).
7. Старшее поколение в Казахстане: взгляд в будущее. Национальный отчет о человеческом

развитии. – Алматы, 2005. – 144 п. <https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Ageing%20Report%20Executive%20Summary%20RUSSIAN%20Final%20low%20resolution.pdf> (дата обращения: 05.06.2019)

8. Старение в XXI веке: триумф и вызов. Пресс релиз Финал. 2011. С. 1-10.

9. ВОЗ, Первый глобальный доклад ВОЗ по проблеме сахарного диабета, 2016 г. <http://www.who.int/en> (дата обращения: 12.06.2019).

10. ВОЗ, Европейское региональное бюро, <http://www.euro.who.int/ru/countries/kazakhstan/data-and-statistics/infographic-depression-in-kazakhstan-2017> (дата обращения: 29.07.2019).

11. Benberin V.V., Akhetov A.A., Tanbaeva G.Z. Medical social modeling technologies for active aging in Kazakhstan // *Adv Gerontol.* 2015. Vol. 28(1). P. 173-176.

12. Devi S. Reforming health care in Kazakhstan // *Lancet.* 2014. Vol. 383-9936. P. 2197-2198.

13. Nugmanova D., Feshchenko Y., Iashyna L. et al. The prevalence, burden and risk factors associated with chronic obstructive pulmonary disease in Commonwealth of Independent States (Ukraine, Kazakhstan and Azerbaijan): results of the CORE study // *BMC Pulm. Med.* 2018. №18(1). R. 26-34. [in Russian]

14. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. «Diabetes Research and Clinical Practice», 87(1):4-14 November 2009.

#### References:

1. Akanov A., Yamashita S, Meyermanov S. i dr. Pozhilye lyudi i ikh problemy: opyt Japonii i Kazakhstana [Elderly people and their problems: the experience of Japan and Kazakhstan]. – Nagasaki, Almaty, 2008. – 166 p. [in Russian]

2. Akanov A.A., Tulebaev K.A., Eshmanova A.K., Chajkovskaja V.V. Analiz sostoyaniya i perspektivy razvitiya geriatricheskoi pomoshhi naselenyu Kazakhstana [Analysis of the state and development prospects of geriatric care for the population of Kazakhstan]. *Uspekhi gerontologii* [The successes of gerontology]. 2014. T. 27, №3. pp. 589-595. [in Russian]

3. Analiticheskii material rasshirennoi kollegii Ministerstva zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 2018 g. [The analytical material of the extended board of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan from 2018]. – Astana. 31,39[in Russian]

4. Benberin V.V. Voprosy razvitiya gerontologicheskoi sluzhby v Kazakhstane Kazakhstana [Issues of development of gerontological services in the Republic of Kazakhstan]. *Zhurnal NII kardiologii i vnutrennikh boleznei MZ RK* [Journal of the Research Institute of Cardiology and Internal Diseases of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan]. 2013. p. 93. [in Russian]

5. Gosudarstvennaya programma razvitiya zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan «Salamatty Kazakhstan» na 2011–2015 gody (utverzhdena Ukazom Prezidenta Respubliki Kazakhstan 29 noyabrya 2010 goda, №1113). [The State Program for the Development of Health Care of the Republic of Kazakhstan “Salamatty Kazakhstan” for 2011-2015 (approved by Decree of the President of the Republic of Kazakhstan on November 29, 2010, No. 1113)] <http://93.191.231.4/en/programmy/2250-gosudarstvennaya-programma-razvitiya-zdravookhraneniya-na-2011-2015-gody-salamatty-aza-stan.html> (data obrashheniya: 20.07.2019). [in Russian]

6. Gosudarstvennaya programma razvitiya zdravookhraneniya RK «Densaulyk» na 2016-2019 g. [The State Health Development Program of the Republic of Kazakhstan “Densaulyk” for 2016-2019] <http://www.ecaqa.org/doxs/10.pdf> (data obrashheniya: 20.07.2019) [in Russian].

7. Starshee pokolenie v Kazakhstane: vzglyad v budushhee. Natsional'nyi otchet o chelovecheskom razviti [The older generation in Kazakhstan: a look into the future. National Human Development Report] – Almaty, 2005. – 144 p. <https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Ageing%20Report%20Executive%20Summary%20RUSSIAN%20Final%20low%20resolution.pdf> (data obrashheniya: 05.06.2019) [in Russian]

8. Starenie v XXI veke: triumf i vyzov. Pressrelease Final. [Aging in the 21st century: triumph and challenge. Press Release Final]. 2011.1.10. [in Russian]

9. VOZ, Pervyi global'nyi doklad VOZ po probleme sakharnogo diabeta, 2016 g. [WHO, First Global WHO Diabetes Report 2016] <http://www.who.int/en/> (data obrashheniya: 12.06.2019). [in Russian]

10. VOZ, Evropeiskoe regionalnoe byuro [WHO, Regional Office for Europe], <http://www.euro.who.int/ru/countries/kazakhstan/data-and-statistics/infographic-depression-in-kazakhstan-2017> (data obrashheniya: 29.07.2019).

11. Benberin V.V., Akhetov A.A., Tanbaeva G.Z. Medical social modeling technologies for active aging in Kazakhstan. *AdvGerontol.* 2015. Vol. 28(1). P. 173-176.

12. Devi S. Reforming health care in Kazakhstan. *Lancet.* 2014. Vol. 383-9936. P. 2197-2198.

13. Nugmanova D., Feshchenko Y., Iashyna L. et al. The prevalence, burden and risk factors associated with chronic obstructive pulmonary disease in Commonwealth of Independent States (Ukraine, Kazakhstan and Azerbaijan): results of the CORE study. *BMC Pulm. Med.* 2018. №18(1). R. 26-34. [in Russian]

14. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z., *Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030.* «Diabetes Research and Clinical Practice», 87(1):4-14 November 2009.

#### Контактная информация:

**Архипов Виктор Александрович** – слушатель программы PhD, Высшая Школа Общественного Здравоохранения, г.Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** 050060, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Утепова 19 А.

**E-mail:** [arkhipov.kz@gmail.com](mailto:arkhipov.kz@gmail.com)

**Телефон:** +61 416 227 953

Получена: 29 августа 2019 / Принята: 2 ноября 2019 / Опубликовано online: 30 декабря 2019

УДК 612.172.1:616-089

## **МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И АНГИОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА АУТОВЕНОЗНОГО КОНДУИТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ ВЫДЕЛЕНИЯ ДЛЯ АОРТО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ**

**Арман М. Курманов<sup>1</sup>, Сабит М. Жусупов<sup>1</sup>,  
Карлыгаш А. Нарешева<sup>2</sup>, Тимур А. Раимханов<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> «Областной кардиологический центр г. Павлодар», г. Павлодар, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Актуальность темы исследования:** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее распространенной причиной смерти во всем мире, которая делает ее одной из самых важных проблем общественного здравоохранения. Варианты лечения ИБС включают консервативное лечение, чрескожное коронарное вмешательство и аорто-коронарное шунтирование (АКШ). С начала 1990-х годов методика подготовки большой подкожной вены, при которой забор кондуита происходил вместе с окружающей тканью, получил название "no-touch" (NT). Этот метод обеспечивает большую степень проходимости, сохранение функции левого желудочка, и улучшенный клинический результат, по сравнению с традиционным забором, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

**Цель исследования:** провести сравнительный анализ проходимости кондуита, взятых традиционным способом и щадящей методикой (no-touch).

**Материалы и методы:** в клинике областного кардиологического центра г. Павлодара с января по ноябрь 2017 г. была использована разработанная нами новая технология малотравматичной эксплантации аутовен для КШ у пациентов с ИБС. Для оценки изменений, возникающих при эксплантации аутовены по предложенной нами технологии и по традиционной методике, было использовано 69 фрагментов большой подкожной вены бедра (БПВ) пациентов. Для сравнения травматичности обеих методик использовали световую микроскопию фрагментов аутовен. Проведено морфологическое исследование 69 фрагментов большой подкожной вены: 35 участков вен, взятых по классической методике, и 34 – по малотравматичной технологии. Ангиографическому исследованию были подвергнуты 33 (94,2%) пациентов в группе классического метода и 31 (91,1%) пациентов в группе малотравматичного метода. Изучена проходимость 64 аутовенозных шунтов (33 — после классического метода, 31 — после none touch).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы SPSS. Определение статистической значимости различий осуществлялось путем использования методики Манна-Уитни для сравнения групп. Для сравнения частотных показателей применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона. Граничным уровнем значимости различий для опровержения нулевой гипотезы принимали  $p < 0,05$ .

**Результаты:** проходимость шунтов после метода «no touch» составила 96%, (что сопоставимо с результатом функционирования передней межжелудочковой артерии), после забора классическим методом 82%. При исследовании морфологических изменений сосудистой стенки вены в процессе ее выделения способом «no touch», было отмечено, что эндотелиальная поверхность в основном сохраняла свою целостность и складчатость по сравнению с обычным методом. Тотальная десквамация эндотелия характерна для классического метода и встречалась в 15% случаев.

**Выводы:** метод «no touch» обеспечивает высокий уровень проходимости венозных трансплантатов и сравним с уровнем проходимости передней межжелудочковой артерией.

**Ключевые слова:** аорто-коронарное шунтирование, no touch, аутовенозный шунт.

### **Abstract**

## **MORPHOLOGICAL AND ANGIOGRAPHIC ASSESSMENT OF AUTOVENOUS CONDUIT WITH VARIOUS METHODS OF ISOLATION FOR CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING**

**Arman M. Kurmanov<sup>1</sup>, Sabit M. Zhusupov<sup>1</sup>,  
Karlygash A. Naresheva<sup>2</sup>, Timur A. Raimkhanov<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> Regional cardiological center, Pavlodar city, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** Ischemic heart disease remains one of the leading causes of death worldwide. Treatment options for coronary artery disease include conservative treatment, percutaneous coronary intervention, and coronary artery bypass



grafting (CABG). Since the beginning of the 1990s, the technique for preparing a large saphenous vein, in which conduit was taken together with the surrounding tissue, was called "no-touch" (NT). This method provides a greater degree of patency, preservation of the function of the left ventricle, and an improved clinical result, compared with the traditional fence both in the short and long term.

**The purpose of the research:** conduct a comparative analysis of conduit patency, taken in the traditional way and gentle method (no-touch).

**Materials and research methods:** In the clinic of the regional cardiology center in Pavlodar from January to November 2017, used a new technology for low-traumatic vein explantation for CABG in patients with coronary artery disease. The methods of descriptive and comparative statistics were used. To assess the changes that occur during vein explantation according to our proposed technology and the traditional method, 69 fragments of the saphenous vein of the femor (BPV) of the patients were used. To compare the trauma of both methods, light microscopy of vein fragments was used. A morphological study of 69 fragments of the large saphenous vein was carried out: 35 sections of veins taken according to the classical method, and 34 – using low-traumatic technology. The study involved 33 (94.2%) patients in the classical method group and 31 (91.1%) patients in the low-traumatic method group. The patency of 64 autovenous shunts was studied (33 after the classical method, 31 after none touch).

Statistical processing the results of the study was carried out using the SPSS program. The statistical significance of differences was determined by using the Mann-Whitney method to compare groups. To compare frequency indicators, Pearson's  $\chi^2$  criterion was used. The boundary level of significance of differences for the refutation of the null hypothesis was taken  $p < 0.05$ .

**Results:** The permeability of shunts after the no touch method was 96%, (which is comparable with the result of the functioning of the anterior interventricular artery), after 82% of the classical method was taken. In the study of morphological changes in the vascular wall of the vein in the process of its isolation by the "no touch" method, it was noted that the endothelial surface basically retained its integrity and folding compared to the conventional method. Total desquamation of the endothelium is characteristic of the classical method and was found in 15% of cases.

**Conclusions:** The "no touch" method provides a high level of patency of venous grafts and is comparable with the level of patency of the anterior interventricular artery.

**Key words:** coronary artery bypass grafting, no-touch, autovenous shunt.

Түйіндеме

## ҚОЛҚА-КОРОНАРЛЫҚ ҰШТАСТЫРУҒА АРНАЛҒАН БӨЛІНУДІҢ ӘРТҮРЛІ ӘДІСТЕРІ КЕЗІНДЕГІ АУТОВЕНОЗДЫ КОНДУИТТІҢ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ АНГИОГРАФИЯЛЫҚ БАҒАЛАУЫ

Арман М. Курманов <sup>1</sup>, Сабит М. Жусупов <sup>1</sup>,  
Карлығаш А. Нарешева <sup>2</sup>, Тимур А. Раимханов <sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> «Павлодар қ. облыстық кардиологиялық орталығы», Павлодар қ., Қазақстан Республикасы.

**Зерттеу тақырыбының өзектілігі:** Жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) бүкіл әлемде өлімнің ең көп тараған себебі болып табылады, ол оны қоғамдық денсаулық сақтаудың ең маңызды мәселелерінің бірі етеді. ЖИА-ны емдеу нұсқалары консервативті емді, коронарлық араласуды және қолқа-коронарлық шунттауды (ҚКШ) қамтиды. 1990 жылдардың басынан бастап кондуит алу кезінде қоршаған тіндермен бірге болған үлкен теріасты көктамырларын дайындау әдістемесі, "no-touch"(NT) деп аталды. Бұл әдіс қысқа мерзімді және ұзақ мерзімді келешекте дәстүрлік алумен салыстыру бойынша, өтімділіктің үлкен дәрежесін, сол жақ қарыншаның қызметін сақтауды, және жақсартылған клиникалық нәтижесін қамтамасыз етеді.

**Жұмыстың мақсаты:** дәстүрлік тәсілмен және сақталған әдіспен алынған (no-touch), кондуит өткізгіштігіне салыстырмалы талдау жүргізу.

**Материалдар мен әдістер:** 2017 жылдың қаңтарынан бастап қарашасына дейін Павлодар қаласының облыстық кардиологиялық орталығының клиникасында ЖИА бар емделушілерде КШ үшін аутовеннің аз жарақаттық эксплантациясының біз өзірлеген жаңа технологиясы пайдаланылды. Сипаттамалы және салыстырмалы статистиканың әдістері қолданылды. Аутовендерді эксплантациялау кезінде пайда болған өзгертулерді бағалау үшін, біз ұсынған технология және дәстүрлік әдістеме бойынша емделушілердің үлкен теріасты жамбас көктамырының (ТЖК) 69 фрагменті пайдаланылды. Екі әдістің жарақаттығын салыстыру үшін аутовен фрагменттерінің жарықтық микроскопиясын пайдаланды. Үлкен тері асты көктамырының 69 фрагментіне морфологиялық тексеру жүргізілді: классикалық әдіс бойынша алынған көктамырының 35 жерінен, және аз жарақаттану технологиясы бойынша 34 жерінен. Ангиографиялық зерттеуге классикалық әдіс тобындағы 33 (94,2%) пациент және аз жарақаттық әдіс тобындағы 31 (91,1%) пациент тартылды. 64 аутовеноздық шунттың өтуі зерттелді (33 - классикалық әдістен кейін, 31 - none touch кейін).

