

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**Science & Healthcare**

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

**Ғылым мен  
Денсаулық Сақтау  
Наука и  
Здравоохранение**



**1, 2020**

**Volume 22**

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

Журнал зарегистрирован в  
Министерстве информации и  
коммуникаций Республики  
Казахстан Комитете государствен-  
ного 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: 29.02.2020г.

Формат 60x90/8.

Печать цифровая. Усл.п.л 13,5

Тираж 500 экз., зак. 152

ISSN 2410 - 4280

# НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

1 (Том 22), 2020

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 February 29, 2020

Format 60x90/8. 13,5 Digital printing.

Circulation 500 copies, ord. 151

ISSN 2410 - 4280

# SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

2020 (Volume 22) 1

«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 29.02.2020.

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

**1 (Том 22), 2020**

«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

Жалбинова М.Р., Рахимова С.Е., Бекбосынова М.С., Андосова С.А., Акильжанова А.Р. 5-16

Причины и механизмы развития гематологических осложнений у пациентов с имплантированным механическим устройством левого желудочка

Байдурин С.А., Бекенова Ф.К., Аяпова М.Е., Бараник Т.Ф., Абдуллина Б.К., Дахиева П.А., Афанасьева А.А., Нақыш А.Т., Курмангалиева К.Б. 17-26

Клинико-генетические особенности и факторы прогноза выживаемости первичного миелофиброза. Обзор литературы

Сенбеков М.Т., Токмурзиева Г.Ж. 27-38

Совершенствование методов управления медицинским образованием. Обзор литературы

Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е., Абуова Г.Т., Касымбекова Б.К., Кошкарбаева Б.С. 39-47

Эозинофильный катионный белок у пациентов с аллергическими ринитами

## Оригинальные исследования

Kushugulova A.R., Kozhakhmetov S.S., Karabaeva R.Zh., 48-57

Bakenova R.A., Seidalin N.K., Nurgozhina A.F., Sergazy Sh.D., Nurgaziyev M.A., Chulenbayeva L.E., Khassenbekova Zh.R., Osanova Zh.O., Tuyakova A.K., Aitenov Ye.O., Gulyaev A.E., Yermekbayeva B.A., Algazina T.O., Batpenova G.R., Nuranova G.A., Baigenzhin A.K., Karibekov T.S., Zhumabayeva M.S., Dossatayeva G.G., Shaimardanova G.M., Kozina L.V., Nurgozhin T.S., Benberin V.V., Zhumadilov Zh.Sh.

Metagenomic Analysis of Gut Microbial Communities in Kazakhstan Individuals

Okay M.E., Altinbilek E., Öztürk D., Çalik M., Çaltılı Ç., Çakmak F., Toprak D., Kavalci C. 58-63

Retrospective evaluation of patients diagnosed with acute coronary syndrome

Шарапханова А.М., Каменова С.У., Кужыбаева К.К., Кондыбаева А.М. 64-71

Распространенность антител против вируса Джона Каннингема у пациентов с рассеянным склерозом – как стратификация степени риска прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии при данном заболевании

Adylkhanov T.A., Rakhimbekov A.V., Sandybayev M.N., Belikhina T.I., Lepikhina A.V., Zhabagina A.S., 72-79

Andreyeva O.B., Karnakova N.Yu., Omarbayeva A.S., Kamzina G.S., Zhumakanova N.S.

The role of computed tomography imaging in the training program and monitoring the effectiveness of radiation therapy for cervical neoplasms

Семенова Ю.М., Турусбекова У.К., Кайрбекова А.Е., Магауина Д.Д., Кампик А., Юрковский А.О. 80-87

Результаты лечения пациентов с сухой возрастной макулярной дегенерацией витамино-минеральным комплексом, содержащим лютеин

Калиева А.А., Молдагалиев Т.М., Нурдыбаев А.К., Негай Н.А. 88-97

Подростковая суицидальная активность и интернет-технологии: опыт анализа на региональном уровне

## Медицинское образование

Имангазин С.Б., Андасбеков Н.К., Канжигалин М.Г., Мурсалимов А.А. 98-100

Новый способ наложения фиксирующих повязок на коленный и локтевой суставы

## Table Of Contents

## Reviews

Zhalbinova M.R., Rakhimova S.E., Bekbosynova M.S., Andosova S.A., Akilzhanova A.R.

Causes and mechanisms of the development of hematological complications in patients with an implanted mechanical device of the left ventricle

Baidurin S.A., Bekenova F.K., Ayapova M.Ye., Baranik T.F., Abdullina B.K., Dakhiyeva P.A., Afanasyeva A.A., Nakysh A.T., Kurmangaliyeva K.B.

Clinical and genetic features and prognosis factors for predicting the survival of primary myelofibrosis. Review

Senbekov M.T., Tokmurziyeva G.J.

Improvement of methods of management of medical education. Review

Izmaylovich M.R., Gazaliev M.A., Glushkova N.E., Abuova G.T., Kasymbekova B.K., Koshkarbaeva B.S.

Eosinophilic cationic protein in patients with allergic rhinitis

## Original articles

Kushugulova A.P., Kozhakhmetov S.C., Karabaeva P.Zh., 48-57

Bakenova R.A., Seydalina N.K., Nurgozhina A.F., Sergazy Sh.D., Nurgaziyev M.A., Chulenbayeva L.E., Khassenbekova Zh.R., Osanova Zh.O., Tuyakova A.K., Aitenov E.O., Gulyaev A.E., Yermekbayeva B.A., Algazina T.O., Batpenova G.P., Nuranova G.A., Baigenzhin A.K., Karibekov T.S., Zhumabayeva M.S., Dossatayeva G.G., Shaimardanova G.M., Kozina L.V., Nurgozhin T.S., Benberin V.V., Zhumadilov Zh.Sh.

Metagenomic analysis of intestinal bacterial communities in Kazakhstan individuals

Okay M.E., Altinbilek E., Öztürk D., Çalik M., Çaltılı Ç., Çakmak F., Toprak D., Kavalci C. 58-63

Retrospective evaluation of patients with acute coronary syndrome

Sharapkhanova A.M., Kamenova S.U., Kuzhybaeva K.K., Kondybayeva A.M. 64-71

The prevalence of antibodies against John Cunningham virus in patients with multiple sclerosis – as a stratification of the progressive multifocal leukoencephalopathy risk degree at this disease

Adylkhanov T.A., Rakhimbekov A.V., Sandybayev M.N., Belikhina T.I., Lepikhina A.V., Zhabagina A.S., 72-79

Andreyeva O.B., Karnakova N.Yu., Omarbayeva A.S., Kamzina G.S., Zhumakanova N.S.

The role of computerized tomography visualization in the training program and monitoring the effectiveness of radiation therapy for cervical neoplasms

Semenova Yu.M., Turusbekova U.K., Kairbekova A.E., Magauina D.D., Kampik Anselm, Yurkovskiy A.O. 80-87

Treatment of patients with dry age-related macular degeneration with lutein-containing vitamin-mineral complex: the outcomes of one-year study

Kaliyeva A.A., Moldagaliev T.M., Nurdybayev A.K., Negay N.A. 88-97

Teenage suicidal activity and Internet technologies: regional analysis experience

## Medical education

Imangazinov S.B., Andasbekov N.K., Kanzhigalin M.G., Mursalimov A.A. 98-100

A new way of applying a fixing bandage to the knee and elbow joints

Получена: 02 декабря 2019 / Принята: 27 января 2020 / Опубликовано online: 29 февраля 2020

DOI:10.34689/SH.2020.22.1.001

УДК 616.1+612.115.38+577.29

## ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМ МЕХАНИЧЕСКИМ УСТРОЙСТВОМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

**Мадина Р. Жалбинова** <sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9704-8913>

**Сауле Е. Рахимова** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

**Махаббат С. Бекбосынова** <sup>3</sup>, **Салтанат А. Андосова** <sup>3</sup>,

**Айнур Р. Акильжанова** <sup>1,2</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

<sup>1</sup> National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> АО «Национальный научный кардиохирургический центр», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

**Введение.** Хроническая сердечная недостаточность является одной из главных проблем здравоохранения Республики Казахстан, которая требует проведения трансплантации сердца (ТС) для продления жизни пациента. Пересадка сердца не доступна каждому пациенту из-за ограниченного количества доноров сердца. На сегодняшний день альтернативным методом ТС является имплантация вспомогательного механического устройства левого желудочка (left ventricular assist device, LVAD), которая помогает пациентам дожить до пересадки. Однако, лечение с LVAD вызывает риск образования тромба и кровотечения у пациентов с сердечной недостаточностью.