Зерттеу нәтижелерінің статистикалық өңдеуі SPSS бағдарламасының көмегімен жүргізілді. Айырмашылықтардың статистикалық маңыздылығы топтарды салыстыру үшін Манн-Уитни әдісін қолдану арқылы

анықталды. Жілік көрсеткіштерін салыстыру үшін Пирсонның  $\chi^2$  критерийі қолданылды. Нөлдік гипотезаны жоққа шығару үшін айырмашылықтардың шекаралық деңгейі  $p < 0.05$  алынды.

**Нәтижесі:** шунттардың «no touch» әдісінен кейінгі өтуі 96%, (бұл алдыңғы қарыншааралық артерияның жұмыс істеу нәтижесімен салыстыруға болады), классикалық әдіспен алудан кейін 82% құрады. Көктамырдың тамырлы қабырғасының морфологиялық өзгерістерін «no touch» әдісімен бөлу процесінде зерттеген кезде, әдеттегі әдіспен салыстырғанда эндотелийдің үсті негізінен өзінің бүтіндігі мен қатпарлығын сақтағаны атап өтілді (сурет. 2). Эндотелийдің тұтас сыдырылуы классикалық әдіске тән және 15% жағдайда кездеседі.

**Қорытындысы:** «no touch» әдісі көктамыр транспланттардың өтуін жоғары деңгейде қамтамасыз етеді және алдыңғы қарынша аралық артериялардың өту деңгейімен салыстырылады.

**Негізгі сөздер:** қолқа-коронарлық шунттауды, no touch, аутовеноздық шунт.

### Библиографическая ссылка:

Курманов А.М., Жусупов С.М., Нарешева К.А., Раимханов Т.А. Морфологическая и ангиографическая оценка аутовенозного кондуита при различных методах выделения для аорто-коронарного шунтирования // Наука и Здоровье. 2019. 6 (Т.21). С. 49-55.

Kurmanov A.M., Zhupov S.M., Naresheva K.A., Raimkhanov T.A. Morphological and angiographic assessment of autovenous conduit with various methods of isolation for coronary artery bypass grafting // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 6, pp. 49-55.

Курманов А.М., Жусупов С.М., Нарешева К.А., Раимханов Т.А. Қолқа-коронарлық ұштастыруға арналған бөлінудің әртүрлі әдістері кезіндегі аутовенозды кондуиттің морфологиялық және ангиографиялық бағалауы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 6 (Т.21). Б. 49-55.

### Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее распространенной причиной смерти во всем мире, которая делает ее одной из самых важных проблем общественного здравоохранения. Варианты лечения ИБС включают консервативное лечение, чрескожное коронарное вмешательство и аорто-коронарное шунтирование (АКШ) [16]. Аорто-коронарное шунтирование является одной из самых распространенных операций, выполняемых во всем мире [10]. Эффективность коронарной хирургии напрямую связана с проходимостью шунта. Обычно используемые трансплантаты в хирургической реваскуляризации включают внутреннюю грудную артерию (ИТА), лучевую артерию, желудочно-сальниковую артерию и большую подкожную вену [11]. В 1967 году кардиохирург из Аргентины Рене Фавалоро, впервые использовал большую подкожную вену в качестве трансплантата для пациентов, которым была проведена аорто-коронарное шунтирование. В последующие 50 лет этот сосуд стал наиболее часто используемым кондуитом для реваскуляризации миокарда [10]. Большая подкожная вена использовалась в первых операциях АКШ и за исключением реваскуляризации левой передней нисходящей артерии (LAD), она остается наиболее часто используемым кондуитом, за счёт технически несложного забора вены и в использовании, благодаря большому диаметру. Также за счёт длины она может достигать любой коронарной артерии и может быть использована для пересадки нескольких сосудов [8]. Хотя АКШ улучшает выживаемость и симптомы у отдельных пациентов, хирургический успех зависит от, насколько долго остаётся проходимым трансплантат, а нарушение проходимости кондуита ассоциируется с плохими результатами. Прочность и долговечность вены не идеальны. По данным многих авторов окклюзия трансплантата в течение первых 12-18

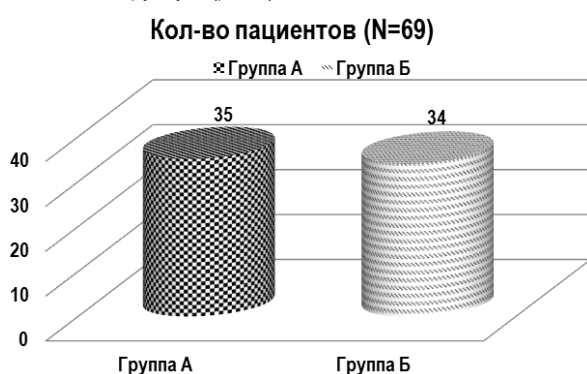
месяцев после операции достигает 25% [3,5,17]. От 1 до 5 лет 5–10% венозных шунтов окклюдуются, а от 6 до 10 лет, дополнительно 20-25% закрываются. Через 10 лет после операции, только около половины трансплантатов проходимы, и из них только половина свободна от стеноза [5]. Лабораторные исследования выявили, что повреждение сосудов во время хирургической подготовки влияет на проходимость трансплантата [1,17]. В 1996 году шведский кардиохирург Союза предложил методику забора большой подкожной вены, получившей название «no-touch» (NT). Эта техника включает в себя выделение трансплантата с окружающей, периваскулярной тканью, без прямого контакта с веной и без растяжения кондуита под высоким давлением. Рандомизированное контролируемое исследование продемонстрировало улучшение проходимости трансплантата в краткосрочном и среднесрочном периодах, уменьшение гиперплазии интимы с использованием техники «no-touch» по сравнению с традиционным забором кондуита [17]. С помощью этой техники было показано, снижение риска возникновения спазма и необходимости растяжения и, следовательно сохранение целостности стенки сосуда [1,6,17]. Этот метод обеспечивает большую степень проходимости [6,17], сохранение функции левого желудочка [2], и улучшенный клинический результат [2,6], по сравнению с традиционным забором как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

**Цель исследования** - провести сравнительный анализ проходимости кондуита, взятых традиционным способом и щадящей методикой (no-touch).

**Материалы и методы.** В клинике областного кардиологического центра г. Павлодара с января по ноябрь 2017 г. была использована технология малотравматичной эксплантации аутовен для АКШ у пациентов с ИБС. Проводилось нерандомизированное контролируемое клиническое испытание.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы SPSS. Использовались методы описательной и сравнительной статистики. Определение статистической значимости различий осуществлялось путем использования методики Манна-Уитни для сравнения групп. Для сравнения частотных показателей применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона. Граничным уровнем значимости различий для опровержения нулевой гипотезы принимали  $p < 0,05$ .

Для оценки изменений, возникающих при эксплантации аутовены по предложенной нами технологии и по традиционной методике, было использовано 69 фрагментов большой подкожной вены бедра (БПВ) пациентов. Из них 35 фрагментов было эксплантировано по классической методике включено в группу А, а 34 – по предложенной нами малотравматичной технологии включено в группу Б (рис. 1).



**Рисунок 1. Распределение пациентов по группам**  
(Fig. 1. The distribution of patients into groups)

Для сравнения травматичности обеих методик использовали световую микроскопию фрагментов аутовен. Проведено морфологическое исследование 69 фрагментов большой подкожной вены: 35 участков вен, взятых по классической методике, и 34 – по малотравматичной технологии. Окраску микропрепаратов для световой микроскопии производили гематоксилином, эозином, пикрофуксином по ван Гизону. Анализ материала производили с помощью светового микроскопа Olympus при увеличении  $\times 100$ ,  $\times 200$  и  $\times 400$ . Всем пациентам в обеих группах, было предложено проведение ангиографической оценки через год после операции. Однако по 1 пациенту в каждой группе умерли до завершения исследования. Один пациент в группе А и двое человек в группе Б отказались от повторного исследования. Пройдямость аортокоронарных шунтов изучена через 1 год после операции. Все пациенты в обеих группах на этих сроках были живы.

**Группа А.** Большая подкожная вена выделялась с помощью продольного разреза на голени, если необходимо разрез продлевался на бедро, вена очищалась от адвентиции и окружающих тканей, проводилась полная ее скелетизация, боковые ветви перевязывались лигатурами. Вена по ходу выделения, растягивалась вручную с помощью шприца с физиологическим раствором, эксплантировалась и сохранялась до применения в солевом растворе комнатной температуры. Традиционная методика

эксплантации аутовены осуществлялась с помощью скальпеля, ножниц и электрокоагулятора.

**Группа Б.** Большая подкожная вена обнажалась продольным разрезом на голени, все видимые боковые ветви лигировались. Выделение БПВ выполнялось с сохранением периваскулярных тканей по 0,5 см с обеих сторон, с сохранением адвентиции. После эксплантации вена хранилась в крови, полученной из канюли аорты до охлаждения, проверялась на утечку из дистального анастомоза, проксимальный конец трансплантата был кратко связан с артериальной канюлей. Соответственно, трансплантат не был ни промыт, ни растянут вручную.

**Критерии исключения** были следующие в обеих группах: возраст старше 70 лет, креатинин выше 120 моль / л, коагулопатия, комбинированная процедура, повторное АКШ, тяжелые заболевания периферических сосудов и инсулинозависимый диабет. Операции выполнялись не менее чем на 2-х сосудах. У каждого пациента производился забор 1-й внутренней грудной артерии, 1 вены традиционным способом или щадящей методикой. Внутренняя грудная артерия всегда была использована для шунтирования левой передней нисходящей коронарной артерии, и вены, выделенные традиционной методикой и методом по-touch для шунтирования русла огибающей артерии или правой коронарной артерии. Дистальные анастомозы трансплантата были выполнены с использованием 7-0 пролен непрерывных швов. Проксимальные анастомозы пришивались к аорте 6-0 пролен непрерывными швами. У всех больных операции выполнялись на искусственном кровообращении ( $28^{\circ}$  до  $30^{\circ}\text{C}$ ) и использовался кардиоплегический раствор холодной крови ( $4^{\circ}\text{C}$ )

Средний возраст для группы А составил  $62,32 \pm 9,55$  года, для группы Б -  $60,91 \pm 6,53$  лет. (Таблица 1).

Женский пол 10 человек для традиционного забора и 12 для малотравматичной технологии. Мужской пол 25 пациентов для группы А и 22 для группы Б.

Курящих было 7 (20%) больных в группе А и 5 (15%) в группе Б. Все пациенты в обеих группах получали аспирин в дозе 100 мг / сут, который был начат на следующий день после операции; это лечение было рекомендовано использовать на неопределенный срок. Клопидогрель (75 мг в день) добавляли одновременно к аспирину, который пациенты получали в течение 1 года послеоперационного периода. Все контрастные инъекции были выполнены вручную с йодиксанолом 320 мг/мл (Видиксанол, Нур-Май Фармация, Республика Казахстан) как минимум с 2 позициями для каждого сосуда. Стеноз был оценен как значительный, когда сужение диаметр просвета был более 50% по сравнению с нормальным просветом сосуда или наличие диффузного сужения диаметром до 1 мм. Шунты, которые не визуализировались во время ангиографической оценки, были определены как окклюзированные. Данное исследование проведено в рамках магистерской работы «Совершенствование забора венозного кондукта при аорто-коронарном шунтировании».

Информированное согласие пациентов на участие в исследовании было получено.

**Таблица 1. Характеристика пациентов.**

Характеристика пациентов		Хирургическая техника		
		Обычный способ	"No touch"	Стат критерий, р
Число пациентов		35(100%)	34(100%)	
Пол муж\жен		25\10 (71%-29%)	22\12 (65%-35%)	Хи-квадрат=0,36, р=0,55
Возраст сред (диапазон)		62,32±9,55 лет	60,91±6,53 лет	Манна-Уитни=130,5, р=0,46
Курящие		7(20%)	5(14,7%)	Хи-квадрат=0,34, р=0,56
Диабет		8(22,8%)	7(20,5%)	Хи-квадрат=0,05, р=0,82
Дислипидемия		9(25,7%)	11(32,3%)	Хи-квадрат=0,36, р=0,54
Артериальная гипертензия		16(45,7%)	14(41,1%)	Хи-квадрат=0,14, р=0,70
Диагноз	Стабил стенокар	14(40%)	16(47%)	Хи-квадрат=0,34, р=0,55
	Нестаб стенокар	12(34,2%)	10(29,4%)	Хи-квадрат=0,18, р=0,66
	Инфаркт миокар	9(25,8%)	8(23,6%)	Хи-квадрат=0,04, р=0,83
Ожирение		18(51,4%)	16(47%)	Хи-квадрат=0,13, р=0,81

**Результаты**

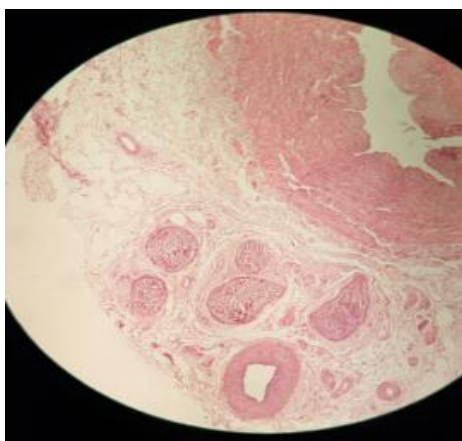
По морфологическим данным в 27 фрагментах вен, эксплантированных классическим способом, были отмечены участки десквамации эндотелия, отек компонентов сосудистой стенки, а также ее надрывы как в циркулярно-продольном, так и в перпендикулярно-продольном направлении. Во фрагментах вен, эксплантированных с помощью малотравматичного способа, очаговая десквамация эндотелия была выявлена только в 6 случаях, в остальных венах интима

и другие элементы сосудистой стенки были структурно сохранены (рис 2).

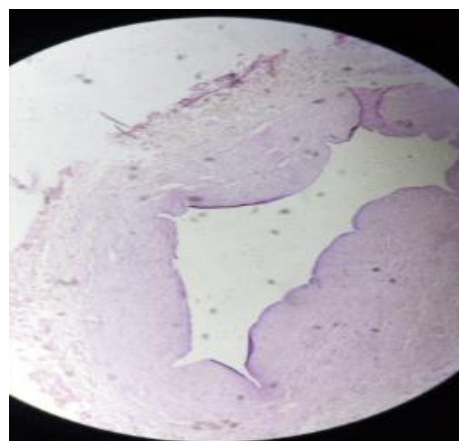
В 5 случаях, у вен, выделенных традиционным способом, была отмечена тотальная десквамация эндотелия (рис 3). В кондуитах, выделенных с помощью малотравматичной методики тотальной десквамации эндотелия не отмечено. Во фрагментах аутовен, эксплантированных по малотравматичной технологии, наблюдалось значительное количество и высокая сохранность vasa vasorum.



**Рисунок 2. Сравнение метода «no-touch» и классического метода по морфологическим данным.**



**Рисунок 3. Сохранение эндотелия интимы, нервных стволиков и сосудов паравазальной клетчатки при малотравматичном методе×10.**



**Рисунок 4. Тотальная десквамация эндотелия при обычном методе×10.**

Ангиографическому исследованию были подвергнуты 33 (94,2%) пациентов в группе классического метода и 31 (91,1%) пациентов в группе малотравматичного метода.

Изучена проходимость 64 аутоинозных шунтов (33 - после классического метода, 31 - после none touch). В обеих группах обнаружено сопоставимое количество функционирующих, окклюзированных и стенозированных шунтов (Таб 2).

### Обсуждение результатов

По данным Inderbitzin et al. (2015) проходимость венозных шунтов ниже артериальных трансплантатов. Частота ранней окклюзии большой подкожной вены возникает из-за тромбоза до 12% уже в течение первых шести месяцев послеоперационного периода и в дальнейшем проходимость кондуита зависит от состояния сосуда, гиперплазии интимы и развития последующего атеросклероза. Тем не менее венозные кондуиты по-прежнему необходимы, в связи с тем что, не всегда предоставляется возможным использование артериальных шунтов для аорто-коронарного шунтирования [5]. Во многих кардиохирургических центрах, большая подкожная вена используется до 80% в качестве кондуита. Это связано с многочисленными преимуществами использования большой подкожной вены, включая простоту доступа, достаточную длину для шунтирования и непродолжительное время для забора [10]. Различные усилия были предприняты для преодоления структурных и функциональных ограничений при использовании венозного кондуита в качестве обходного трансплантата [10].

Это клиническое исследование, показывает, что техника забора кондуита для аорто-коронарного шунтирования является важным фактором для

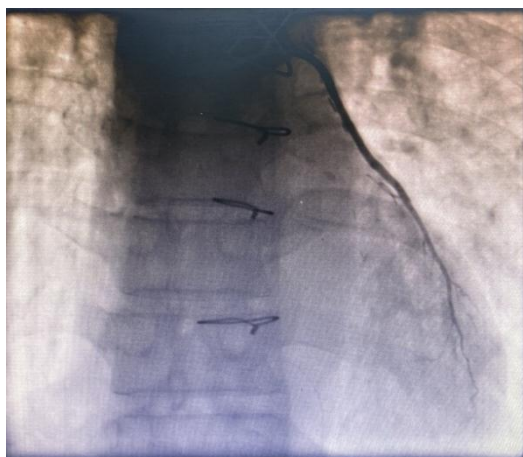


Рисунок 5. Функционирующий шунт, выделенный малотравматичным методом.

При исследовании морфологических изменений сосудистой стенки вены в процессе ее выделения способом «no touch», было отмечено, что эндотелиальная поверхность в основном сохраняла свою целостность и складчатость (рис. 3) по сравнению с обычным методом. Во фрагментах кондуитов, выделенных с помощью малотравматичного способа, очаговая десквамация эндотелия была выявлена только в 17% случаев, в то время как при классическом методе была отмечена в 75% случаев.

Тотальная десквамация эндотелия характерна для классического метода и встречалась в 15% случаев. В кондуитах выделенных с помощью малотравматичной методики тотальной десквамации эндотелия не отмечено. В фрагментах аутовен, эксплантационных по малотравматичной технологии, также наблюдалось значительное количество и высокая сохранность vasa vasorum.

долгосрочного функционирования венозного трансплантата. Методика «no touch» обеспечивает лучшую степень проходимости, чем вены которые выделялись по общепринятой методике. В традиционной группе окклюзированными оказались 6 шунтов (18%), в то время как в группе щадящей методики 1 шунт (4%) ( $P=0,05$ ).

Аутоинозные шунты выделенные с помощью метода «no touch» через 1 год после операции функционировали лучше, чем шунты, выделенные по классической методике. Проходимость шунтов после метода «no touch» составила 96%, (что сопоставимо с результатом функционирования передней межжелудочковой артерии), после забора классическим методом 82% (таб 2).

Таблица 2. Проходимость аутоинозных шунтов.

Состояние шунтов	Классический метод (n=33)	No touch (n=31)	Стат критерий*, р
Проходимы	20	25	Хи-квадрат=3,81 р=0,05
Стенозированы	7	5	
Окклюзированы	6	1	

Расчёт проведён для дихотомической переменной:

Шунты окклюзированные/проходимые+стенозированные

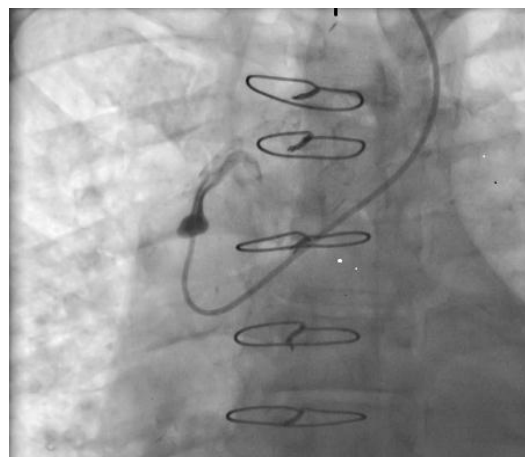


Рисунок 6. Окклюзированный шунт, выделенный классическим методом.

Улучшенная техника забора вены и хирургическая стратегия использования кондуита в качестве трансплантата продемонстрировали хорошие показатели проходимости шунтов [10]. Предыдущие исследования показали, что минимальные манипуляции с венами, которые были взяты без дилатации просвета сосуда, сохраняли свою эндотелиальную структуру и функцию [8]. Успешное применение метода «no touch» было обусловлено 1) сохранением эндотелиальной целостности трансплантатов, которые могут поддерживать способность производства оксида азота 2) сохранение «vasa vasorum», которое снижает ишемическое повреждение и в дальнейшем сохраняет функцию эндотелия 3) способностью адвентиции и окружающей ткани функционировать как буфер против стресса, тем самым уменьшая неоинтимальное и медиальное утолщение, и предотвращать перегиб трансплантата [4,7,16]. Исходное плохое состояние венозного кондуита до его забора и имплантации также

является важным фактором для плохого функционирования трансплантата [7]. Несмотря на улучшение показателей проходимости венозных трансплантатов, существует беспокойство тем, что забор кондуита методом «no touch» может привести к отеку конечностей и различным раневым осложнениям с нарушениями венозных и лимфатических каналов [17]. В нашем исследовании отмечалось небольшое краевое расхождение раны только у 1 пациента.

**Выводы.** Метод «no touch» обеспечивает высокий уровень проходимости венозных трансплантатов и сравним с уровнем проходимости передней межжелудочковой артерией.

Этот метод обеспечивает лучшую структурную, функциональную, и механическую защиту стенки вены, тем самым в результате уменьшает возможность тромбоза шунта сразу после операции и в долгосрочном периоде улучшение выражается за счёт снижения гиперплазии интимы и меди. Можно предположить что, улучшения в заборе кондуита может оказать значительное влияние в дальнейшем на проходимость трансплантата, что ведёт к улучшению качества жизни пациента и выживаемости.

#### Литература:

1. Казачков Е.Л., Семагин А.А., Анненская Е.А., Андриевских И.А. Морфологическое обоснование малотравматичного способа эксплантации аутовены для коронарного шунтирования // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 6. С. 37-42.
2. Benny Johansson, Ninos Samano, Domingos Souza, Lennart Bodin, Derek Filbey, John D Mannion, Leif Bojö. The no-touch vein graft for coronary artery bypass surgery preserves the left ventricular ejection fraction at 16 years postoperatively: long-term data from a longitudinal randomised trial // Open Heart 2015;2 p.1-7.
3. Connie N. Hess, Renato D. Lopes, C. Michael Gibson, Rebecca Hager, Daniel M. Wojdyla, et al. Saphenous Vein Graft Failure after Coronary Artery Bypass Surgery: Insights from PREVENT IV // Circulation. 2014 October 21; 130(17): p 1445–1451.
4. Dashwood M.R., Savage K., Tsui J.C., et al. Retaining perivascular tissue of human saphenous vein grafts protects against surgical and distension-induced damage and preserves endothelial nitric oxide synthase and nitric oxide synthase activity // J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;138:334–40.
5. Devdas T. Inderbitzin, Jens Bremerich, Peter Matt, Martin T., Grapow R., Friedrich S. Eckstein. One-year patency control and risk analysis of eSVS®-mesh-supported coronary saphenous vein grafts // Journal of Cardiothoracic Surgery (2015) 10 p.100-108
6. Domingos S., Souza R., Johansson B., Bojö L., Karlsson R., Geijer H., Filbey D., Bodin L., et al. Harvesting the saphenous vein with surrounding tissue for CABG provides long-term graft patency comparable to the left

internal thoracic artery: Results of a randomized longitudinal trial // J Thorac Cardiovasc Surg 2006;132: p.373-378.

7. Friedl R., Li J., Schumacher B., Hanke H., Waltenberger J., Hannekum A., et al. Intimal hyperplasia and expression of transforming growth factor-beta1 in saphenous veins and internal mammary arteries before coronary artery surgery // Ann Thorac Surg. 2004;78:1312-

8. Hwang H.Y., Kim M.A., Seo J.W., Kim K.B. Endothelial preservation of the minimally manipulated saphenous vein composite graft: histologic and immunochemical study // J Thorac Cardiovasc Surg 2012;144:690–6.

9. Yaron Moshkovitz, Ehud Raanani The art of saphenous vein grafting and patency maintenance // J Thorac Cardiovasc Surg 2016;151: p300-2.

10. Kim K.B., Hwang H.Y., Hahn S., Kim J.S., Oh S.J. A randomized comparison of the Saphenous Vein Versus Right Internal Thoracic Artery as a Y-Composite Graft (SAVE RITA) trial: one-year angiographic results and mid-term clinical outcomes // J Thorac Cardiovasc Surg 2014;148:901–8.

11. Martínez-González B., Reyes-Hernández C.G., Quiroga-Garza A., et al. Conduits Used in Coronary Artery Bypass Grafting: A Review Morphological Studies // Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2017;23: p.55–65.

12. Nikolaos A. Papakonstantinou, Nikolaos G. Baikoussis, John Goudevenos, George Papadopoulos, Efstratios Apostolakis. Novel no touch technique of saphenous vein harvesting: Is great graft patency rate provided? // Annals of Cardiac Anaesthesia, Jul-Sep-2016, Vol 19 p 481-488.

13. Ninos Samano, Michael Dashwood, Domingos Souza. No-touch vein grafts and the destiny of venous revascularization in coronary artery bypass grafting—a 25th anniversary perspective // Ann Cardiothorac Surg 2018;7(5): p.681-685

14. Sabik J.F. 3rd, Lytle BW, Blackstone E.H., Houghtaling P.L., Cosgrove D.M. Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system // Ann Thorac Surg. 2005;79: p. 544–51.

15. Sajjad Raza, Carolyn Chang, Salil Vasudeo Deo, Joseph Frank Sabik. Current role of saphenous vein graft in coronary artery bypass grafting // Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery (December 2018) 34 (Suppl 3):p.245–250.

16. Samano N., Geijer H., Liden M., et al. The no-touch saphenous vein for coronary artery bypass grafting maintains a patency, after 16 years, comparable to the left internal thoracic artery: A randomized trial // J Thorac Cardiovasc Surg 2015;150:880-8.

17. Vermaa S., Lovrena F., Pana Y., Yanagawaa B., Debb S., et al. Pedicled no-touch saphenous vein graft harvest limits vascular smoothmuscle cell activation: the Patent saphenous vein graft study // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 45 (2014) p. 717–725.

#### Контактная информация:

**Курманов Арман Мейрамгалиевич** – врач-кардиохирург Областного кардиологического центра г. Павлодар, г. Павлодар, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** S03X9A4, Республика Казахстан, г. Павлодар, ул. Ткачёва, 10/3.

**E-mail:** arkur7@mail.ru

**Телефон:** +8 771 425 42 58



Received: 16 October 2019 / Accepted: 30 October 2019 / Published online: 30 December 2019

UDC 61+378(574.41)

## FROM THE EXPERIENCE OF INTRODUCING NEW EDUCATIONAL PROGRAM AT EXAMPLE OF COMMITTEE "CELL METABOLISM" FOR THE 1-YEAR STUDENTS IN MEDICAL UNIVERSITY SEMEY

**Saltanat E. Uzbekova** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9006-120X>

**Ainash S. Orazalina** <sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4594-0138>

**Asem K. Mussainova** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0243-0456>

**Massygut R. Mynzhanov** <sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6378-2981>

**Darkhan E. Uzbekov** <sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>

<sup>1</sup> Department of Histology, <sup>2</sup> Department of Molecular Biology and Medical Genetics named after academician of NAS RK T.K. Raissov, <sup>3</sup> Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, NJSC "Medical University Semey", Semey, the Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction.** In non-profit Joint-stock Company "Medical University Semey" new integrated educational program is being introduced. It is model of education based on learning outcomes. For creation of the new educational program development of "Competency Catalogue" of graduates for all specialties was necessary to make. On base of this Catalogue all the teachers started to teach according to new standard. At current moment students of the 1<sup>st</sup> stream have finished the committee "Cell metabolism". The results of study of this committee are given in this article.

**Steps of creation of educational program.** The steps involved in creating of the educational program were the development of the "Competency Catalogue" of Undergraduate Medical Education Program, the training of the university faculty how to prepare the blueprints of their disciplines, how to work with electron platform KEYPS.

**Content of new integrated educational program.** The first 3 years the program consists of "subject committees" composing of modules of different subjects being in integration and includes different number of theoretical and practical classes. The 1<sup>st</sup> year of study consists of the four consequently following each other committees: 1. Chemical, Molecular, and Physical Fundamentals of Life; 2. Cell Metabolism; 3. Heredity and Tissues; 4. Skeletal-Muscular System.

**Assessment of students.** Assessment of students is realized in KEYPS and includes the following types of testing: formative (30% of year mark) and summative (70% of year mark).

**Results of study of committee "Cell Metabolism".** This discipline is taught for 1<sup>st</sup> year students of Faculties "General Medicine", "Pharmacy", "Nursing", "Dentistry". The Committee consists of 3 modules: 1 module – Functioning of cell components (Molecular Biology, Histology, Microbiology topics); 2 module – Basis of molecular genetics (Molecular Biology topics); 3 module – Metabolism of the cell (Biochemistry, Microbiology, Physiology topics).

**Conclusion.** New educational program demands changes not only in our syllabuses, but also in relation of faculty to teaching process and change of students' relation to study process in the direction of their self-study without daily assessment.

**Keywords:** Outcome based education, competency catalogue, integrated program.

### Резюме

## ИЗ ОПЫТА ВНЕДРЕНИЯ НОВОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ НА ПРИМЕРЕ КОММИТТИ «КЛЕТОЧНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ» ДЛЯ СТУДЕНТОВ 1 КУРСА МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА СЕМЕЙ

**Салтанат Е. Узбекова** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9006-120X>

**Айнаш С. Оразалина** <sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4594-0138>

**Асем К. Мусайнова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0243-0456>

**Масыгут Р. Мынжанов** <sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6378-2981>

**Дархан Е. Узбеков** <sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>

<sup>1</sup> Кафедра гистологии, <sup>2</sup> Кафедра молекулярной биологии и медицинской генетики имени академика НАН РК Раисова Т.К., <sup>3</sup> Кафедра патологической анатомии и судебной медицины, НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан

**Введение.** В НАО «Медицинский университет Семей» внедряется новая интегрированная образовательная программа, являющаяся моделью образования, основанного на конечных результатах. Для создания новой

образовательной программы потребовалась разработка каталога компетенций выпускника по всем специальностям, на основе которого профессорско-преподавательский состав начал преподавание по новому стандарту. На текущий момент студенты 1 потока закончили коммитты «Клеточный метаболизм», результаты изучения которого представлены в статье.