**Цель.** Рассмотреть причины и механизмы развития гематологических осложнений у пациентов с имплантированным механическим устройством левого желудочка LVAD по данным обзора литературы.

**Стратегия поиска.** Поиск научных публикаций осуществляли в поисковых системах: Web of Science, ResearchGate, PubMed, Google Академия, e-library.ru. Определены критерии включения публикаций в обзор литературы – это публикации с полным текстом, на русском и английском языках, со статистически выверенными выводами. Из 73 литературных источников 54 публикации были отобраны в качестве аналитического материала.

**Результаты.** Причиной возникновения тромба и кровотечения является наличие высокого нефизиологического напряжения сдвига (non-physiologic shear stress, NPSS) ротора LVAD, который вращается в диапазоне от 5000 до 12000 оборотов в минуту. Высокое напряжение сдвига способствует повреждению рецепторов гликопротеина (GPIIb, GPIIb/IIIa) тромбоцита, системы коагуляции, нарушению гемостаза, а также деградации мультимеров Фактора Фон Виллебранда. Также на сегодняшний день перспективным направлением в этой области является изучение генетического полиморфизма рецепторов тромбоцита, которые могут повлиять на снижение риска тромбообразования и кровотечения при имплантации LVAD. Мутации генов, кодирующих рецепторы, могут привести к изменениям функции тромбоцитов, тем самым оказывая влияние на исход лечения механическим устройством LVAD.

**Выводы.** Фактор Фон Виллебранда и рецепторы гликопротеина на поверхности тромбоцита очень важны для сохранения сбалансированного процесса гемостаза для предотвращения кровотечения и образования тромба у пациентов с имплантированным устройством LVAD.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, рецептор, Фактора Фон Виллебранда, полиморфизм генов.

Abstract

## CAUSES AND MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF HEMATOLOGICAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH AN IMPLANTED MECHANICAL DEVICE OF THE LEFT VENTRICLE

**Madina R. Zhalbinova** <sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9704-8913>

**Saule E. Rakhimova** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

**Makhabbat S. Bekbosynova** <sup>3</sup>, **Saltanat A. Andosova** <sup>3</sup>,

**Ainur R. Akilzhanova** <sup>1,2</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

<sup>1</sup> National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> L.N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> JSC “National Research Cardiac Surgery Center”, Nur-Sultan, Kazakhstan.

**Introduction.** Chronic heart failure is one of the main health problems of the Republic of Kazakhstan, which requires heart transplantation (HT) to extend the patient's life. A heart transplant is not available to every patient due to the limited number of heart donors. Today, an alternative method of the HT is the implantation of a left ventricular assist device (LVAD),

which helps patients survive before transplantation. However, treatment with LVAD causes risk of thrombosis and bleeding in patients with heart failure.

**Aim.** To do research about mechanisms of the development of the hematological complications and the causes in patients with an implanted left ventricular assist devices (LVAD) according to the literature review.

**Research strategy.** Search for scientific publications was carried out in search engines: Web of Science, ResearchGate, PubMed, Google Academy, elibrary.ru. Criteria for inclusion of publications in the literature review are defined as publications with the full text, in Russian and English, with statistically verified conclusions. Of 73 literary sources, 54 articles were selected as analytical material for this article.

**Results.** The reason of thrombosis and bleeding is the presence of a high non-physiological shear stress (NPSS) of the LVAD rotor, which rotates in the range of 5000 to 12000 rpm. High shear stress causes damage of the platelet's glycoprotein receptors (GPIIb, GPVI and GPIIb/IIIa), the coagulation system, impaired hemostasis, and the degradation of the multimers of Von Willebrand Factor. Nowadays, a perspective way in this area is the study of genetic polymorphism of the platelet receptors, which can affect the reduction of the risk of thrombosis and bleeding during LVAD implantation. Mutations of the genes encoding receptors can lead to the changes in the platelet function, thereby affecting to the outcome of the treatment with a mechanical LVAD device.

**Conclusions.** Von Willebrand factors and glycoprotein receptors on the platelet surface are very important for maintaining a balanced hemostasis process for prevention of the bleeding and thrombosis formation in patients with an implanted LVAD devices.

**Key words:** heart failure, receptor, Von Willebrand Factor, gene polymorphism.

Түйіндеме

## СОЛ ЖАҚ ҚАРЫНШАНЫҢ ИМПЛАНТАЦИЯЛАНҒАН МЕХАНИКАЛЫҚ АППАРАТЫ БАР НАУҚАСТАРДАҒЫ ГЕМАТОЛОГИЯЛЫҚ АСҚЫНУЛАРДЫҢ СЕБЕПТЕРІ МЕН МЕХАНИЗМДЕРІ

**Мадина Р. Жалбинова** <sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9704-8913>

**Сауле Е. Рахимова** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

**Махаббат С. Бекбосынова** <sup>3</sup>, **Салтанат А. Андосова** <sup>3</sup>,

**Айнур Р. Акильжанова** <sup>1,2</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

<sup>1</sup> National Laboratory Astana, Назарбаев университеті, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

**Кіріспе.** Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау саласындағы негізгі проблемаларының бірі болып табылады. Жүрек жеткіліксіздікті емдеу үшін және пациенттің өмірін ұзарту үшін жүрек трансплантациясы (ЖТ) қажет. ЖТ орындау әр пациент үшін мүмкін емес, өйткені жүрек донорлардың саны шектеулі. Қазіргі уақытта сол жақ қарыншаның көмекші аппаратын (left ventricular assist device, LVAD) имплантациялау әдісі жүрек трансплантациясының балама әдісі болып табылады. Осы имплантация әдісі пациенттерге жүрек трансплантациясына дейін өмір сүруге мүмкіндік береді. Алайда, LVAD құрылғысы жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде қан ағу және ұйығу жанама әсерлерін тудырады.

**Мақсаты.** Имплантацияланған LVAD сол жақ қарыншалық механикалық аппараты бар пациенттерде гематологиялық асқынулардың себептері мен механизмдерін мақалардан қарастыру.

**Іздену стратегиясы.** Әдебиеттерді іздеу: Web of Science, ResearchGate, PubMed, Google Academy, elibrary.ru. іздеу тереңдігі шектелмеген. Басылымдарды әдебиетті шолуға қосу критерийлері анықталды - бұл толық мәтіні бар, орыс және ағылшын тілдеріндегі, статистикалық түрде тексерілген қорытындылары бар жариялымдар. 73 әдеби дереккөзден 54 осы мақалаға аналитикалық материал ретінде таңдалды.

**Нәтижелер.** LVAD роторының жоғары физиологиялық емес стрессі (non-physiologic shear stress, NPSS) 5000 - нан 12000 - дейін бір минутта айналып қанның ұйығумен ағуының себебі болып келеді. Жоғары ығысу стрессі тромбоциттердің гликопротеин рецепторларын (GPIIb, GPVI және GPIIb / IIIa), коагуляция жүйесінің, гемостаздың бұзылуына және фактор фон Виллебранд мультимерлерінің тозуына ықпал етеді. Сондай-ақ, бүгінгі таңда тромбоциттер рецепторларының генетикалық полиморфизмі LVAD имплантациясы кезінде қанның ұйығу және ағу қаупін төмендетуге әсер етуі мүмкін. Ол осы саладағы перспективті бағыт болып табылады. Рецепторларды кодтайтын гендердің мутациясы тромбоциттердің функциясының өзгеруіне әкелуі мүмкін, осылайша механикалық LVAD құрылғысымен емдеу нәтижесіне әсер етеді.

**Қорытынды.** LVAD құрылғысы орнатылған пациенттерде қанның ағуымен ұйығуын тоқтату үшін фактор Фон Виллебранд және гликопротеин рецепторлары гемостаздың бірқалыпты процесін сақтау үшін өте маңызды.