**Этапы создания новой образовательной программы.** Этапы включают разработку каталога компетенций, обучение профессорско-преподавательского состава университета составлению блупринтов, работе с электронной платформой KEYPS.

**Содержание новой интегрированной образовательной программы.** В первые три года программа включает предметные курсы "subjectcommittees", состоящие из соответствующих темам модулей (разделов) различных дисциплин, находящихся в интеграции, и включает разное число лекционных и практических часов в зависимости от раздела и дисциплины. 1 год обучения состоит из четырех последовательно следующих друг за другом коммитты: 1. Химические, молекулярные и физические основы жизни; 2. Клеточный метаболизм; 3. Наследственность и ткани; 4. Мышечно-скелетная система.

**Оценивание знаний студентов.** Оценивание студентов осуществляется в KEYPS и включает следующие виды: формативное тестирование (составляющее 30% от годовой оценки) и суммативное тестирование (составляющее 70% от годовой оценки).

**Результаты изучения коммитты «Клеточный метаболизм».** Эта дисциплина преподается студентам 1 года обучения факультетов общей медицины, фармации, сестринского дела и стоматологии. Коммитты состоит из 3 модулей: 1 модуль – Функционирование клеточных компонентов; 2 модуль – Основы молекулярной генетики; 3 модуль – Метаболизм клеток (темы биохимии, микробиологии, физиологии).

**Вывод.** Новая образовательная программа требует изменений не только в рабочих программах, но и в отношении преподавательского состава к образовательному процессу вообще, а также изменения в отношении студентов к обучению, мотивирующем их к самообразованию без ежедневного оценивания.

**Ключевые слова:** Образование, основанное на конечных результатах обучения, каталог компетенций, интегрированная программа.

Түйіндеме

## **СЕМЕЙ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІНІҢ 1 КУРС СТУДЕНТТЕРІНЕ АРНАЛҒАН "ЖАСУШАЛЫҚ МЕТАБОЛИЗМ" КОМИТТИ ҮЛГІСІНДЕ ЖАҢА БІЛІМ БЕРУ БАҒДАРЛАМАСЫН ЕНГІЗУ ТӘЖІРИБЕСІНЕН**

**Салтанат Е. Узбекова** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9006-120X>

**Айнаш С. Оразалина** <sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4594-0138>

**Асем К. Мусайнова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0243-0456>

**Масыгут Р. Мынжанов** <sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6378-2981>

**Дархан Е. Узбеков** <sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>

<sup>1</sup> Гистология кафедрасы, <sup>2</sup> ҚР ҰҒА-ның Академигі Т.К.Раисов атындағы молекулалық биология және медициналық генетика кафедрасы, <sup>3</sup> Патологиялық анатомия және сот медицина кафедрасы «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей, Қазақстан Республикасы

**Кіріспе.** "Семей медицина университеті" КеАҚ соңғы нәтижелерге негізделген білім берудің үлгісі болып табылатын жаңа интеграциялық білім беру бағдарламасы енгізілуде. Жаңа білім беру бағдарламасын құру үшін барлық мамандықтар бойынша бітірушінің құзыреттілік каталогын өңдеу талап етілді, соның негізінде профессорлық-оқытушылық құрам жаңа стандарт бойынша оқытуды бастады. Қазіргі уақытта 1-лек студенттері "Жасушалық метаболизм" коммиттиін аяқтады, олардың нәтижелері мақалада берілген.

**Жаңа білім беру бағдарламасын құру кезеңдері.** Жаңа білім беру бағдарламасын құру кезеңдеріне құзыреттілік каталогын жасау, университеттің профессорлық-оқытушылық құрамына блупринттерді құрастыруды, KEYPS электрондық платформасымен жұмыс істеуге үйрету кіреді.

**Жаңа интеграцияланған білім беру бағдарламасының мазмұны.** Алғашқы үш жылда бағдарлама "subjectcommittees" пәндік курстарын қамтиды, олар интеграциялаудағы әр түрлі пәндердің модульдерінің (бөлімдерінің) тақырыптарына сәйкес келетін дәрістер мен практикалық сағаттардың әр түрлі санын қамтиды. 1 оқу жылы төрт келесі коммиттиден тұрады: 1. Тіршіліктің химиялық, молекулалық және физикалық негіздері; 2. Жасушалық метаболизм; 3. Тұқым қуалаушылық және тіндер; 4. Бұлшық ет-қаңқа жүйесі.

**Студенттердің білімін бағалау.** Студенттердің білімін бағалау KEYPS-та жүзеге асырылады және бағалаудың келесі түрлерін қамтиды: формативті тестілеу (жылдық бағаның 30% құрайды) және суммативті тестілеу (жылдық бағаның 70% құрайды).

**"Жасушалық метаболизм" коммиттиін зерттеу нәтижелері.** Бұл пән жалпы медицина, фармация, мейірбике ісі және стоматология факультеттерінің 1 курс студенттеріне оқытылады. Коммитти 3 модульден тұрады: 1 модуль-



Жасушалық компоненттердің қызметі; 2 модуль – Молекулалық генетика негіздері; 3 модуль – Жасушалардың метаболизмі (биохимия, микробиология, физиология тақырыптары).

**Қорытынды.** Жаңа білім беру бағдарламасы тек жұмыс бағдарламаларында ғана емес, сондай-ақ жалпы оқу процесіндегі оқытушылар құрамына қатысты өзгерістерді, сондай-ақ күнделікті бағалаусыз өздігінен білім алуға ынталандыратын студенттерді оқытуға қатысты өзгерістерді талап етеді.

**Түйінді сөздер:** Оқытудың соңғы нәтижелеріне негізделген білім, құзыреттілік каталогы, интеграцияланған бағдарлама.

**Библиографическая ссылка:**

Узбекова С.Е., Оразалина А.С., Мусайнова А.К., Мынжанов М.Р., Узбеков Д.Е. Из опыта внедрения новой образовательной программы на примере коммити «Клеточный метаболизм» для студентов 1 курса Медицинского университета Семей // Наука и Здравоохранение. 2019. 6 (Т.21). С. 56-62.

Uzbekova S.E., Orzalina A.S., Mussainova A.K., Mynzhanov M.R., Uzbekov D.E. From the experience of introducing new educational program at example of committee “Cell metabolism” for the 1-year students in Medical University Semey. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 6, pp. 56-62.

Узбекова С.Е., Оразалина А.С., Мусайнова А.К., Мынжанов М.Р., Узбеков Д.Е. Семей медицина университетінің 1 курс студенттеріне арналған "Жасушалық метаболизм" коммити үлгісінде жаңа білім беру бағдарламасын енгізу тәжірибесінен // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 6 (Т.21). Б. 56-62.

**Introduction**

In September of 2019-2020 academic year, the introduction of a new educational standard for the training of future doctors began at Non-profit Joint-stock Company “Medical University Semey”. The developed integrated educational program was a joint work of the faculty of Semey Medical University and colleagues from the medial faculty of the university “Başkent” (Ankara, Turkey), the strategic partner of our university.

**Steps of creation of educational program.**

The first step in creating of the educational program was the development of the “Competency Catalogue” of Undergraduate Medical Education Program. The created catalogue of the learning outcomes is based on the competency model CanMed (2015), the Swiss catalogue of learning outcomes of medical schools (2008), as well as Turkish national Medical Education Program.

Thus, the new educational program is a model of education based on learning outcomes, i.e. each part of the educational process is aimed to achieve the final result [1]. Focusing on the results is necessary so that the student has a clear idea what should be achieved at the end of his learning of any discipline.

The improvement of the teaching model determined the need of the training of the university faculty. Therefore, during the whole spring-summer period, each department got training seminars under the guidance of a doctor of medicine, director of the Department of Innovative Education of the Semey Medical University Fazıl Serdar Gurel, who trained teachers the skills of blueprint creation (Fig. 1). This is the work program of a discipline or subject, including three mandatory components: learning outcome, content, and assessment.

Тема	Цель	Подцель	Учебные цели/достижения
Введение в гистологию. Гистотехника / Гистологияга кіріспе. Гистотехника / Introduction to Histology. Histotechnique. (Количество файлов: 3) (Scott dosya sayux: 0) (Число ссылок: 0)	Объясняет процесс приготовления гистологического препарата/Гистологиялық препараттардың дайындау үрдісін түсіндіреді/ Explains process of preparing of histological slide (Количество вопросов: 2) (Количество файлов: 0) (Scott dosya sayux: 0) (Число ссылок: 0)	Описывает этапы приготовления гистопрепарата/ Гистопрепараттардың дайындау кезеңдерін сипаттайды/ Describes stages of preparing of histological slide (Количество вопросов: 2) (Количество файлов: 0) (Scott dosya sayux: 0) (Число ссылок: 0)	Называет виды гистологических препаратов/ Гистологиялық препараттардың түрлерін атайды/ Names types of histological preparations (Количество вопросов: 1) (Количество файлов: 0) (Scott dosya sayux: 0) (Число ссылок: 0)
			Перечисляет этапы приготовления гистопрепарата/Гистопрепараттардың дайындау кезеңдерін атайды/ Lists stages of making of histological preparation (Количество вопросов: 1) (Количество файлов: 0) (Scott dosya sayux: 0) (Число ссылок: 0)
			Описывает цель фиксации материала/ Материалды бекіту мақсатын сипаттайды/ Describes aim of fixation of material (Количество вопросов: 1) (Количество файлов: 0) (Scott dosya sayux: 0) (Число ссылок: 0)

Fig.1 Blueprint.

To the beginning of the academic year, the faculty of each department had developed blueprints [2] in three languages of each theme of the lesson with the definition of

learning outcomes (low, medium, high). Each competency has questions that students must answer during formative and summative theoretical assessments. The electronic

platform for this educational program is the Turkish KEYPS program, accessible for every teacher and student. Teachers form blueprints of the themes they are responsible for; they prepare multiple choice questions (MCQ) of various difficulty levels. Students entering KEYPS can see the class schedule for the entire academic year, the theme of the lesson, the department, the name of the teacher and even the number of the classroom in which the lesson will take place.

The blueprint [3] reflects all the learning outcomes, files are attached to the topics in the form of a list of literature, Power Point Presentations, audio, video lectures, links to videos, by opening which student from his smartphone or computer receives all the information necessary for training, up to indicating the pages of the textbook. That is, everything is aimed at facilitating the mastery of discipline by the student, and ultimately, achieving the learning outcomes by him.

**Content of new integrated educational program.**

Let's consider the content of the new integrated educational program lasting 6 years, for 5 years of which students study at the undergraduate program, the last 1

year - at the internship. During the first 3 years the program consists of "subject committees". Each committee is composed of modules of different subjects being in integration and includes different number of theoretical and practical classes. For example, the 1<sup>st</sup> year of study consists of the four consequently following each other committees:

1. Chemical, Molecular, and Physical Fundamentals of Life.
2. Cell Metabolism.
3. Heredity and Tissues.
4. Skeletal-Muscular System.

Thus, the levels of structural organization of life in this sequence are kept. Preliminarily, the Curriculum Map was designed (Fig.2).

Due to the large number of the 1-st year students, the department faculty cannot teach practical classes at the same time. So, all the 1-st year students were divided into 3 streams. This became possible thanks to formation of 2 so called "pseudocommitties" including the disciplines Modern History of Kazakhstan and Information Communication Technologies.

1st Year	1st stream	Fundamentals of life	Cell metabolism	Heredity and tissues	Skeleto-muscular system	Modern History of Kazakhstan	IT in medicine
	2nd stream	IT in medicine	Fundamentals of life	Cell metabolism	Heredity and tissues	Skeleto-muscular system	Modern History of Kazakhstan
	3rd stream	Modern History of Kazakhstan	IT in medicine	Fundamentals of life	Cell metabolism	Heredity and tissues	Skeleto-muscular system
Kaz/Russ lang							
Foreign lang							
Physical training							
Skills 1							
Management of scientific investigations with bases of biostatistics + VALEOLOGY+social medicine							

**Fig.2. Curriculum Map.**

Any educational program of high schools of Kazakhstan involves teaching of the disciplines obligatory for the all types of high school including medical. Such disciplines are already mentioned above Modern History of Kazakhstan, Information Communication Technologies, and also Kazakh/ Russian, English, Physical Education, Political Science, Sociology, Culture Science, Psychology, usually these subjects are taught for the 1-2-year students.

Except four subject committees, education program involves independent and not connected with committee disciplines, such as Management of Science Research,

Biostatistics, Valeology, History of Medicine, and Public Health. They are called "corridor" disciplines. As obligatory disciplines also do not form a part of committees, they were called "corridor" too.

Academic year starts from committee #1 in September, 2019 and finishes by committee #4 in May, 2020, but the first week of the study is adaptation week, during which the students have lectures about outcome-based education, assessment methods, blueprints and KEYPS.

As was mentioned above, each committee consists of modules uniting themes of integrated disciplines.

Committee #1 “Chemical, Molecular and Physical Fundamental of Life” is divided into three modules: Buffer Systems, Bioorganics, Basics of Biochemistry and Electrogenesis. Committee #2 “Cell Metabolism” represents modules: Functioning of Cellular Components, Basics of Molecular Genetics, Metabolism of Cells. Committee #3 “Heredity and Tissues” includes such units like Basics of Genetics, Genetics and Embryology, and also Epithelial, Connective Tissues. Committee #4 “Skeletal-Muscular System” unites Muscle and Nervous tissues, and regions: Back, Thorax and Abdomen; Shoulder Girdle and Upper Limb; Lower Limb. This sequence of committees reflects levels of structural organization of living material: from

atoms and molecules to cell, from cell to tissue, from tissue to organs and to system of organs.

**Assessment of students.**

Assessment of students is realized in KEYPS and includes the following types of testing: formative and summative. Formative tests conducted after finishing of study of some module or section (30% of year mark). Depending on quantity of formative tests KEYPS calculates their average mark. Summative assessment is integrated exam of the all subjects of committee (70% of year mark). Thus, KEYPS calculates final year mark of all types of assessment taking place during the academic period. Assessment of corridor disciplines is in the end of academic year, in summer.

1 year students "Committee #1"	Group	Student	FT 1	FT 2	FT 3	Average (FT)	SumEx
09.09.19-15.10.19	1105kz	Азамат Маратулы	60,00	68,97	65,00	64,66	67,35
	1105kz	Жәнібек Жәрдемөв	80,00	58,62	55,56	64,73	48,98
	1105kz	Ануар Имандосов	67,00	51,72	70,00	62,91	36,73
	1105kz	Назерке Елубекова	53,00	58,62	75,00	62,21	55,56
	1105kz	Алина Алманова	40,00	82,76	75,00	65,92	65,31
	1105kz	Әмина Бақрай	40,00	48,28	75,00	54,43	42,86
	1105kz	Камила Қадылбекова	73,00	62,07	70,00	68,36	57,14
	1105kz	Шынғыс Қайпажаев	0,00	58,62	65,00	41,21	59,18
	1105kz	Мәлдір Чәверханова	27,00	51,72	85,00	54,57	53,06
	1105kz	Шұғыла Рамазанова	53,00	58,62	75,00	62,21	51,02
	1105kz	Мерей Алыпбаев	47,00	31,03	70,00	49,34	44,90
	1105kz	Айым Талғатқызы	60,00	68,97	55,00	61,32	63,27
	1105kz	Алишер Сәтбалдин	73,00	82,76	40,00	65,25	61,22
	1105kz	Айнаш Бөлетова	40,00	48,28	65,00	51,09	51,02

Fig.3. Results of formative and summative examinations.

After passing of 3 formative examinations KEYPS calculate the average result of formative test (FT). Lower you can see results of formative and summative examinations of one of the groups of the 1-year of study (Fig.3). As you see, the results of formative examinations of the committee #1 were not high. The reason was that the teaching according to new program does not include everyday assessment, so our students became lazy, did not prepare for each class. All of them graduated schools where everyday assessment was a rule. Consequently, almost all of them got bad marks in exam. But after finishing the committee #1, the students started to prepare for each class.

**Results of study of committee “Cell Metabolism”.**

Let’s get to the consideration of the results of study committee “Cell Metabolism” in details. 5 credits (150 hours) allocated for integrated discipline “Cell Metabolism”. This discipline is taught for 1<sup>st</sup> year students of Faculties “General Medicine”, “Pharmacy”, “Nursing”, “Dentistry”. Committee “Cell Metabolism” includes the integration of

disciplines: Biochemistry (40 hours), Molecular Biology and Genetics (65 hours), Histology (10 hours), Microbiology (30 hours), Physiology (5 hours). The duration of each class is 3 academic hours: theoretical class/lecture (2 hours), independent work of students under the guidance of a teacher (1 hour). The Committee consists of 3 modules: 1 module – Functioning of cell components (Molecular Biology, Histology, Microbiology topics); 2 module– Basis of molecular genetics (Molecular Biology topics); 3 module– Metabolism of the cell (Biochemistry, Microbiology, Physiology topics). Discipline “Cell metabolism” studies the structure, functions of cells and organelles, molecular mechanisms and regulation of metabolic processes; explains the causes of changes in tissues and organs, as well as the importance of using biochemical indicators to detect these disorders.

Purpose of the integrated discipline “Cell Metabolism” is formation of a holistic understanding of Molecular Genetics and cellular mechanisms of regulation of basic metabolic

processes, the features of their flow in human organs and tissues.

*Final learning outcomes are as follows:*

- Characterizes the cell structure with an explanation of the functions of all structural components;
- Summarizes events occurring in a cell at different stages of its life cycle;
- Understands the implementation of hereditary material, is able to tell the molecular mechanisms of gene expression, matrix syntheses;
- Explains the molecular mechanisms of flow and regulation of metabolic processes;
- Describes the main stages of energy metabolism and energy transformation mechanisms.

In the last lesson of each module, students discussed a case made up by the faculty of the Department of Molecular Biology and Medical Genetics named after academician of NAS RK Raissov T.K. together with the teachers of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and students use the acquired theoretical knowledge to analyze the clinical case and summarize the topics of the passed section/module. The analysis of the clinical case is perceived by students with great interest, develops skills in clinical thinking and team work. After each module, students passed a formative examination, including 30 tests in the KEYPS program. The number of tests in the disciplines depends on the hours allocated (see Table 1).

Table 1.

**Formative evaluation Committee 2 “Cell Metabolism”.**

Module 1 - Functioning of cell components.			
Discipline	Number of hours	Ratio, %	Quantity of MCQ
Molecular Biology	30	60	30
Histology	10	20	10
Microbiology	10	20	10
Total	50	100	50
Module 2 - Basis of molecular genetics			
Molecular Biology	35	100	35
Total	35	100	35
Module 3 - Metabolism of the cell			
Biochemistry	40	61	40
Physiology	5	8	5
Microbiology	20	31	20
Total	65	100	65

At the end of the Committee “Cell metabolism”, summative examination is conducted, including 50 tests in the KEYPS program. The number of questions on

integration disciplines and their percentage are shown in the Table 2.

Table 2.

**Summative evaluation Committee 2 “Cell metabolism”.**

Discipline	Hours	Ratio, %	Number of tests
Molecular Biology	65	43	64
Histology	10	7	11
Microbiology	30	20	30
Physiology	5	3	5
Biochemistry	40	27	40
Total	150	100	150

From 16/10/2019 to 19/11/2019 students of 1<sup>st</sup> stream of “General Medicine” faculty (groups 1101, 1102, 1103, 1104, 1105, 1106, 1107, 1120, 1121, 1126), “Pharmacy” (1134 group), “Nursing” (1135 group) in the amount 145 passed the Committee “Cell Metabolism”. The results of formative and summative evaluation of students of the above mentioned groups are in the Table 3. All 145 students of the 1<sup>st</sup> stream passed summative testing 23/11/2019. For preparation to exam they have 3 days. From the table we see that the average score of the summative testing of 145 students of the 1<sup>st</sup> stream in the discipline “Cell Metabolism” amounted 72.85; relative performance was 91%; quality indicator amounted to

64.8%. 13 students of 1<sup>st</sup> stream scored below 50, it is 8.9%. If we talk about the final grade in the discipline “Cell metabolism”, based on the fact that the summative exam grade is 70% of the final grade, the average score was 72.24. We believe that the reason for the low academic performance of some students is the adaptation to new educational program.

The final results for the 1<sup>st</sup> course we will get in the end of the 2019-2020 academic year, when we can analyze the implementation of the new educational program at the Semey Medical University for all courses and specialties and we can make conclusions, give suggestions for improving the educational process.

Table 3.

## Results of formative and summative testing Committee 2 "Cell metabolism".

Group	Formative assessment #1	Formative assessment #2	Formative assessment #3	Average of Formative assessment	Summative assessment
1101	75.71	78.57	68.10	74.13	70.85
1102	95.14	88.01	73.3	85.50	79.30
1103	76.57	87.25	60.48	74.76	75.80
1104	79.14	58.62	60.0	65.92	69.53
1105	75.66	55.42	61.91	64.33	77.41
1106	51.85	66.67	66.45	61.65	71.16
1107	56.09	68.37	64.76	63.07	68.95
1120	73.67	83.04	52.50	69.74	70.58
1121	74.41	87.66	63.03	75.04	85.16
1126	62.33	92.24	70.28	74.95	82.65
1134	72.51	73.41	65.93	70.62	63.78
1135	73.68	73.21	65.00	70.63	59.00
<b>Total</b>	<b>72.23</b>	<b>76.04</b>	<b>64.31</b>	<b>70.86</b>	<b>72.85</b>

**Conclusion.**

All things considered, that this academic year is heavy both for teachers and students of Medical University, because new educational program demands changes not only in our syllabuses, but also in relation of faculty to teaching process and change of students relation to study process in the direction of their self-study without daily assessment.

**Interest conflict:** The authors report no conflict of interests.

**Authors contributions:**

Uzbekova S. – creation of curriculum map for the 1 – year students, implementation of two themes in module "Functioning of cellular components";

Orazalina A. – administrative support, implementation of new program in committee "Cell Metabolism";

Mussainova A. – technical support;

Mynzhanov M. – interpretation of data;

Uzbekov D. – collection of literature review.

**Funding:** none.

**References:**

1. Romer C. Castillo, M.Sc. A Paradigm Shift to Outcomes-Based Higher Education: Policies, Principles and Preparations // International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR). 2014; pp.174-186

2. Sunita Y. Patil, ManasiGosavi, Hema B Bannur, and AshwinRatnakar. Blueprinting in assessment: A tool to increase the validity of undergraduate written examinations in pathology // International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR). 2015; pp.76-79.

3. Tejas Patel, Manoj K., Parvati Patel. Perceptions of the Use of Blueprinting in a Formative Theory Assessment in Pharmacology Education // Sultan Qaboos University Med. J. 2016; pp.475-481.

**Контактная информация:**

**Узбекова Салтанат Есенгалиевна** – к.м.н., и.о.доцента, заведующая кафедрой гистологии НАО «Медицинский университет Семей», г.Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 071400г.Семей, ул. Шакарима 54, 158.

**E-mail:** uzbekova.saltanat@mail.ru

**Телефон:** 8 776 425 75 85

Received: 6 August 2019 / Accepted: 12 October 2019 / Published online: 30 December 2019

UDC 371.39

## INTEGRATED CLINICAL SYMPOSIUM TEACHING METHOD IN THERAPY

**Alida Sh. Kaskabayeva** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

**Zauresh K. Zhumadilova** <sup>1</sup>,

**Zhanna E. Muzdubayeva**<sup>1</sup>,

**Ainur S. Botabayeva** <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Faculty Therapy,  
«Semey Medical University» NJSC,  
Semey city, Republic of Kazakhstan.

### Summary

**Introduction.** The training of highly qualified competitive specialists, by integrating the best world practice in education, science and the clinic, is an essential component of our university's strategy.

**Aim:** To improve the competencies of students, based on the relationship between basic and clinical sciences, to achieve the final learning outcomes.

**Materials and methods:** The implementation experience at the department of faculty therapy of an integrated clinical symposium (ICS), built on the principles of interdisciplinary integration with the involvement of specialists from related departments in solving a single clinical situation. An algorithm for conducting ICS is presented.

**The results** of the feedback analysis conducted among students showed that almost 100% noted that this technology of integration into the study of internal diseases helped to develop: knowledge and understanding in the studied field, research skills, critical and clinical thinking, 90% answered that this improves communication and teamwork skills.

**Conclusions:** Integration of educational programs, an integrated approach to the study of basic and clinical disciplines is currently a necessary condition for the development of medical education and the effective formation of the basic competencies of graduates of medical schools.

**Key words:** *medical education, symposium, integration, competence.*

### Резюме

## ИНТЕГРИРОВАННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СИМПОЗИУМ - МЕТОД ОБУЧЕНИЯ В ТЕРАПИИ

**Алида Ш. Каскабаева** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

**Зауреш К. Жумадилова** <sup>1</sup>,

**Жанна Е. Муздубаева** <sup>1</sup>,

**Айнур С. Ботабаева** <sup>1</sup>

Кафедра факультетской терапии,  
НАО «Медицинский университет Семей»,  
г. Семей, Республика Казахстан.

**Введение.** Подготовка высококвалифицированных конкурентоспособных специалистов, путем интеграции наилучшей мировой практики образования, науки и клиники является важнейшей составной частью стратегии нашего университета.

**Цель:** Улучшить компетенции обучающихся, на основе взаимосвязи между фундаментальными и клиническими науками, для достижения конечных результатов обучения.

**Материалы и методы.** Опыт внедрения на кафедре факультетской терапии интегрированного клинического симпозиума (ИКС), построенный на принципах междисциплинарной интеграции с привлечением специалистов смежных кафедр в решении единой клинической ситуации. Представлен алгоритм проведения ИКС.

**Результаты** анализа обратной связи, проведенной среди студентов, показал, что практически 100% отметили, что данная технология интеграции в изучение внутренних болезней помогла развить: знания и понимание в изучаемой области, навыки научных исследований, критическое и клиническое мышление, 90% ответили, что при этом улучшаются коммуникативные навыки и навыки работы в команде.

**Выводы:** интеграция образовательных программ, интегрированный подход к изучению базовых и клинических дисциплин в настоящее время является необходимым условием развития медицинского образования и эффективного формирования основных компетентностей выпускников медицинских вузов.

**Ключевые слова:** *медицинское образование, симпозиум, интеграция, компетенция.*

Түйіндеме

## ИНТЕГРИРЛЕНГЕН КЛИНИКАЛЫҚ СИМПОЗИУМ - ӘДІСІМЕН ТЕРАПИЯНЫ ОҚИТУ

**Алида Ш. Каскабаева** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

**Зауреш К. Жумадилова** <sup>1</sup>, **Жанна Е. Муздубаева** <sup>1</sup>, **Айнур С. Ботабаева** <sup>1</sup>

Факультеттік терапиясының кафедрасы,  
КеАҚ «Семей медициналық университеті»,  
Семей қаласы, Қазақстан Республикасы

**Енгізу.** Білім берудің, ғылымның және клиниканың ең үздік әлемдік тәжірибесін біріктіру арқылы жоғары білікті бәсекеге қабілетті мамандарды дайындау, біздің университет стратегиясының маңызды құрамдас бөлігі болып табылады.

**Мақсаты:** Оқытудың соңғы нәтижелеріне қол жеткізу үшін, фундаменталды және клиникалық ғылымдар арасындағы өзара байланыс негізінде, білім алушылардың компетенциясын жақсарту.

**Материалдар және әдісі.** Факультеттік терапия кафедрасында бір клиникалық жағдайды шешуде, аралас кафедралардың мамандарымен біріге отырып, пәнаралық интеграция принциптерінде құрылған интеграцияланған клиникалық симпозиумды (АКЖ) енгізу тәжірибесі. АКЖ жүргізу алгоритмі ұсынылды.

**Нәтижесі.** Студенттер арасында жүргізілген кері байланысты талдау нәтижелері 100%, ішкі ауруларды оқуда аталған технология: білім мен түсініктерді, ғылыми зерттеулер дағдысын, критикалық және клиникалық ойлауды дамытуға септігін тигізгенін белгіледі, 90% - командада жұмыс істеу нәтижесінде дағдылары мен коммуникативті дағдылар жақсартылатынына жауап берді.

**Тұжырымы:** білім беру бағдарламаларын ықпалдастыру, базалық және клиникалық пәндерді зерттеуде интеграцияланған көзқарас, қазіргі уақытта медициналық білім беруді дамытудың және медициналық жоғары оқу орындары түлектерінің негізгі құзыреттілігін тиімді қалыптастырудың қажетті шарты болып табылады.

**Негізгі сөздер:** медициналық білім беру, симпозиум, интеграция, компетенция.

### Библиографическая ссылка:

Каскабаева А.Ш., Жумадилова З.К., Муздубаева Ж.Е., Ботабаева А.С. Интегрированный клинический симпозиум - метод обучения в терапии // Наука и Здравоохранение. 2019. 6 (Т.21). С. 63-66.

Kaskabayeva A.Sh., Zhumadilova Z.K., Muzdubayeva Zh.E., Botabayeva A.S. Integrated clinical symposium teaching method in therapy. *Наука и Здравоохранение* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 6, pp. 63-66.

Каскабаева А.Ш., Жумадилова З.К., Муздубаева Ж.Е., Ботабаева А.С. Интегрированный клинический симпозиум - әдісімен терапияны оқыту // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 6 (Т.21). Б. 63-66.

### Introduction

The state program of the Republic of Kazakhstan "Education 2020" is identified as a priority. In this regard, the system of higher medical education pays great attention to the quality problem. The training of highly qualified competitive specialists, by integrating the best world practice in education, science and the clinic, is an essential component of our university's strategy. The successful solution of this problem depends on the quality of teaching and requires new forms of rational organization of the educational process. [11,8].