**Түйін сөздер:** жүрек жеткіліксіздігі, рецептор, фактор фон Виллебранд, ген полиморфизмі.

**Библиографическая ссылка:**

Жалбинова М.Р., Рахимова С.Е., Бекбосынова М.С., Андосова С.А., Акильжанова А.Р. Причины и механизмы развития гематологических осложнений у пациентов с имплантированным механическим устройством левого желудочка // Наука и Здоровье. 2020. 1 (Т.22). С. 5-16. doi:10.34689/SH.2020.22.1.001

Zhalbinova M.R., Rakhimova S.E., Bekbosynova M.S., Andosova S.A., Akilzhanova A.R. Causes and mechanisms of the development of hematological complications in patients with an implanted mechanical device of the left ventricle // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 1, pp. 5-16. doi:10.34689/SH.2020.22.1.001

Жалбинова М.Р., Рахимова С.Е., Бекбосынова М.С., Андосова С.А., Акильжанова А.Р. Сол жақ қарыншаның имплантацияланған механикалық аппараты бар науқастардағы гематологиялық асқынудың себептері мен механизмдері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 1 (Т.22). Б. 5-16. doi:10.34689/SH.2020.22.1.001

**Перечень сокращений:**

XCH	хроническая сердечная недостаточность
CH	сердечная недостаточность
ТС	трансплантация сердца
LVAD	Left Ventricular Assist Device
BTT	Bridge to transplantation
DT	Destination therapy
ННКЦ	Национальный научный кардиохирургический центр
ФФВ	Фактор Фон Виллебранда
VWF	von Willebrand factor
AVWF	acquired von Willebrand factor

**Актуальность**

На сегодняшний день хроническая сердечная недостаточность (XCH) является одной из значимых проблем здравоохранения во многих странах мира, в том числе в Республике Казахстан (РК). За последние десятилетия в Казахстане наблюдается рост заболеваемости сердечно-сосудистой системы, которая увеличилась в 5-7 раз [2, 3, 7]. Число людей, страдающих сердечной недостаточностью (CH) в США составляет около 5,8 млн человек, а во всем мире около 23 млн человек [4, 5]. Ежегодные расходы на лечение больных с сердечной недостаточностью увеличиваются, а смертность остается высокой. В США ежегодные расходы на лечение превышают 39 млрд долларов [4]. При CH пациенты отмечают одышку, утомляемость, отеки, понижение физической активности и другие симптомы, которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей [9]. Трансплантация сердца (ТС) является одним из наилучших и эффективных вариантов лечения пациентов на терминальной стадии CH [11]. Трансплантация повышает выживаемость пациентов CH на 90% в течение одного года и 82% в течение трех лет [4].

ТС не доступна каждому пациенту XCH. Во всем мире проводится около 4000 трансплантаций в год из-за ограниченного количества доноров сердца. Недостаточное количество доноров увеличивает риск смерти пациентов во время ожидания пересадки сердца. Смертность пациентов во время ожидания донора сердца достигает 45% [4]. Трансплантация также недоступна из-за возрастных (старше 65 лет) и медицинских показателей пациента. Противопоказанием к проведению трансплантации сердца являются такие медицинские показатели, как тромбоз, пептидная язва, активная инфекция, печеночная и почечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания и другое [8]. Перечисленные состояния пациента могут быть

причиной отторжения донорского сердца после выполнения трансплантации [1, 9].

На сегодняшний день есть альтернативный метод ТС для пациентов терминальной стадии CH - это имплантация вспомогательного механического устройства левого желудочка (left ventricular assist device, LVAD) [5, 10]. Механическое устройство LVAD улучшает качество жизни и продлевает жизнь пациента на 5-10 лет до проведения пересадки сердца [1]. Несмотря на высокотехнологический прогресс, имплантированное устройство становится причиной образования тромба и кровотечения у многих пациентов XCH [14, 50]. На сегодняшний день известно, что одной из причин повреждения клетки тромбоцита является наличие высокого нефизиологического напряжения сдвига (non-physiologic shear stress, NPSS) ротора, который вращается до 12000 оборотов в минуту. Высокое напряжение сдвига (shear stress) способствует повреждению рецепторов тромбоцита, системы коагуляции, нарушению гемостаза, а также деградации мультимеров ФФВ [15, 22, 32].

**Цель:** рассмотреть причины и механизмы развития гематологических осложнений у пациентов с имплантированным механическим устройством левого желудочка LVAD по данным обзора литературы.

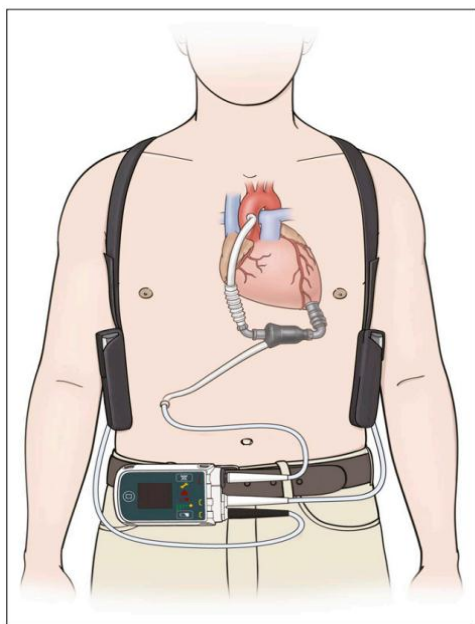
**Стратегия поиска.** Поиск научных публикаций по представленной теме осуществляли в базах данных доказательной медицины (Web of Science, ResearchGate, PubMed) и в электронных научных библиотеках (Google Академия, сайты периодических медицинских изданий стран СНГ, e-library.ru). Данные базы данных позволили выявить большое количество литературных источников. Определены критерии включения публикаций в обзор литературы – это публикации с полным текстом, на русском и английском языках, со статистически выверенными выводами. Из 73 литературных источников 54 публикации были отобраны в качестве аналитического материала для данной статьи. Глубина поиска составила 20 лет.



### Результаты поиска и их обсуждение.

#### **Вспомогательное механическое устройство левого желудочка.**

На сегодняшний день имплантация вспомогательного механического устройства левого желудочка является актуальным и альтернативным методом ТС для пациентов с терминальной стадией ХСН. Внедрение устройства LVAD в клиническую практику позволило по-новому взглянуть на проблему ХСН [5]. Принцип работы устройства LVAD заключается в механической разгрузке левого желудочка сердца с помощью вращающегося насоса с постоянным потоком крови (рис. 1) [1, 10, 38].



**Рисунок 1. Схематическое изображение имплантированного LVAD HeartMate2 с непрерывным потоком [38].**

(Picture 1. Schematic representation of the implanted LVAD HeartMate2 with the continuous flow [38].)

Устройство LVAD улучшает качество жизни и продлевает жизнь пациента ХСН на 5-10 лет до осуществления пересадки сердца. Механическое устройство LVAD может быть имплантировано в качестве краткосрочной или долгосрочной поддержки сердца [1]. Краткосрочную имплантацию LVAD называют «мостом» к трансплантации (BTT – Bridge to transplantation), которую назначают пациентам ХСН, ожидающим пересадку сердца. Имплантацию на долгий срок назначают в случае отсутствия показаний к пересадке в качестве постоянного лечения (DT - destination therapy). DT обычно рекомендуется пациентам, которым не возможно провести ТС из-за возрастных и медицинских показаний и осложнений [1, 7, 38, 49]. В основном имплантация механического устройства LVAD устанавливается на короткий срок для продления жизни пациента [1].

В истории кардиологии, первое успешное применение механического устройства было выполнено в 1966 г. *Dr. DeBakey* для поддержания работы желудочков сердца после кардиотомии [4]. В 1978 г.

*Dr. Norman* имплантировал первое устройство LVAD в качестве “Bridge to transplantation” [30]. Позже, было проведено исследование между пациентами СН с имплантированным устройством LVAD и с пациентами на максимальной медикаментозной терапии. Показатель выживаемости в течении одного года у пациентов с LVAD был значительно выше на 52%, чем у пациентов с медикаментозной терапией 25% ( $p = 0.002$ ). Имплантация LVAD показала значительное улучшение качества жизни пациентов, чем медикаментозная терапия. Результатом данных исследований явилось то, что имплантацию LVAD утвердили в качестве терапии СН на долгосрочный срок (destination therapy - DT) в ноябре 2002 г. в США [30].

По механическим функциям LVAD делится на устройство с пульсирующим (pulsatile flow) и непрерывным потоком (continuous flow). На сегодняшний день есть три поколения устройства LVAD. LVAD первого поколения, использует технологию пульсирующего потока, имитирующего работу сердца. К таким устройствам относятся HeartMate XVE (Thoratec Corp. Pleasanton, Calif), и Novacor (World Heart Corp., Oakland, Calif). Такие устройства имеют несколько движущихся частей, включая односторонние клапаны и гибкую насосную камеру. Сложность устройства приводит к частой его поломке. Такие устройства LVAD имеют больший размер (450 мл и 1,250 гр., HeartMate XVE), в связи с чем возникали проблемы при их установке пациентам [24, 30, 39].