Integrated learning is designed to ensure the relationship between basic and clinical sciences, which is very important for students to motivate and interest in the basic biomedical disciplines being studied through the prism of applying the acquired knowledge to solving a specific clinical problem. [7,13]. Integrated training helps to gather facts in a single chain in order to get a complete picture of the clinical situation and develop a holistic approach to the treatment of each individual patient. [2,3,4,5].

**Purpose of the study:** To improve the competencies of students, based on the relationship between basic and clinical sciences, to achieve the final learning outcomes.

### Methods

There are two traditional approaches to the separation of integration: horizontal and vertical integration. Horizontal integration involves integration between different disciplines within a year or course of study. Horizontal integration is the integration between parallel disciplines, such as: anatomy, physiology, biochemistry or surgery, therapy, pediatrics, which are usually taught at the same stage of the curriculum. In vertical integration, disciplines are taught at various stages or in different years of study. [9,6,12].

The early management of clinical skills and their development with the basic and clinical sciences is a good example of vertical integration. To get the most out of it, you need to combine horizontal and vertical plans to achieve full integration. The horizontal and vertical integration of basic sciences and clinical medicine provides the basis for deep rather than superficial training, and thereby stimulates an in-depth understanding of important biomedical principles. Students develop theoretical knowledge that lays the foundation for the further development of clinical skills, namely morphogenesis, pathogenesis of diseases, functioning of the human body systems, their regulation when exposed to the external environment is normal and in

pathological processes, visual diagnostics, principles of the use of drugs. [1,10].

### Results

The department of "Faculty Therapy" has been successfully working to implement integrated teaching methods, to strengthen the practical orientation of the educational process and self-training in the discipline "Internal Medicine" for 4th year students in the specialty "General Medicine". The staff of the department is constantly improving the forms and methods of stimulating students' creative activity, making corrections to the content of training in accordance with the requirements of practical health care, improving the monitoring and evaluation of the quality of knowledge, practical skills.

The implementation experience at the Department of Integrated Clinical Symposium (ICS) is based on the principles of interdisciplinary integration with the involvement of specialists from related departments in solving a single clinical situation. The student will be able to gather facts in a single chain in order to get a complete picture of the clinical situation and develop a holistic approach to the diagnosis and treatment from the perspective of evidence-based medicine in the context of integrated training in a specific clinical case.

### Required Documentation:

- Algorithm for the clinical symposium
- Clinical case according to the scheme of the medical history, with questions for discussion and answers. A case should have drawings, tables, diagrams, etc. (improving the understanding of the topic, of good quality); X-ray images, ECG of a subject patient, etc.
- Tests of input and final control
- Table for calculating the integrated assessment

### Integrated Lesson Planning:

It is necessary to plan at the beginning of the school year (semester), taking into account several important factors:

- Conditions (audience quality - the number of seats, the availability of office equipment, i.e. material and technical support)
- Increased preparation time for the lesson of the teacher himself
- Level of previous training of students
- Correspondence in the thematic plan and the intersection of close in content topics of two different disciplines
- The topic chosen for the integrated lesson should be meaningful for both disciplines
- To conduct / prepare a symposium for students, you can involve interns, residents of the relevant specialty as mentors, facilitators, consultants

### Symposium Algorithm:

- Initial level control (testing)
- Alternate presentations of students with prepared short reports (e.g. presenting a case on a thematic patient with the results of a physical examination, epidemiology, pathogenesis, etc.), there should be a lively discussion among students in subgroups, individual answers, speakers can prepare 1- 2 questions to other learners.
- A brief summary of experts with questions after the students' presentations (it is very important that the experts give constructive feedback)

- Final control (tests for understanding and application)

- Calculation of the integrated assessment in Excel (with the determination of the specific gravity of all types of assessments per lesson)

On April 18, 2019, an integrated clinical symposium was held at the department of faculty therapy as part of the master class "Modern anticoagulant therapy: from research and recommendations to real clinical practice". In accordance with the technology of conducting, the symposium was held with vertical and horizontal integration. The main stages of the symposium:

1. Incoming knowledge control (testing)
2. Presentation of a clinical case of a patient with myocardial infarction being treated in the cardiology department of the University Hospital.
3. Reports on etiopathogenesis, clinical diagnosis and treatment of patients with myocardial infarction, presented by students of 427 GM groups.
4. Feedback: discussion, discussion
5. Output level control (testing)
6. Conclusion, calculation of the final grade

The experts were the assistant professor of pathophysiology, Ph.D. Urazalina N.M., acting Associate Professor, Department of Faculty Therapy Muzdubaeva J.E., Assistant of the Department of Cardiology and Interventional Therapy PhD Mansurova D.A. Employees of the department, doctors of the cardiac surgery department, cardiologists, doctors of the consultative diagnostic clinic and the functional diagnostics department of the University Hospital attended the discussion.

The results of the feedback analysis conducted among students showed that almost 100% noted that this technology of integration into the study of internal diseases helped to develop

- knowledge and understanding in the field of study,
- research skills
- critical and clinical thinking,
- 90% said that it improves communication and teamwork skills.

An integrated clinical symposium, as a teaching method, helps to increase students' motivation to study clinical disciplines, consolidate their knowledge and improve the competencies of teaching staff of Semey Medical University.

There is a block "Discussion of the results." Does anyone else use these models? If so, their achievements can be briefly described. For comparison. And then the number of words will also increase. And now it's not enough. But if you can't add, then I'll publish it, but it will be very short and small.

**Conclusions:** Thus, the integration of educational programs, an integrated approach to the study of basic and clinical disciplines is currently a necessary condition for the development of medical education and the effective formation of the basic competencies of graduates of medical schools.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest in carrying out this study.

The authors guarantee that there are no plagiarism facts in the article.



Some of the results of this study were published in other publishing houses, but in the present volume with a full description of the results of research and interpretation is proposed for publication for the first time.

**Financing:** third-party organizations did not participate in financing the article, there are no additional sources of financing.

**Contribution of the authors:**

Kaskabaeva A.Sh. - leadership of the research, participation in the analysis and interpretation of the material, writing the article.

Zhumadilova Z.K., Muzdubaeva J.E., Botabaeva A.S. - direct research, collection of material, work with literary sources.

**Литература:**

1. Антупова М.В. Учебный пример: учебное пособие для учителей. М.: Мариинско-Посадский филиал ФГБОУ ВПО «МарГТУ», 2011. 20 с.

2. Артюхина А.И., Марымова Е.Б., Македонова Ю.А., Фирсова И.В. Интерактивный метод обучения в медицинском вузе на примере ролевой игры // Успехи современного естествознания. 2014. № 4. С. 122-126.

3. Гаранин А.А., Гаранина Р.М. Классификация медицинских кейсов в зависимости от типа клинической ситуации // Alma mater (вестник высшей школы). 2015. № 7. С. 54–59.

4. Еремин А.С. Разработка и тестирование кейсов: особенности разработки кейсов, выбор основных особенностей, план и текст кейса // Инновации в образовании. 2010. № 3. С. 15–36.

5. Adamo G. Simulated and standardized patients in OSCEs achievements and challenges 1992–2003 // Med Teach. 2003; Vol. 5 (3): 262–70.

6. Cantrell M. A practical guide for medical teachers. Churchill Livingstone. Elsevier. 2011. pp.121-126

7. Davis M.H., Friedman Ben-David M., Harden R.M., Howie P., et al. Portfolio assessment in medical student's final examinations. Med Teach. 2001; Vol. 23: 357–66.

8. Harden R.M. The integration ladder. Med. Educ. 2000;34:551-7.

9. Liebman C.B., Hyman C.S. A mediation skills model to manage disclosure of errors and adverse events to patients // Health Aff. (Millwood). 2004. Vol. 23, N4. P. 22–32.

10. Malik A.Sh., Hussain R. Twelve tips for developing an integrated curriculum // Medical teacher 2011. 33: pp.99-104.

11. Mestergazi G.M. A doctor and a patient, or in a new way about the old: a training manual. // 2nd ed. - M.: BINOM. Laboratory of Knowledge, 2009. - 112 p.

12. Prideaux D. Integrated Learning. A practical guide for medical teachers. Churchill Livingstone. Elsevier. 2009. pp.181-186

13. Stewart M.A. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review // CMAJ. 1995. Vol. 152, N9. P. 1423–1433.

**References:**

1. Antipova M.V. *Uchebnyi primer: uchebnoe posobie dlya uchitelei* [Uchebnyi primer: uchebnoe posobie dlya uchitelei]. M.: Mariinsko-Posad branch of FSBE HPE "MarSTU", 2011. 20 p. [in Russian]

2. Artyukhina A.I., Marymova E.B., Makedonova Yu.A., Firsova I.V. Interaktivnyi metod obucheniya v meditsinskom vuze na primere rolevoi igry [An interactive teaching method in a medical university using an example of a role-playing game]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* [Successes in Modern Natural Sciences]. 2014. No. 4. pp. 122-126. [in Russian]

3. Garanin A.A., Garanin R.M. Klassifikatsiya meditsinskikh keisov v zavisimosti ot tipa klinicheskoi situatsii [Classification of medical cases depending on the type of clinical situation]. *Alma mater (Vestnik vysshei shkoly)* [Alma mater (Bulletin of higher education)]. 2015. No. 7. pp. 54–59. [in Russian]

4. Eremin A.S. Razrabotka i testirovanie keisov: osobennosti razrabotki keisov, vybor osnovnykh osobennostei, plan i tekst keisa [Development and testing of cases: features of the development of cases, selection of the main features, plan and text of the case]. *Innovatsii v obrazovanii* [Innovations in Education]. 2010. No. 3. pp. 15–36. [in Russian]

5. Adamo G. Simulated and standardized patients in OSCEs achievements and challenges 1992–2003. *Med Teach*. 2003; Vol. 5 (3): 262–70.

6. Cantrell M. A practical guide for medical teachers. *Churchill Livingstone. Elsevier*. 2011. pp.121-126

7. Davis M.H., Friedman Ben-David M., Harden R.M., Howie P., et al. Portfolio assessment in medical student's final examinations. *Med Teach*. 2001; Vol. 23: 357–66.

8. Harden R.M. The integration ladder. *Med. Educ*. 2000;34:551-7.

9. Liebman C.B., Hyman C.S. A mediation skills model to manage disclosure of errors and adverse events to patients // *Health Aff. (Millwood)*. 2004. Vol. 23, N4. P. 22–32.

10. Malik A.Sh., Hussain R. Twelve tips for developing an integrated curriculum // *Medical teacher* 2011. 33: pp.99-104.

11. Mestergazi G.M. *A doctor and a patient, or in a new way about the old: a training manual* // 2nd ed. - M.: BINOM. Laboratory of Knowledge, 2009. - 112 p.

12. Prideaux D. *Integrated Learning. A practical guide for medical teachers*. *Churchill Livingstone. Elsevier*. 2009. pp.181-186

13. Stewart M.A. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ*. 1995. Vol. 152, N9. P. 1423–1433.

**Corresponding Author:**

**Kaskabayeva Alida Sharipovna** - Candidate of Medical Sciences, Department of Faculty Therapy, NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan.

**Address:** Republic of Kazakhstan, 071400, Semey, Abaya Street, 103.

**E-mail:** alida.71@mail.ru

**Phone number:** +7 777 267 55 21

Получена: 11 июля 2019 / Принята: 25 сентября 2019 / Опубликовано online: 30 декабря 2019

УДК 371.39

## **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА CASE-STUDY ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ КОНЕЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ОБУЧЕНИЯ**

**Жанаргуль К. Смаилова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4513-4614>

**Рауза Р. Олжаева** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5363-7679>

**Раушан Т. Динжуманова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8730-2404>

**Айгуль Ш. Омарова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3237-6988>

**Динара Д. Муртазина** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5447-0794>

**Каламкас Т. Сыдыкова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5726-2568>

**Бахытбек С. Советов** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9291-558>

**Николай Н. Сентябрев** <sup>2</sup>, **Думан Турдакын** <sup>1</sup>, **Жайнагуль К. Ибраимова** <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Кафедра биохимии и химических дисциплин,

НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Кафедра анатомии и физиологии,

Волгоградская Государственная Академия физической культуры,

г. Волгоград, Российская Федерация;

<sup>3</sup> КГП на ПХВ «Перинатальный центр города Семей» УЗ ВКО

г. Семей, Республика Казахстан

**Аннотация:** Мировые тенденции в модернизации высшего образования определило новые направления подготовки высококвалифицированных кадров в системе высшего образования, которые ориентируют содержание образовательного процесса на результативный подход, то есть направленного на конечные результаты обучения. В связи с этим, в настоящее время высшее медицинское образование претерпевает большие изменения, касающиеся внедрения новых инновационных технологий, поиска новых форм и методов формирования и совершенствования конечных результатов обучения, так как необходимо выпускать специалистов не только с хорошими знаниями, но и умеющих использовать полученные знания на практике, в процессе профессиональной деятельности, поэтому необходимо научить студента самостоятельно думать, принимать решения, развивать его навыки клинического мышления. С учетом актуальности проблемы в статье рассматривается метод Case-study, как инновационная форма преподавания медицинской биохимии, как важнейшей фундаментальной дисциплины.

**Ключевые слова:** медицинская биохимия, компетентный подход, инновационные методы обучения, конечные результаты обучения, метод Case-study, интегрированные занятия

## **EXPERIENCE OF APPLICATION OF THE CASE-STUDY METHOD FOR THE FORMATION OF LEARNING OUTCOMES OF TRAINING**

**Zhanargul K. Smailova** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4513-4614>

**Rauza R. Olzhaeva** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5363-7679>

**Raushan T. Dinzhumanova** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8730-2404>

**Aigul Sh. Omarova** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3237-6>

**Dinara D. Murtazina** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5447-0794>

**Kalamkas T. Sydykova** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5726-2568>

**Bahytbek S. Sovetov** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9291-558988>

**Nikolay N. Sentyabrev** <sup>2</sup>, **Duman Turdakyn** <sup>1</sup>, **Zhaynagul K. Ibraimova** <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of biochemistry and chemical disciplines,

Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Department of anatomy and physiology,

Volgograd State academy of physical culture, Volgograd, Russian Federation;

<sup>3</sup> Perinatal center of Semey, Republic of Kazakhstan,

Semey, Republic of Kazakhstan.

Global trends in the modernization of higher education have identified new areas of training for highly qualified personnel in the system of higher education, which orient the content of the educational process towards a result-oriented approach, that is, aimed at the final results of education. In this regard, at present, higher medical education is undergoing major changes regarding the introduction of new innovative technologies, the search for new forms and methods of forming and

improving the final learning outcomes, since it is necessary to produce specialists not only with good knowledge, but who know how to use the knowledge gained practice, in the process of professional activity, so it is necessary to teach the student to think independently, to make decisions, to develop his skills in clinical thinking. Given the urgency of the problem, the article considers the Case-study method as an innovative form of teaching medical biochemistry, as the most important fundamental discipline.