LVAD второго и третьего поколения являются устройствами непрерывного потока. К устройствам второго поколения относятся HeartMate II (Thoratec Corp, Pleasanton, CA, USA) и *Jarvik, 2000* (Jarvik Heart Inc.) [24, 30]. Они имеют технологию осевого непрерывного потока со встроенным ротором. Усовершенствование устройства включало устранение клапанов и камеры, а также введения внутреннего ротора. Все эти преобразования привели к повышению долгосрочной механической надежности устройства. К третьему поколению LVAD относятся HeartWare (HVAD Pump, HeartWare, Inc.; Levacor; World Heart Corp.) и DuraHeart (Terumo Somerset, USA), которые основываются на непрерывном центрифужном потоке [24, 30].

На сегодняшний день устройство LVAD с непрерывным потоком является наиболее часто имплантируемым механическим устройством в качестве «Bridge to transplantation» и «Destination therapy» для пациентов с сердечной недостаточностью. По сравнению с первым поколением вспомогательных устройств левого желудочка, устройства с непрерывным потоком продемонстрировали высокий показатель качества с долгим сроком использования после имплантации [18]. Механическое устройство с непрерывным потоком имеет небольшой объем (63 мл и 390 гр., HeartMate II), чем пульсирующие устройства, тем самым облегчает процесс хирургической имплантации устройства без повреждения тканей во время операции [30, 39]. Устройство также имеет меньше движущихся частей в самом механизме, тем самым обеспечивает его использование на длительный срок (на 5-10 лет) [30].



По данным Пя Ю.В., хирургическое лечение пациентов на терминальной стадии СН с устройством LVAD в Казахстане не проводилось до 2011 г. [7]. Пациентам возможно было только проводить медикаментозное лечение без имплантации вспомогательных устройств. С ноября 2011 г. имплантация механического устройства LVAD стала проводиться в АО «Национальный научный кардиохирургический центр» (ННКЦ) впервые в РК. ННКЦ впервые открыл программу хирургического лечения пациентов на терминальной стадии ХСН. В ННКЦ имплантируется 4 вида устройства LVAD: HeartMate II, CentriMag VAD, HeartMate 3 (St Jude Medical, Huntingdon, Cambridgeshire, UK) и HeartWare HVAD (HeartWare International, Framingham MA, USA) [7, 42]. С начала открытия программы механической поддержки кровообращения было имплантировано 232 устройства 226 пациентам с ноября 2011 г. по апрель 2017 г. [6].

В 2012 г. была инициирована программа по трансплантации сердца пациентам на терминальной стадии СН в РК. С 2012 по 2017 г. было выполнено 51 пересадка сердца пациентам СН на терминальной стадии [6]. В 2014 г. ННКЦ вошел в число участников по проведению клинического испытания устройства HeartMate 3. Казахстан стал первой страной в мире, где было одобрено коммерческое использование HeartMate 3 в январе 2015 г. Выживаемость пациентов через 1 месяц после имплантации устройства HeartMate 3 составила 95%, через 1 год 93%, а через 2 года – 73%. У пациентов наблюдалась недостаточность правого желудочка, инфекция кабеля и геморрагический инсульт [7].

#### **Осложнения имплантации вспомогательных устройств**

Несмотря на высокотехнологический прогресс в кардиологии, у многих пациентов ХСН (70%) с имплантированными устройствами LVAD наблюдаются осложнения в течение первого года [50]. Образование тромбозов, кровотечения, инфекции, неисправность устройства (тромбоз насоса), правожелудочковая недостаточность и инсульт являются потенциальными осложнениями после имплантации устройства [4, 25, 47, 50, 56]. Кровотечение и образование тромба являются наиболее часто встречающимися осложнениями, которые ухудшают качество жизни пациента [14, 50]. Пациентам ХСН с механическим устройством LVAD назначается антикоагулянтная и антиагрегантная терапия для предотвращения образования тромбов. Несмотря на прием антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, тромбообразование является наиболее частой причиной госпитализации пациентов СН с имплантированными устройствами LVAD непрерывного потока. Образование тромбов становится причиной дисфункции LVAD (тромбоз насоса), появления ишемического инсульта и артериальной тромбоземболии. При образовании тромба пациенту рекомендуется провести замену устройства или ТС для предотвращения смерти [4, 29, 38, 50, 53].

С другой стороны, кровотечение также является частым и нежелательным побочным эффектом при

имплантированных LVAD с непрерывным потоком (Continuous-flow LVAD, CF-LVAD). Уровень смертности пациентов от кровотечения, составляет 9-10%. При кровотечении пациентам необходима повторная госпитализация, которая, возможно, потребует повторную операцию [22, 50]. Однако, повторная операция нежелательна, так как выживаемость пациента после неё снижается более чем на 50% [32].

Причиной возникновения тромба и кровотечения является неконтролируемая быстрая активация тромбоцитов и повышенная чувствительность организма к искусственному биоматериалу механического устройства LVAD. Взаимодействие тромбоцитов крови с поверхностью кардиологического биоматериала на шероховатой поверхности устройства вызывает активную агрегацию, дисфункцию и повреждение тромбоцитов [23, 27, 28, 36]. Агрегация тромбоцитов происходит обычно после адсорбции фибриногена и фактора Фон Виллебранда (ФФВ) на поверхности устройства. Фибриноген и ФФВ обеспечивает подходящее место для адгезии активных тромбоцитов, что позволяет им распространять свои секреторные гранулы на поверхность устройства. Это способствует агрегации тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов и отложению фибрина [32, 33]. На сегодняшний день выявлено, что одной из причин дисфункции тромбоцитов крови является наличие высокого нефизиологического напряжения сдвига (non-physiologic shear stress, NPSS) ротора, который вращается в диапазоне от 5000 до 12000 оборотов в минуту. Высокое напряжение сдвига (shear stress) способствует повреждению рецепторов тромбоцита, системы коагуляции, нарушению гемостаза, а также деградации мультимеров ФФВ [15, 20 - 22, 44, 46, 47, 52].

#### **Возникновение нарушений Фактора Фон Виллебранда при имплантации устройства LVAD**

Фактор Фон Виллебранда (VWF - von Willebrand factor) это мультимерный гликопротеин, который синтезируется и высвобождается эндотелиальными клетками и в  $\alpha$  гранулах тромбоцита. У него есть сайты связывания коллагена и гликопротеина (GPIIb, GPIIb/IIIa) тромбоцита, необходимые для выполнения адгезии и агрегации их на субэндотелиальном матриксе на месте повреждения сосуда для дальнейшего запуска процесса гемостаза [32, 37, 54]. ФФВ также участвует в защите коагуляционного фактора VIII (FVIII) путем формирования комплекса VWF-FVIII. Данный комплекс защищает от протеолитической деградации FVIII. Синтез и выделение ФФВ увеличивается при появлении воспаления и ишемического инсульта [37, 38].

При имплантированном устройстве LVAD у многих пациентов встречается нарушение Фактора Фон Виллебранда (AVWF - acquired von Willebrand factor), что является причиной его пониженной активности, приводящий к кровотечению у пациентов СН [19, 35, 37, 45, 54]. Механическое устройство кровообращения имеет в своей системе высокоскоростное вращающееся рабочее колесо для перекачивания крови из левого желудочка в аорту для гемодинамической поддержки пациента СН. Высокое напряжение сдвига создается на поверхности лопастей рабочего колеса с уровнем до

600 Паскаль (Па) в области кончика кровяной лопатки при клинически значимой скорости вращения. Из-за высокого уровня напряжения сдвига устройства LVAD происходит повреждение мультимеров ФФВ [19, 22, 48, 54].

Напряжение сдвига раскручивает высокомолекулярные мультимеры ФФВ (HMW - high molecular weight) (рис. 2) [37]. Такая их форма подвергается протеолизу под действием фермента ADAMTS-13, который разрезает длинноцепочечные раскрученные мультимеры ФФВ на короткие цепи, и становится причиной его деградации. Деградированный

ФФВ имеет пониженный гемостатический потенциал и становится неспособным останавливать кровотечение [12, 31, 32, 35, 37, 45, 50].

Высокомолекулярные мультимеры ФФВ необходимы для прочной адгезии и агрегации тромбоцитов. При нарушении гемостаза ФФВ не может связываться с тромбоцитами, что становится в итоге причиной кровотечения. Исследования выявили, что пациенты с устройством LVAD непрерывного потока (Continuous flow LVAD, CF-LVAD) часто имеют кровотечения из-за приобретения дефекта ФФВ [12, 13, 26, 34, 37, 38, 46, 54].

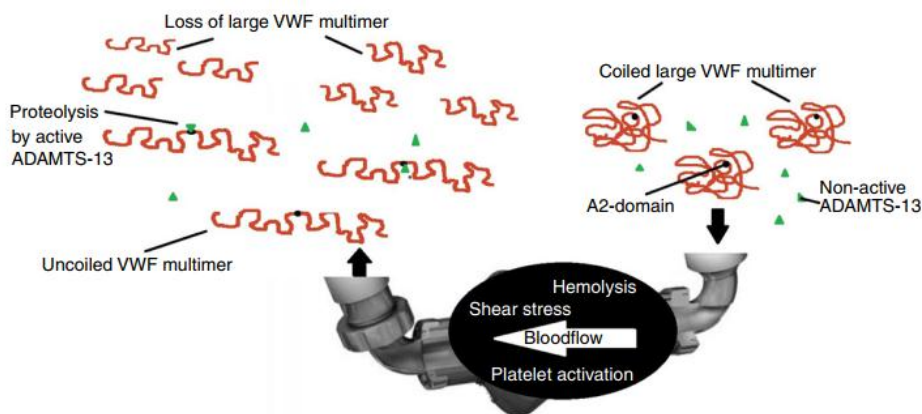


Рисунок 2. Механизм приобретения дефекта ФФВ [37].  
(Picture 2. Mechanism of acquired defect of VWF [37])

В исследовании *Vincent F.* представлено, что дефект ФФВ также зависит от скорости пульсирования механического устройства. При пониженном пульсировании была выявлена потеря высокомолекулярного мультимера и отсутствие появления нового ФФВ, а при нормальном пульсировании устройства наблюдалось сохранение мультимеров и секреция ФФВ [54]. *Wever-Pinzon O.* выяснил, что при имплантации HeartMate II (Thoratec, Pleasanton, California) обнаруживается меньший уровень кровотечения при наличии высокого индекса пульса, чем у пациентов с пониженным пульсирующим индексом устройства [55].

#### Высвобождение рецепторов гликопротеина с поверхности тромбоцита.

Последние исследования продемонстрировали, что высокое нефизиологическое напряжение сдвига (NPSS - non-physiologic shear stress) механического устройства является причиной потери рецепторов тромбоцита. При достижении уровня напряжения сдвига более 100 Па происходит сложные повреждения тромбоцитов крови и потеря высокого количества рецепторов. Даже за короткий промежуток времени (<1 сек) напряжение сдвига может вызвать активацию тромбоцитов. Потеря и активация рецепторов приводит к повреждению нормальной функции гемостаза тромбоцитов, что является причиной кровотечения и тромбоза устройства LVAD [15, 17, 19].

Есть определенные виды адгезивных рецепторов на поверхности тромбоцитов, которые необходимы для гемостаза. Рецепторы гликопротеина GPIIb, GPIIb/IIIa являются наиболее изученными при

повреждении с нефизиологическим напряжением сдвига. Процессы активации, адгезии и агрегации тромбоцитов происходят при связывании рецепторов гликопротеина GPIIb с ФФВ, GPIIb/IIIa с коллагеном, а также при связывании рецепторов GPIIb/IIIa с фибриногеном, тромбоспондином и ФФВ. Данные явления поддерживают систему гемостаза [15].

Одним из наиболее распространенных рецепторов тромбоцита является гликопротеин GPIIb/IIIa (GPIIb/IIIa или интегрин  $\alpha$ IIb $\beta$ 3). Он представляет собой комплекс мембранных белков, который состоит из двух субъединиц GPIIb и GPIIIa сформировавшихся посредством кальций зависимой ассоциации. На поверхности тромбоцита экспрессируется около 40,000 – 80,000 тысяч копий рецептора. В своей структуре, рецептор гликопротеина имеет четыре сайта связывания иона кальция для выполнения функции активации тромбоцитов [17, 19].

*Chen Z. и соавторы* [17] провели исследование о влиянии высокого нефизиологического напряжения сдвига на рецепторы гликопротеина GPIIb/IIIa. Во время эксперимента кровь здорового донора была исследована под воздействием напряжения сдвига (25, 75, 125 Па), начиная от физиологических до нефизиологических условий с коротким временем воздействия. В результате исследования было выявлено пониженное количество рецепторов GPIIb/IIIa на поверхности тромбоцита. Также наблюдалось повышенное количество тромбоцитов с активированными рецепторами, которые остались на поверхности после нефизиологического напряжения сдвига [17]. *Chen Z. и соавторы* выявили, что при

повышенном нефизиологическом напряжении сдвига могут происходить два процесса: 1) потеря рецепторов с поверхности тромбоцита приведет к пониженной функции гемостаза, тем самым приведет к кровотечению; 2) активация рецепторов, оставшихся на поверхности клетки, вызывает повышенную агрегацию тромбоцитов, тем самым приводит к риску образования тромба в устройстве LVAD [15, 16, 17, 19].

В другом своем исследовании *Chen Z. и соавторы* [16] показали наличие кровотечения при потере рецепторов GPIIb и GPIIc. Этот процесс наблюдался при циркуляции крови с помощью насоса CentriMag. В результате было выявлено, что взаимодействие рецепторов тромбоцита GPIIb с FbB и GPIIc с коллагеном нарушается при потере рецепторов с поверхности клетки. Эти взаимодействия являются главными процессами инициации гемостаза. Поэтому потеря рецепторов увеличивает риск образования кровотечения из-за ослабленной адгезии тромбоцитов [16, 19, 26].

Потеря рецептора гликопротеина GPIIb дополнительно была исследована *Jingping H. и соавторами* [26]. Исследование было проведено пациентам с имплантированными устройствами LVAD непрерывного потока (CF-LVAD). Результаты исследования доказали, что потеря рецепторов из-за наличия высокого напряжения сдвига является причиной образования нехирургического кровотечения (Non-surgical bleeding, NSB) у пациентов с СН. Исследование рекомендует, что определение уровня GPIIb в плазме может быть хорошим биомаркером для диагностики кровотечения у пациентов с имплантированным устройством [26].

Таким образом, для поддержания баланса между гемостазом и тромбозом у пациентов с имплантированным механическим устройством ключевую роль играют рецепторы на поверхности кровяных клеток.

#### **Генетические факторы человека в развитии непереносимости LVAD.**

Как известно, имплантированное механическое устройство левого желудочка вызывает риск образования тромбов и кровотечения у всех пациентов ХСН. Однако, характер ответной реакции зависит от генетической программы пациентов. Мутации генов, кодирующих рецепторы, могут привести к изменениям функции тромбоцитов, тем самым оказывая влияние на исход лечения механическим устройством LVAD [32, 43].

Генетические полиморфизмы, кодирующие рецептор гликопротеина GPIIb/IIIa (интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta_3$ ) могут способствовать развитию побочных эффектов с наихудшими осложнениями у пациентов с имплантированным устройством [32, 41, 43]. Полиморфный рецептор гликопротеина GPIIb/IIIa кодируется генами ITGA2B ( $\alpha\text{IIb}$ ) и ITGB3 ( $\beta_3$ ), которые расположены на хромосоме 17 (q21–22) [40]. Исследования выявили, что пациенты с наличием генотипа A1A1 имеют больше осложнений с кровотечением, а тромбозомболические осложнения встречаются у пациентов с генотипом A1A2 [41, 43]. Данные генетических полиморфизмов A1A1

необходимы в отношении ингибиторов тромбоцитов, поскольку пациенты с полиморфизмом A1A1 более чувствительны к антитромботической терапии при лечении LVAD. При наличии полиморфизма A1A1 необходимо контролировать дозу антитромботического препарата из-за предрасположенности к высокому риску образования кровотечения. Генетические данные пациента играют важную роль в развитии осложнений имплантации вспомогательных устройств, показывая высокую значимость определения генетического полиморфизма пациента до лечения. Следовательно, развитие осложнений после имплантации вспомогательных устройств зависит как от самого факта имплантации устройства, но также от полиморфизма рецепторов тромбоцитов индивидуально у каждого пациента [32, 33, 43]. Наличие мутации комплекса рецептора гликопротеина GPIIb / IIIa (интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta_3$ ) также приводит к сильному кровотечению, что является известным наследственным заболеванием - Тромбастения Гланцмана (Glanzmann thrombasthenia, GT). Это наследственное заболевание, которое сопутствует нарушению свертываемости крови из-за патологии тромбоцитов [40].