**Keywords:** *medical biochemistry, competence-based approach, innovative teaching methods, learning outcomes, Case-study method, integrated classes.*

Түйіндеме

## ҚОРЫТЫНДЫ БІЛІМ НӘТИЖЕЛЕРІН ҚАЛЫПТАСТЫРУ ҮШІН CASE-STUDY ӘДІСІН ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ

**Жанаргуль К. Смаилова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4513-4614>

**Рауза Р. Олжаева** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5363-7679>

**Раушан Т. Динжуманова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8730-2404>

**Айгуль Ш. Омарова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3237-6988>

**Динара Д. Муртазина** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5447-0794>

**Каламкас Т. Сыдыкова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5726-2568>

**Бахытбек С. Советов** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9291-558>

**Николай Н. Сентябрев** <sup>2</sup>, **Думан Тұрдақын**<sup>1</sup>, **Жайнагуль К. Ибраимова**<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Биохимия және химиялық пәндер кафедрасы,  
КеАҚ «Семей медициналық университеті»,  
Семей қаласы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Анатомия және физиология кафедрасы,

Волгоград Мемлекеттік дене шынықтыру Академиясы, Волгоград қ., Ресей Федерациясы;

<sup>3</sup> ШЖҚ КМК «Семей қаласының перинаталды орталығы» ШҚО ДСБ  
Семей қаласы, Қазақстан Республикасы.

Жоғары білімді жаңғыртудың әлемдік үрдістері жоғары білім жүйесінде жоғары білікті мамандар дайындауда білім беру үрдісінің мазмұнын нәтижеге бағытталған тәсілдемеге бағыттайтын, яғни білім берудің соңғы нәтижелеріне бағытталған жаңа бағдарларын анықтады. Осыған байланысты, қазіргі уақытта жоғары медициналық білім беру жаңа инновациялық технологиялар ендіру, білім берудің соңғы нәтижелерін қалыптастыру және жетілдіру, жаңа формаларын іздестіру сияқты үлкен өзгерістерге түсуде, себебі жақсы білімі бар мамандар шығару ғана емес, алған білімін тәжірибеде, кәсіптік қызметінде пайдалана алатын мамандар қажет, сондықтан студентті өзбеттік ойлануға, шешім қабылдауға, оның клиникалық ойлану қабілетін арттыруға үйрету қажет. Мәселенің өзектілігін ескере отырып, мақалада маңызды фундаментальды пән ретінде медициналық биохимияны оқытудың инновациялық формасы ретінде Case-study әдісі қарастырылады.

**Түйінді сөздер:** *медициналық биохимия, құзіреттілік ыңғай, оқытудың инновациялық әдістері, оқытудың соңғы нәтижелері, Case-study әдісі, кіріктірілген сабақтар.*

### Библиографическая ссылка:

Смаилова Ж.К., Олжаева Р.Р., Динжуманова Р.Т., Омарова А.Ш., Муртазина Д.Д., Сыдыкова К.Т., Советов Б.С., Сентябрев Н.Н., Турдақын Д., Ибраимова Ж.К. Опыт применения метода Case-Study для формирования конечных результатов обучения // Наука и Здравоохранение. 2019. 6 (Т.21). С. 67-72.

Smailova Zh.K., Olzhaeva R.R., Dinzhumanova R.T., Omarova A.Sh., Murtazina D.D., Sydykova K.T., Sovetov B.S., Sentyabrev N.N., Turdakyn D., Ibraimova Zh.K. Experience of application of the Case-Study method for the formation of learning outcomes of training. *Nauka i Zdravookhraneni* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 6, pp. 67-72.

Смаилова Ж.К., Олжаева Р.Р., Динжуманова Р.Т., Омарова А.Ш., Муртазина Д.Д., Сыдыкова К.Т., Советов Б.С., Сентябрев Н.Н., Турдақын Д., Ибраимова Ж.К. Қорытынды білім нәтижелерін қалыптастыру үшін Case-Study әдісін қолдану тәжірибесі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 6 (Т.21). Б. 67-72.

Присоединение казахстанской системы высшего образования к Болонскому процессу определило необходимость внедрения нового направления в высшем образовании, как студенториентированный и компетентностно-ориентированный подходы, результатом которых является подготовка

специалистов нового формата, готовых к инновационной профессиональной деятельности. В этих условиях на первый план выходят не только знания и умения выпускников, но и их способность применения полученных знаний на практике и в дальнейшей работе. Зачастую, выпускники теряются в

многочисленном потоке информации, которая поступает от практического здравоохранения. И главной задачей медицинских вузов является подготовка всестороннего, конкурентноспособного специалиста, который отвечает требованиям общества, отраженных в Государственных общеобязательных стандартах образования (ГОСО) [2,3,4,5]. Согласно ГОСО, требования к уровню подготовки студентов определяются на основе Дублинских дескрипторов первого уровня высшего образования (бакалавриат) и отражают освоенные компетенции, выраженные в достигнутых результатах обучения. Результаты обучения формируются как на уровне всей образовательной программы высшего образования, так и на уровне отдельных модулей или учебной дисциплины, то есть какими знаниями должен овладеть обучающийся, что он должен уметь выполнять и как он должен применять полученные теоретические знания на практике для решения проблемы в изучаемой области?

Данный подход требует пересмотра и совершенствования содержания образовательного процесса с учетом современных тенденций и достижений фундаментальных наук, активизации и совершенствования форм и методов обучения, внедрения интерактивных методов преподавания, повышения активности студентов в научных исследованиях; обеспечения преемственности и интеграции фундаментальных и клинических дисциплин на различных этапах образования [1,6,7,8]. Одним из таких интерактивных методов преподавания является метод Case-study.

Анализ конкретных учебных ситуаций или Case-study – это метод обучения, предназначенный для совершенствования навыков и получения опыта в следующих областях: выявление, отбор и решение проблем; работа с информацией – осмысление значения проблем, описанных в ситуации; анализ и синтез информации и аргументов; работа с предположениями и заключениями; оценка альтернатив; принятие решений; слушание и понимание других людей – навыки групповой работы [9,13,14]. Применение данной методики определяется необходимостью совершенствования путей преемственности теоретических знаний и их практического применения, так как студенты 2 курса еще не всегда понимают значение медицинской биохимии для их будущей профессиональной деятельности.

Вышеизложенная актуальность проблемы предопределяет **цель нашей работы**: обобщение опыта использования метода Case-study для формирования конечных результатов обучения при изучении дисциплины «Биохимия органов и тканей» на специальности «Общая медицина».

#### Результаты

Согласно Рабочего учебного плана, дисциплина «Биохимия органов и тканей» изучается на втором курсе специальности «Общая медицина». Одним из пререквизитов для данной дисциплины является «Медицинская биохимия». Знание медицинской биохимии необходимо будущему врачу для понимания структурно-функциональных связей в биологических

макромолекулах и супрамолекулярных структурах, а также осознания основных метаболических процессов в организме, их регуляции и интеграции на молекулярном и клеточном уровнях. Полученные знания, позволят будущему врачу понять причины нарушения при патологических клеточных и системных состояниях, помогут в выборе наиболее информативных биохимических методов, их грамотной интерпретации для диагностики заболеваний и контроля эффективности лечения при изучении дисциплины «Биохимия органов и тканей».

Одним из конечных результатов обучения по данной дисциплине является способность использования полученных знаний при решении ситуационных клинических задач, моделирующих биохимические процессы, протекающие в живом организме. Разработка таких задач предусматривает знакомство студентов с элементами их будущей профессиональной деятельности. Для этого на кафедре, при изучении материалов таких разделов, как гормональная регуляция обмена веществ, биохимия крови, биохимия почек, биохимия печени, биохимия соединительной ткани, используется метод Case-study.

На занятиях используется такая разновидность текстовой формы кейсов, как мини-кейсы, которые являются небольшие по объему (от 0,5 до 1 страницы). Они содержат информацию о клинической ситуации с полным описанием клинико-лабораторных показателей, в достаточно явном виде представляют проблему и её решение. Данные кейсы предназначены преимущественно для проблематизации и иллюстрации вопросов, рассматриваемых в ходе аудиторных занятий. Они не требуют предварительной подготовки, а их обсуждение, как правило, занимает менее половины практического занятия.

Главной особенностью таких задач является персонализация, то есть основными действующими лицами кейса являются не описание признаков патологии, а больные с их жалобами и поэтому кейсы начинаются со слов, например, «Больной А., 40 лет .....». Это позволяет воспринимать события кейса не как абстрактные сведения, а в качестве личного опыта, некой жизненной ситуации, к которой они причастны. В результате анализ кейса становится более разносторонним и тщательным, повышается вероятность изменения оценочных установок и готовности к действию студентов. При разработке ситуации принимается во внимание то, что данные кейсы должны быть типичны для профессиональной практики. Для этого ситуационные задачи были рецензированы преподавателями соответствующих клинических кафедр, которые являются постреквизитами для дисциплины «Биохимия органов и тканей», так как кейсы составлены с учетом клинических симптомов, изменений в биохимических показателях.

#### Пример кейса:

Больной 60 лет жалуется на сухость во рту, жажду (полидипсию), обильное мочеиспускание (полиурию), повышенный аппетит (полифагию), слабость, похудение, зуд кожи, нарушение сна и снижение работоспособности.

Анализ крови (сыворотки крови): Количество глюкозы - 20 ммоль/л, количество молочной кислоты - 1,8 ммоль/л, количество НЭЖК (неэстерифицированных жирных кислот) - 1000 ммоль/л, количество кетонных тел - 12 ммоль/л, количество холестерина - 9 ммоль/л, количество мочевины - 9 ммоль/л, количество бикарбонатов - 15 ммоль/л.

Анализ мочи: суточный диурез - 5 л, цвет мочи - бледно - желтый, реакция среды - кислая, относительная плотность - 1,045, количество глюкозы - 1%, ацетоновые тела - обнаруживаются. При каком заболевании могут наблюдаться такие явления? Объясните механизмы их возникновения. С чем связано развитие данных симптомов?

При обсуждении данного кейса студенты должны объяснить, что эти явления наблюдаются вследствие недостаточности биологического эффекта инсулина, объяснить биохимические механизмы действия инсулина. Далее они будут размышлять, к чему приведет недостаточность инсулина при сахарном диабете, вспомнить, что при сахарном диабете понижается проницаемость клеточных мембран для глюкозы, нарушается ее фосфорилирование, окислительный распад, превращение продуктов распада глюкозы в жиры и белки, избыточная продукция и усиленное выделение глюкозы из печени в кровь (в результате усиления глюконеогенеза и повышения активности фермента глюкозо-6-фосфатазы). Также необходимо понимание механизмов, приводящих к кетозу (гиперкетонемия и кетонурия). При этом крайне важно, чтобы студенты понимали взаимосвязь нарушений обмена веществ, например, что повышение количества ацетил-КоА и ацетоуксусной кислоты усиливает синтез холестерина, что объясняет гиперхолестеринемию, усиление анаэробного распада углеводов при сахарном диабете сопровождается гиперлактацидемией (повышение количества молочной кислоты в крови), накопление кетонных тел и молочной кислоты приводит к метаболическому ацидозу и снижению количества бикарбонатов в крови, нарушение утилизации глюкозы тканями приводит к распаду липидов, белков и похудению организма, вследствие повышенного катаболизма аминокислот возникает гиперазотемия, что объясняет увеличение количества мочевины в крови.

Таким образом, использование метода Case-study необходимо для формирования навыков клинического мышления, а также для анализа и выявления моделей профессионального поведения. В этом и ценность учебного кейса как образовательного средства, то есть возможностью обобщить сделанные выводы и перенести их на клинические ситуации, с которыми студенты будут сталкиваться в своей будущей профессиональной деятельности. И данный подход позволяет моделировать реальную клиническую ситуацию и формирует у студентов необходимые ассоциативные связи, закрепляют полученные теоретические знания по медицинской биохимии.

Для решения данной ситуационной задачи студенты могут разделиться на команды, то есть в данном случае у студентов формируются конечные результаты обучения, направленные на развитие коммуникативных

способностей: демонстрировать профессиональное отношение и хорошие коммуникативные навыки путем эффективного участия в решении совместных проблем, особенно в небольших групповых упражнениях, направленных на понимание биохимических и генетических основ возникновения, диагнозов и лечения заболеваний; быть способным работать в команде, корректно отстаивать свою точку зрения, предлагать новые решения; уметь находить компромисс, соотносить свое мнение с мнением коллектива; соблюдать нормы деловой этики, владеть этическими и нравственными нормами поведения. При применении данной методики преподаватель может оценить умение обучающихся применять полученные теоретические знания для решения профессиональных задач [10,11,12,15].

Анализ эффективности применения метода Case-study был проведен в 40 группах студентов 2-го курса, обучающихся по специальности «Общая медицина». В конце изучения дисциплины «Биохимия органов и тканей», во время итогового устного собеседования в данных группах были применены подобные кейсы. Результаты устного собеседования у студентов по специальности «Общая медицина» в 2017-2018 году составили 95,7% по сравнению с результатами 2016-2017 учебного года (86,8%). Было выявлено достоверное улучшение качественных и количественных показателей успеваемости в группах 2 курса по специальности «Общая медицина». Анализ экзаменационной сессии по специальности «Общая медицина» показал, что средний балл за экзамены в 2017-2018 году вырос до 2,95 по сравнению с 2016-2017 учебным годом, когда средний балл за экзамены составлял 2,5.

#### **Обсуждение результатов**

Применение метода Case-study способствует формированию и совершенствованию конечных результатов обучения при изучении дисциплины «Биохимия органов и тканей» и реализовать компетентный подход в обучении. Данная методика является более результативным способом получения знаний и контроля, заставляет студентов более полно использовать свои знания и понимать точки приложения своих знаний в профессиональной деятельности. На таких занятиях студенты имеют возможность развивать клиническое мышление и накапливать запас необходимых профессиональных понятий, кроме этого можно рационально сочетать профессиональный интерес студентов к новым методам обучения, способствовать формированию таких конечных результатов обучения, как способность применения знаний на практике, повышение уровня практических знаний и умений, умение работать в команде.

#### **Заключение**

Обобщая вышесказанное можно заключить, что при теоретическом разборе вопросов темы студенты получают только знания о тех или иных биохимических процессах, описывающих ту или иную часть процессов в организме. Имея такую подготовку и сталкиваясь с практической деятельностью, они испытывают сложности при изучении профилирующих дисциплин не в силах применить фрагментарные теоретические

знания. Живые примеры с описанием клинической ситуации с полным набором клинико-биохимических показателей готовят студентов к практике профессиональной деятельности. Посредством кейсов и преподаватель развивает свой педагогический потенциал, имеет возможность расти профессионально вместе со студентами, быть приверженцем инновационных подходов в образовательном процессе. Данный метод способствует развитию нестандартного мышления, инициативности и более глубокому овладению практических навыков в медицинской биохимии.

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

Авторы гарантируют, что в статье нет фактов плагиата.

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

**Финансирование:** в финансировании статьи сторонние организации участия не принимали, дополнительных источников финансирования нет.

#### **Вклад авторов:**

Смаилова Ж.К. – руководство исследованием, участие в анализе и интерпретации материала, написании статьи.

Олжаева Р.Р., Динжуманова Р.Т., Омарова А.Ш., Муртазина Д.Д., Сьдыкова К.Т., Советов Б.С. – непосредственное выполнение исследований, сбор материала, его анализ и интерпретация, участие в написании статьи;

Сентябров Н.Н., Тұрдақын Д., Ибраимова Ж.К. – подбор литературных источников, набор материала для обсуждения результатов.