Исследования показывают, что необходимо учитывать наследственные осложнения у пациентов ХСН до имплантации механического устройства LVAD. Наличие наследственной тромбофилии может иметь предрасположенность к неправильному образованию сгустков крови. У пациентов ХСН тромбофилия может быть причиной повышенного риска образования тромба с серьезными осложнениями из-за имплантированного устройства LVAD. Исследования выявили, что наличие мутации фактора свертываемости крови 5 (F5) является частой причиной наследственной тромбофилии. Для предотвращения повышенного риска образования тромба и назначения корректной дозы антикоагулянтного препарата пациенты с наследственной тромбофилией должны быть определены до имплантации устройства. Также необходимо учитывать другие факторы свертываемости крови для определения будущих осложнений у пациентов с имплантированным устройством LVAD [51].

#### **Заключение.**

Хроническая сердечная недостаточность является одной из главных проблем здравоохранения, которая требует проведения трансплантации сердца (ТС) для продления жизни пациенту. На сегодняшний день альтернативным методом ТС является имплантация вспомогательного механического устройства (Left Ventricular Assist Device, LVAD), которое помогает пациентам дожить до пересадки сердца. Однако, лечение LVAD вызывает риск образования тромбов и кровотечения. Для предотвращения тромбообразования всем пациентам назначается антитромботическая терапия, зачастую длительно либо пожизненно. При проведении антитромботической терапии существует сопутствующий риск образования кровотечения. Изменение дозы антитромботического препарата может приводить к образованию тромбов или кровотечению. Рецепторы на поверхности тромбоцита очень важны для сохранения сбалансированного процесса гемостаза

для предотвращения кровотечения и образования тромба у пациентов ХСН с имплантированным механическим устройством LVAD. Исследования показали, что высокий нефизиологический сдвиг напряжения (non-physiologic shear stress, NPSS) при наличии устройства LVAD, приводит к потере рецепторов на поверхности тромбоцитов, нарушая процесс гемостаза. Также имплантация LVAD приводит к повреждению Фактора Фон Виллебранда снижая его активность. Напряжение сдвига постоянно способствует образованию тромбов и возникновению кровотечения, несмотря на прием антитромботической терапии. Генетические данные пациента играют важную роль в развитии осложнений имплантации вспомогательных устройств, показывая высокую значимость определения генетического полиморфизма пациента до лечения. Перспективным направлением в этой области является изучение генетического полиморфизма рецепторов тромбоцита, которые могут повлиять на снижение риска тромбоза и кровотечения при имплантации LVAD [19, 32, 33, 43, 49].

#### Литература:

1. *Габриелян А.В.* Современные методы хирургического лечения рефракторной сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца // Клиническая хирургия. 2014. № 1.2. С. 52-55.
2. *Зординова К.А., Гуламова Г.М., Касымова Л.М., Кадрахунова Ж.К., Бисеитова Г.А.* Фармакоэкономический анализ использования Клопидогрела в условиях Казахстана // Вестник АГИУВ. 2011. №3. С. 40-43.
3. *Канатбаева А.А.* Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, ИБС) // Вестник КазНМУ. 2013. №4(1). С. 139-141.
4. *МакЛарти А.* Механическая поддержка кровообращения и роль устройств механической поддержки левого желудочка в лечении сердечной недостаточности // Clinical Medicine Insights. Cardiology. 2015. №3. С. 17-22.
5. *Пя Ю.В., Бекбосынов С.Т., Бекбосынова М.С., Джетьбаева С.К., Андосова С.А., Салов Р.В., Медресова А.Т., Мурзагалиев М.У., Новикова С.П.* Механическая поддержка кровообращения при терминальной сердечной недостаточности. Опыт Республики Казахстан // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2015. №1. С. 31-36.
6. *Пя Ю.В., Бекбосынов С.Т., Бекбосынова М.С., Куатбаев Е.М., Лесбеков Т.Д., Калиев Р.Б., Джетьбаева С.К., Медресова А.Т., Нурмыхаметова Ж.А., Мурзагалиев М.У., Новикова С.П., Капышев Т.С., Смагулов Н.К., Фаизов Л.Р., Вахрушев И.А., Андосова С.А., Мырзахметова Г.Ш., Надирбекова Г.Е., Шайсултанова С.Т., Дюсенбина Ж.С.* Программа трансплантации сердца в эпоху механической поддержки кровообращения: опыт Республики Казахстан // Журнал имени академика Б.В. Петровского Клиническая и экспериментальная хирургия. 2017. Том 5. №3. С. 49-53.
7. *Пя Ю.В., Бекбосынов С.Т., Бекбосынова М.С., Медресова А.Т., Андосова С.А., Джетьбаева С.К., Мурзагалиев М.У., Новикова С.П.* Использование современных устройств механической поддержки кровообращения как альтернативы трансплантации сердца у пациентов с терминальной сердечной недостаточностью // Журнал имени академика Б.В. Петровского Клиническая и экспериментальная хирургия. 2017. №1. С. 7-14.
8. *Пя Ю.В., Бекбосынова М.С., Бекбосынов С.Т., Салов Р.В., Джетьбаева С.К., Андосова С.А.* Хирургическое лечение хронической сердечной недостаточности - имплантация вспомогательных устройств (искусственные желудочки сердца (LVAD, RVAD, BiVAD), искусственного сердца (ТАН) и трансплантация донорского сердца // Протокол. 2013. №18.
9. *Ситникова М.Ю., Федотов П.А., Прокопова Л.В.* Высокотехнологичные методы лечения хронической сердечной недостаточности // Кардиология. 2017. № 2 (13). С. 104-119.
10. *Степаненко А., Романченко О., Дубаев А., Дранишников Н., Швайгер М., Фирэке Ю., Потапов Е., Пасич М., Венг Ю., Хьюлер М., Хетцер Р., Крабач Т.* Механическая поддержка кровообращения – опыт самой большой в Европе программы «искусственное сердце» // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2012. Том 5. № 1. С. 145-153.
11. *Aliseda A., Chivukula V.K., McGah P., Prisco A.R., Beckman J.A., Garcia G. J., Mokadam N.A., Mahr C.* LVAD Outflow Graft Angle and Thrombosis Risk // ASAIO J. 2017. 63(1). P. 14-23.
12. *Ashbrook M., Walenga J. M., Schwartz J., Heroux A., Jeske W. P., Escalante V., Bakhos M.* Left ventricular assist device-induced coagulation and platelet activation and effect of the current anticoagulant therapy regimen // Clin Appl Thromb Hemost. 2013. 19(3). P. 249-55.
13. *Baghai M., Heilmann C., Beyersdorf F., Nakamura L., Geisen U., Olschewski M., Zieger B.* Platelet dysfunction and acquired von Willebrand syndrome in patients with left ventricular assist devices // Eur J Cardiothorac Surg. 2015. 48(3). P. 421-7.
14. *Birschmann I., Dittrich M., Eller T., Wiegmann B., Reiningger A. J., Budde U., Struber M.* Ambient hemolysis and activation of coagulation is different between HeartMate II and HeartWare left ventricular assist devices // J Heart Lung Transplant. 2014. 33(1). P. 80-7.
15. *Chen Z., Koenig S.C., Slaughter M.S., Griffith B.P., Wu Z.J.* Quantitative Characterization of Shear-Induced Platelet Receptor Shedding: Glycoprotein Ibalpha, Glycoprotein VI, and Glycoprotein IIb/IIIa // ASAIO J. 2018. 64(6). P. 773-778.
16. *Chen Z., Mondal N.K., Ding J., Gao J., Griffith B.P., Wu Z.J.* Shear-induced platelet receptor shedding by non-physiological high shear stress with short exposure time: glycoprotein Ibalpha and glycoprotein VI // Thromb Res. 2015. 135(4). P. 692-8.
17. *Chen Z., Mondal N.K., Ding J., Koenig S.C., Slaughter M.S., Griffith B.P., Wu Z.J.* Activation and shedding of platelet glycoprotein IIb/IIIa under non-physiological shear stress // Mol Cell Biochem. 2015. 409(1-2). P. 93-101.
18. *Cheng A., Williamitis C.A., Slaughter M.S.* Comparison of continuous-flow and pulsatile-flow left ventricular assist devices: is there an advantage to pulsatility? // Ann Cardiothorac Surg. 2014. 3(6). P. 573-81.

19. Chen Z., Zhang J., Kareem K., Tran D., Conway R.G., Arias K., Griffith B.P., Wu Z.J. Device-induced platelet dysfunction in mechanically assisted circulation increases the risks of thrombosis and bleeding // *Artif Organs*. 2019. 43(8). P. 745-755.
20. Consolo F., Sferrazza G., Motolone G., Contri R., Valerio L., Lembo R., Pozzi L., Della Valle P., De Bonis M., Zangrillo A., Fiore G.B., Redaelli A., Slepian M.J., Pappalardo F. Platelet activation is a preoperative risk factor for the development of thromboembolic complications in patients with continuous-flow left ventricular assist device // *Eur J Heart Fail*. 2018. 20(4). P. 792-800.
21. Consolo F., Sferrazza G., Motolone G., Pieri M., De Bonis M., Zangrillo A., Redaelli A., Slepian M.J., Pappalardo F. Shear-Mediated Platelet Activation Enhances Thrombotic Complications in Patients With LVADs and Is Reversed After Heart Transplantation // *ASAIO J*. 2019. 65(4). P. e33-e35
22. Eckman P.M., John R. Bleeding and thrombosis in patients with continuous-flow ventricular assist devices // *Circulation*. 2012. 125(24). P. 3038-47.
23. Fatullayev J., Samak M., Sabashnikov A., Zeriyuh M., Rahmanian P.B., Choi Y. H., Schmack B., Kallenbach K., Ruhparwar A., Eghbalzadeh K., Dohmen P.M., Karck M. et al. Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Thrombosis: A Danger Foreseen is a Danger Avoided // *Med Sci Monit Basic Res*. 2015. 21: P. 141-4.
24. Garbade J., Bittner H.B., Barten M.J., Mohr F.W. Current trends in implantable left ventricular assist devices // *Cardiol Res Pract*. 2011. Vol. 2011. P. 1-9.
25. Gurvits G.E., Fradkov E. Bleeding with the artificial heart: Gastrointestinal hemorrhage in CF-LVAD patients // *World J Gastroenterol*. 2017. 23(22). P. 3945-3953.
26. Hu J., Mondal N.K., Sorensen E.N., Cai L., Fang H.B., Griffith B.P., Wu Z.J. Platelet glycoprotein Ibalpha ectodomain shedding and non-surgical bleeding in heart failure patients supported by continuous-flow left ventricular assist devices // *J Heart Lung Transplant*. 2014. 33(1). P. 71-9.
27. Jaffer I.H., Fredenburgh J.C., Hirsh J., Weitz J.I. Medical device-induced thrombosis: what causes it and how can we prevent it? // *J Thromb Haemost*. 2015. P. S72-81.
28. Jaganathan S.K., Supriyanto E., Murugesan S., Balaji A., Asokan M.K. Biomaterials in cardiovascular research: applications and clinical implications // *Biomed Res Int*. 2014. Vol.2014. P. 1-11.
29. John R., Panch S., Hrabe J., Wei P., Solovey A., Joyce L., Hebbel R. Activation of Endothelial and Coagulation Systems in Left Ventricular Assist Device Recipients // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2009. 88(4). P. 1171-1179.
30. Kadakia S., Moore R., Ambur V., Toyoda Y. Current status of the implantable LVAD // *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2016. 64(9). P. 501-8.
31. Klovaite J., Gustafsson F., Mortensen S.A., Sander K., Nielsen L.B. Severely impaired von Willebrand factor-dependent platelet aggregation in patients with a continuous-flow left ventricular assist device (HeartMate II) // *J Am Coll Cardiol*. 2009. 53(23). P. 2162-7.
32. Koliopoulou A., McKellar S.H., Rondina M., Selzman C.H. Bleeding and thrombosis in chronic ventricular assist device therapy: focus on platelets // *Curr Opin Cardiol*. 2016. 31(3). P. 299-307.
33. Koliopoulou A., Selzman C.H. Stop the LVAD bleeding // *J Thorac Dis*. 2017. 9(5). P. E437-E439.
34. Kushnir V.M., Sharma S., Ewald G.A., Seccombe J., Novak E., Wang I.W., Joseph S.M., Gyawali C.P. Evaluation of GI bleeding after implantation of left ventricular assist device // *Gastrointest Endosc*. 2012. 75(5). P. 973-9.
35. Meyer A.L., Malehsa D., Bara C., Budde U., Slaughter M.S., Haverich A., Strueber M. Acquired von Willebrand syndrome in patients with an axial flow left ventricular assist device // *Circ Heart Fail*. 2010. 3(6). P. 675-81.
36. Mondal N.K., Sorensen E.N., Hiivala N.J., Feller E.D., Pham S.M., Griffith B.P., Wu Z.J. Intraplatelet reactive oxygen species, mitochondrial damage and platelet apoptosis augment non-surgical bleeding in heart failure patients supported by continuous-flow left ventricular assist device // *Platelets*. 2015. 26(6). P. 536-44.
37. Muslem R., Caliskan K., Leebeek F.W.G. Acquired coagulopathy in patients with left ventricular assist devices // *J Thromb Haemost*. 2018. 16(3). P. 429-440
38. Nascimbene A., Neelamegham S., Frazier O.H., Moake J.L., Dong J.F. Acquired von Willebrand syndrome associated with left ventricular assist device // *Blood*. 2016. 127(25). P. 3133-41.
39. Nose Y. Heart failure: Continuous-flow LVADs improve clinical outcomes // *Nat Rev Cardiol*. 2010. 7(4). P. 184-6.
40. Pillitteri D., Pilgrimm A.K., Kirchmaier C.M. Novel Mutations in the GPIIb and GPIIIa Genes in Glanzmann Thrombasthenia // *Transfus Med Hemother*. 2010. 37(5). P. 268-277.
41. Potapov E.V., Ignatenko S., Nasser B.A., Loebe M., Harke C., Bettmann M., Doller A., Regitz-Zagrosek V., Hetzer R. Clinical significance of PIA polymorphism of platelet GP IIb/IIIa receptors during long-term VAD support // *Ann Thorac Surg*. 2004. 77(3). P. 869-74.
42. Pya Y., Bekbosynova M., Jetybayeva S., Bekbosynov S., Andossova S., Salov R., Medressova A., Novikova S., Murzagaliyev M. Initial 3-year outcomes with left ventricular assist devices in a country with a nascent heart transplantation program // *ESC Heart Fail*. 2016. 3(1). p. 26-34.
43. Radovancevic R., Matijevic N., Bracey A.W., Radovancevic B., Elayda M., Gregoric I.D., Frazier O.H. Increased leukocyte-platelet interactions during circulatory support with left ventricular assist devices // *ASAIO J*. 2009. 55(5). P. 459-64.
44. Schlendorf K., Patel C.B., Gehrig T., Kiefer T.L., Felker G.M., Hernandez A.F., Blue L.J., Milano C.A., Rogers J.G. Thrombolytic therapy for thrombosis of continuous flow ventricular assist devices // *J Card Fail*. 2014. 20(2). P. 91-7
45. Selgrade B.P., Truskey G.A. Computational fluid dynamics analysis to determine shear stresses and rates in a centrifugal left ventricular assist device // *Artif Organs*. 2012. 36(4). P. E89-96.
46. Slaughter M.S. Hematologic effects of continuous flow left ventricular assist devices // *J Cardiovasc Transl Res*. 2010. 3(6). P. 618-24.



47. Slaughter M.S., Sobieski M. A., Graham J.D., Pappas P.S., Tatoes A.J., Koenig S.C. Platelet activation in heart failure patients supported by the HeartMate II ventricular assist device // *Int J Artif Organs*. 2011. 34(6). P. 461-8.

48. Steinlechner B., Dworschak M., Birkenberg B., Duris M., Zeidler P., Fischer H., Milosevic L., Wieselthaler G., Wolner E., Quehenberger P., Jilma B. Platelet dysfunction in outpatients with left ventricular assist devices // *Ann Thorac Surg*. 2009. 87(1). p. 131-7.