#### **Литература:**

1. Болонская декларация «Зона европейского высшего образования». [Электронный ресурс] – URL: [http://www.ablalkhan.kz/images/content/static/our-university/bologna\\_declaration-ru.pdf](http://www.ablalkhan.kz/images/content/static/our-university/bologna_declaration-ru.pdf) (дата обращения: 07.04.2019).

2. Государственная программа развития образования Республики Казахстан на 2016-2019 годы [Электронный ресурс]. – URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/P1800000460#z10> (дата обращения: 10.10.2019)

3. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 годы [Электронный ресурс]. – URL: [https://kaznmu.kz/rus/wp-content/uploads/2016/03/densaulyk\\_2016-2020\\_0.pdf](https://kaznmu.kz/rus/wp-content/uploads/2016/03/densaulyk_2016-2020_0.pdf) (дата обращения: 05.08.2019)

4. Дорожная карта по реализации проекта «Модернизация медицинского образования и науки» [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.rcrz.kz/images/pr7-DK.pdf> (дата обращения: 05.05.2019)

5. Государственный общеобязательный стандарт образования всех уровней образования. Приказ №604 Министра образования и науки РК от 31.10.2018. - URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1800017669> (дата обращения: 26.09.2018).

6. Жакыпова Ф.Н. Казахстанский опыт реализации принципов Болонского процесса. // Высшая школа Казахстана. 2014. №1. С. 6-9

7. Омурбаев С.М. Ключевые тренды Болонского процесса в казахстанских вузах: адаптация и развитие. // Высшая школа Казахстана. 2014. №1. С.29-37

8. Отчет о реализации принципов Болонского процесса в Казахстане// Министерство образования и науки Республики Казахстан. Центр Болонского процесса и академической мобильности. Астана, 2012. С. 12.

9. Плотников М.В., Чернявская О.С., Кузнецова Ю.В. Технология case-study / учебно-методическое пособие. - Нижний Новгород, 2014. 208 с.

10. Смаилова Ж.К. Организация образовательного процесса по освоению практических (клинических) компетенций // Материалы юбилейной межрегиональной учебно-методической конференции с международным участием, посвященной 60-летию Алтайского государственного медицинского университета. Барнаул, 2014. С. 254-255

11. Смаилова Ж.К., Олжаева Р.Р., Алимбаева А.Р., Муртазина Д.Д., Сьдыкова К.Т., Советов Б.С., Омарова А.Ш., Динжуманова Р.Т., Сентябров Н.Н. К вопросу преподавания базовых дисциплин в свете модернизации медицинского образования // Наука и здравоохранение, 5(Т.20). Семей, 2018. С.176-183

12. Смаилова Ж.К., Олжаева Р.Р., Ибраимова Ж.К., Муртазина Д.Д., Динжуманова Р.Т., Сьдыкова К.Т., Советов Б.С., Омарова А.Ш. Моделирование профессиональной деятельности в условиях биохимической лаборатории // Материалы Международной научно – методической интернет конференции. Харьков, 2018. С. 35-36.

13. Стрельникова Т.Д., Некрасова Е.А., Пучнина А.А., Иванова Н.В. Интерактивные методы обучения в вузе // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 1. С. 47-49.

14. Хуторской А.В. Компетентностный подход в обучении: научно-методическое пособие / А. В. Хуторской. – М.: Изд. «Эйдос»; Издательство Института образования человека, 2013. – 73 с.

15. Bonde M. Improving biotech education through gamified laboratory simulations // FEBS Journal, 2015. Berlin, Germany.V. 282. Supplement 1. P38-028. P. 360.38-028. P. 360.

#### **Referensec:**

1. Bolonskaya deklaratsiya «Zona evropeiskogo vysshego obrazovaniya». [Elektronnyi resurs] [The Bologna Declaration "The European higher education Area" [Electronic resource] – URL: [http://www.ablalkhan.kz/images/content/static/our-university/bologna\\_declaration-ru.pdf](http://www.ablalkhan.kz/images/content/static/our-university/bologna_declaration-ru.pdf) (accessed: 07.04.2019) [in Russian]

2. Gosudarstvennaya programma razvitiya obrazovaniya Respubliki Kazakhstan na 2011-2020 gody [Elektronnyi resurs]. [State program of education development of the Republic of Kazakhstan for 2016-2019] - URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/P1800000460#z10> (accessed: 10.10.2019) [in Russian]

3. Gosudarstvennaya programma razvitiya zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan «Densaulyk» na 2016-2019 gody [Elektronnyi resurs] [State program of health care development of the Republic of Kazakhstan "Densaulyk" for 2016-2019] – URL: [https://kaznu.kz/rus/wp-content/uploads/2016/03/densaulyk\\_2016-2020\\_0.pdf](https://kaznu.kz/rus/wp-content/uploads/2016/03/densaulyk_2016-2020_0.pdf) (accessed: 05.08.2019). [in Russian]
4. Dorozhnaya karta po realizatsii proekta «Modernizatsiya meditsinskogo obrazovaniya i nauki» [Elektronnyi resurs] [Roadmap for the implementation of the project "Modernization of medical education and science"]. – URL: <http://www.rcrz.kz/images/pr7-DK.pdf> (accessed: 05.05.2019). [in Russian]
5. Gosudarstvennyi obshcheobyazatel'nyi standart obrazovaniya vsekh urovnei obrazovaniya. Prikaz №604 Ministra obrazovaniya i nauki RK ot 31.10.2018 [State compulsory standard of education at all levels of education. Order No. 604 of the Minister of education and science of the Republic of Kazakhstan dated 31.10.2018.] - URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1800017669> (accessed: 26.09.2018). [in Russian]
6. Zhakypova F.N. Kazakhstanskii opyt realizatsii printsipov Bolonskogo protsesssa [Kazakhstan's experience in implementing the principles of the Bologna process]. *Vyssшая shkola Kazakhstana* [Higher school of Kazakhstan]. 2014. No. 1. pp. 6-9. [in Russian]
7. Omirbaev S.M. Klyuchevye trendy Bolonskogo protsesssa v kazakhstanskikh vuzakh: adaptatsiya i razvitie [Key trends of the Bologna process in Kazakh universities: adaptation and development]. *Vyssшая shkola Kazakhstana* [Higher school of Kazakhstan]. 2014. No.1. pp. 29-37. [in Russian]
8. Otchet o realizatsii printsipov Bolonskogo protsesssa v Kazakhstane. Ministerstvo obrazovaniya i nauki Respubliki Kazakhstan. Tsentri Bolonskogo protsesssa i akademicheskoi mobil'nosti [Report on the implementation of the principles of the Bologna process in Kazakhstan. Ministry of education and science of the Republic of Kazakhstan. Center for Bologna process and academic mobility]. Astana, 2012. pp. 12. [in Russian]
9. Plotnikov M.V., Chernyavskaya O.S., Kuznetsova Yu.V. *Tekhnologiya case-study / uchebno-metodicheskoe posobie*. [Case-study Technology / educational and methodical manual]. Nizhny Novgorod. Nizhnii Novgorod, 2014. 208 c. [in Russian]
10. Smailova Zh.K. Organizatsiya obrazovatel'nogo protsesssa po osvoeniyu prakticheskikh (klinicheskikh) kompetentsii. Materialy yubileinoi mezhdunarodnoi uchebno-metodicheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoi 60-letiyu Altaiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta metodicheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoi 60-letiyu Altaiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Organization of the educational process for the development of practical (clinical) competencies. Materials of the interregional educational-methodical conference with international participation, dedicated to the 60th anniversary of the Altai state medical University]. Barnaul, 2014. pp. 254-255. [in Russian]
11. Smailova Zh.K., Olzhaeva R.R., Alimbaeva A.R., Murtazina D.D., Sydykova K.T., Sovetov B.S., Omarova A.Sh., Dinzhumanova R.T., Sentyabrev N.N. K voprosu prepodavaniya bazovykh distsiplin v svete modernizatsii meditsinskogo obrazovaniya [On the issue of teaching basic disciplines in modernization of medical education]. *Nauka i zdavookhranenie* [Science & Healthcare]. 5(V.20.), 2018. pp.176-183 [in Russian]
12. Smailova Zh.K., Olzhaeva R.R., Ibraimova Zh.K., Murtazina D.D., Dinzhumanova R.T., Sydykova K.T., Sovetov B.S., Omarova A.Sh. Modelirovanie professional'noi deyatel'nosti v usloviyakh biokhymicheskoi laboratorii [Modeling of professional activity in the conditions of biochemical laboratory]. *Materialy Mezhdunarodnoi nauchno – metodicheskoi internet konferentsii* [Materials of the International scientific and methodical Internet conference]. Khar'kov, 2018. [in Russian]
13. Strel'nikova T.D., Nekrasova E.A., Puchnina A.A., Ivanova N.V. Interaktivnye metody obucheniya v vuze [Interactive methods of education in high school]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International journal of applied and fundamental research]. 2014. № 1. pp. 47-49. [in Russian]
14. Khutorskoi A.V. *Kompetentnostnyi podkhod v obuchenii : nauchno-metodicheskoe posobie* [Competence approach in education: scientific and methodological manual]. – M.: Publishing House. "Eidos"; Publishing house of the Institute of human education, 2013. 73 p. in Russian] [in Russian]
15. Bonde M. Improving biotech education through gamified laboratory simulations // *FEBS Journal*, 2015. Berlin, Germany.V. 282. Supplement 1. P38-028. P. 360.

**Контактная информация:**

**Смаилова Жанаргуль Кайыргалиевна** – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой биохимии и химических дисциплин НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

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

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

**Телефон:** 87771146494

**Мазмұны**

**Әдебиеттерге шолу**

**Geir Bjørklund** 5-10  
Еуропадағы ауыз судағы қорғасынның шоғырлануы және жүрек-қан тамырлары ауруларынан болатын өлім-жітім

**Кумарбекова А.К., Эфендиев И.М., Муковозова Л.А.** 11-23

Гепатит В вирусы генотиптерінің географиялық таралуы және созылмалы вирусты гепатит В-ның клиникалық белгілерімен байланысы

**Жабагина А.С., Адылханов Т.А., Сандыбаев М.Н., Кабилдина Н.А., Жабагин К.Т., Пак Л.А., Андреева О.Б., Косымбаева Е.О., Камзина Г.С.** 24-29

Жатыр мойыны обырының сәулелік емінің заманауи тәсілдері. Әдебиеттік шолу

**Біртума зерттеулер**

**Altinbilek Ertugrul, Ozturk Derya, Algin Abdullah, Caltılı Cilem, Calik Mustafa, Sahin Balkan, Kavalci Gulsum, Kavalci Cemil** 30-33

Тромбоциттердің орташа көлемінің рөлі және нейтрофильді лимфоциттердің арақатынасын анықтау. Инсультпен ауыратын науқастардағы ерте өлім-жітім

**Абилтаев А.М., Шалтынов А.Т., Копабеков Б.Е., Джамединова У.С., Мантлер Н.В., Мансурова Г.Т., Мысаев А.О.** 34-40

Инсульт бойынша жедел жәрдем шақыруларын талдауы

**Архипов В.А., Мендыбаев Е.С., Арингазина А.М.** 41-48  
Қазақстан Республикасы Түркістан облысының қарттар арасында созылмалы инфекциялық емес аурулардың эпидемиологиясы

**Курманов А.М., Жусупов С.М., Нарешева К.А., Раимханов Т.А.** 49-55

Қолқа-коронарлық ұштастыруға арналған бөлінудің өртүрлі әдістері кезіндегі аутовенозды кондуиттің морфологиялық және ангиографиялық бағалауы

**Медициналық білім беру**

**Узбекова С.Е., Оразалина А.С., Мусайнова А.К., Мынжанов М.Р., Узбеков Д.Е.** 56-62

Семей медицина университетінің 1 курс студенттеріне арналған «Жасушалық метаболизм» коммитти үлгісінде жаңа білім беру бағдарламасын енгізу тәжірибесінен

**Каскабаева А.Ш., Жумадилова З.К., Муздубаева Ж.Е., Ботабаева А.С.** 63-66

Интегрирленген клиникалық симпозиум - әдісімен терапияны оқыту

**Смаилова Ж.К., Олжаева Р.Р., Динжуманова Р.Т., Омарова А.Ш., Муртазина Д.Д., Сыдыкова К.Т., Советов Б.С., Сентябрев Н.Н., Турдакын Д., Ибраимова Ж.К.** 67-72

Қорытынды білім нәтижелерін қалыптастыру үшін Case-Study әдісін қолдану тәжірибесі

**Table Of Contents**

**Reviews**

**Geir Bjørklund** 5-10  
Lead concentrations in drinking water in Europe and cardiovascular mortality

**Kumarbekova A.K., Efendiev I.M., Mukovozova L.A.** 11-23  
Geographical distribution of HBV genotypes and association with clinical manifestations of chronic viral hepatitis B: review

**Zhabagina A.S., Adylkhanov T.A., Sandybayev M.N., Kabildina N.A., Zhabagin K.T., Pak L.A., Andreeva O.B., Kossymbayeva Ye.O., Kamzina G.S.** 24-29  
Modern approaches of cervical cancer radiation treatment. Literature review

**Original articles**

**Altinbilek Ertugrul, Ozturk Derya, Algin Abdullah, Caltılı Cilem, Calik Mustafa, Sahin Balkan, Kavalci Gulsum, Kavalci Cemil** 30-33  
The role of mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio determining. Early mortality in stroke patients

**Abiltayev A.M., Shaltynov A.T., Konabekov B.E., Jamedinova U.S., Mantler N.V., Mansurova G.T., Myssaev A.O.** 34-40  
An analysis of emergency calls related to stroke

**Arkhipov V.A., Mendybaev Ye.S., Aringazina A.M.** 41-48  
Epidemiology of chronic non-communicable diseases among the elderly population of the Turkestan region of the Republic of Kazakhstan

**Kurmanov A.M., Zhusupov S.M., Naresheva K.A., Raimkhanov T.A.** 49-55  
Morphological and angiographic assessment of autovenous conduit with various methods of isolation for coronary artery bypass grafting

**Medical education**

**Uzbekova S.E., Orazalina A.S., Mussainova A.K., Mynzhanov M.R., Uzbekov D.E.** 56-62  
From the experience of introducing new educational program at example of committee «Cell metabolism» for the 1-year students in Medical University Semey

**Kaskabayeva A.Sh., Zhumadilova Z.K., Muздubayeva Zh.E., Botabayeva A.S.** 63-66  
Integrated clinical symposium teaching method in therapy

**Smailova Zh.K., Olzhaeva R.R., Dinzhumanova R.T., Omarova A.Sh., Murtazina D.D., Sydykova K.T., Sovetov B.S., Sentyabrev N.N., Turdakyn D., Ibraimova Zh.K.** 67-72  
Experience of application of the Case-Study method for the formation of learning outcomes of training



**НАО «Медицинский университет Семей»**  
**Министерство здравоохранения Республики Казахстан**  
**Редакционно-издательский отдел.**  
**071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.**  
**Подписано в печать 28.12.2019 г.**  
**Формат 60x90/8. Печать цифровая.**  
**Усл. п. л. 9,3.**  
**Тираж 500 экз.**