49. Suarez J., Patel C.B., Felker G.M., Becker R., Hernandez A.F., Rogers J.G. Mechanisms of bleeding and approach to patients with axial-flow left ventricular assist devices // *Circ Heart Fail*. 2011. 4(6). P. 779-84

50. Susen S., Rauch A., Van Belle E., Vincentelli A., Lenting P.J. Circulatory support devices: fundamental aspects and clinical management of bleeding and thrombosis // *J Thromb Haemost*. 2015. 13(10). P. 1757-67

51. Szarszoi O., Maly J., Turek D., Urban M., Skalsky I., Riha H., Maluskova J., Pirk J., Netuka I. Implantation of Left Ventricular Assist Device Complicated by Undiagnosed Thrombophilia // *Tex Heart Inst J*. 2012. 39(5). P. 615-7.

52. Valerio L., Consolo F., Bluestein D., Tran P., Slepian M., Redaelli A., Pappalardo F. Shear-mediated platelet activation in patients implanted with continuous flow LVADs: A preliminary study utilizing the platelet activity state (PAS) assay // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2015 Aug. P. 1255-8.

53. Valerio L., Tran P.L., Sheriff J., Brengle W., Ghosh R., Chiu W.C., Redaelli A., Fiore G.B., Pappalardo F., Bluestein D., Slepian M.J. Aspirin has limited ability to modulate shear-mediated platelet activation associated with elevated shear stress of ventricular assist devices // *Thromb Res*. 2016. Vol. 140. P. 110-117.

54. Vincent F., Rauch A., Loobuyck V., Robin E., Nix C., Vincentelli A., Smadja D.M., Leprince P., Amour J., Lemesle G., Spillemaeker H., Debry N. et al. Arterial Pulsatility and Circulating von Willebrand Factor in Patients on Mechanical Circulatory Support // *J Am Coll Cardiol*. 2018. 71(19). P. 2106-2118.

55. Wever-Pinzon O., Selzman C.H., Drakos S.G., Saidi A., Stoddard G.J., Gilbert E.M., Labedi M., Reid B.B., et al. Pulsatility and the risk of nonsurgical bleeding in patients supported with the continuous-flow left ventricular assist device HeartMate II // *Circ Heart Fail*. 2013. 6(3). P. 517-26.

56. Zimpfer D., Netuka I., Schmitto J.D., Pya Y., Garbade J., Morshuis M., Beyersdorf F., Marasco S., Rao V., Damme L., Sood P., Krabatsch T. Multicentre clinical trial experience with the HeartMate 3 left ventricular assist device: 30-day outcomes // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016. 50(3). P. 548-54.

#### References:

1. Gabrielyan A.V. Sovremennye metody khirurgicheskogo lecheniya refraktornoi serdechnoi nedostatochnosti pri ishemicheskoi bolezni serdtsa [Modern methods of surgical treatment of refractory heart failure in coronary heart disease]. *Klinicheskaya khirurgiya* [Clinical Surgery]. 2014. № 1.2. pp. 52-55. [in Russia]

2. Zordinova K.A., Gulamova G.M., Kasymova L.M., Kadrakhunova Zh.K., Biseitova G.A.

Farmakoekonomicheskii analiz ispol'zovaniya Klopidoğrela v usloviyakh Kazakhstana [Pharmacoeconomic analysis of the use of clopidogrel in Kazakhstan]. *Vestnik AGIUV* [Journal ASIAME]. 2011. №3. pp. 40-43. [in Russia]

3. Kanatbaeva A.A. Profilaktika i lechenie serdechno-sosudistykh zabolevaniy (AG, IBS) [Prevention and treatment of cardiovascular diseases (AH, CHD)]. *Vestnik KazNMU* [Journal KazNMU]. 2013. №4(1). pp. 139-141. [in Russia]

4. MakLarti A. Mekhanicheskaya podderzhka krovoobrashcheniya i rol' ustroystv mekhanicheskoi podderzhki levogo zheludochka v lechenii serdechnoi nedostatochnosti [Mechanical circulatory support and the role of LVADs in heart failure therapy]. *Clinical Medicine Insights. Cardiology*. [Clinical Medicine Insights. Cardiology] 2015. №3. pp. 17-22. [in Russia]

5. Pya Yu.V., Bekbosynov S.T., Bekbosynova M.S., Dzhetybaeva S.K., Andosova S.A., Salov R.V., Medresova A.T., Murzagaliev M.U., Novikova S.P. Mekhanicheskaya podderzhka krovoobrashcheniya pri terminal'noi serdechnoi nedostatochnosti. Opyt Respubliki Kazakhstan [Mechanical circulatory support in terminal heart failure. Experience of the Republic of Kazakhstan]. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* [Thoracic and cardiovascular surgery]. 2015. №1. pp. 31-36. [in Russia]

6. Pya Yu.V., Bekbosynov S.T., Bekbosynova M.S., Kuatbaev E.M., Lesbekov T.D., Kaliev R.B., Dzhetybaeva S.K., Medresova A.T., Nurmykhametova Zh.A., Murzagaliev M.U., Novikova S.P., Kapyshev T.S., Smagulov N.K., Faizov L.R., Vakhrushev I.A., Andosova S.A., Myrzakhmetova G.Sh., Nadirbekova G.E., Shaisultanova S.T., Dyusenbina Zh.S. Programma transplantatsii serdtsa v epokhu mekhanicheskoi podderzhki krovoobrashcheniya: opyt Respubliki Kazakhstan [The program of the heart transplantation in the era of mechanical support of blood circulation: the experience of the Republic of Kazakhstan]. *Zhurnal imeni akademika B.V. Petrovskogo Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya* [Journal named after academician B.V. Petrovsky Clinical and experimental surgery.]. 2017. Tom 5. №3. pp. 49-53. [in Russia]

7. Pya Yu.V., Bekbosynov S.T., Bekbosynova M.S., Medresova A.T., Andosova S.A., Dzhetybaeva S.K., Murzagaliev M.U., Novikova S.P. Ispol'zovanie sovremennykh ustroystv mekhanicheskoi podderzhki krovoobrashcheniya kak al'ternativy transplantatsii serdtsa u patsientov s terminal'noi serdechnoi nedostatochnost'yu [The use of modern devices for mechanical support of blood circulation as an alternative to heart transplantation in patients with terminal heart failure]. *Zhurnal imeni akademika B.V. Petrovskogo Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya* [Journal named after Academician B.V. Petrovsky Clinical and experimental surgery.]. 2017. №1. pp. 7-14. [in Russia]

8. Pya Yu.V., Bekbosynova M. S., Bekbosynov S.T., Salov R.V., Dzhetybaeva S.K., Andosova S.A. Khirurgicheskoe lechenie khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti - implantatsiya vspomogatel'nykh ustroystv (iskusstvennyye zheludochki serdtsa (LVAD, RVAD, BiVAD), iskusstvennogo serdtsa (TAH) i transplantatsiya donorskogo serdtsa [Surgical treatment of chronic heart failure - implantation of assistive devices (artificial heart ventricles (LVAD, RVAD, BiVAD), artificial heart (TAH) and

- donor heart transplantation]. *Protokol* [Protocol]. 2013. №18. [in Russia]
9. Sitnikova M.Yu., Fedotov P.A., Prokopova L.V. Vysokotekhnologichnye metody lecheniya khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti [High-technological treatments for chronic heart failure]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2017. № 2 (13). pp. 104-119. [in Russia]
  10. Stepanenko A., Romanchenko O., Dubaev A., Dranishnikov N., Shvaiger M., Fireke Yu., Potapov E., Pasich M., Veng Yu., Khyu'ler M., Khettsler R., Krabach T. Mekhanicheskaya podderzhka krovoobrashcheniya – opyt samoi bol'shoi v Evrope programmy «iskusstvennoe serdtse» [Mechanical support of blood circulation - the experience of the largest artificial heart program in Europe]. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii* [Journal of experimental and clinical surgery.]. 2012. Tom 5. № 1. pp. 145-153. [in Russia]
  11. Aliseda A., Chivukula V.K., McGah P., Prisco A.R., Beckman J.A., Garcia G. J., Mokadam N.A., Mahr C. LVAD Outflow Graft Angle and Thrombosis Risk. *ASAIO J.* 2017. 63(1). P. 14-23.
  12. Ashbrook M., Walenga J. M., Schwartz J., Heroux A., Jeske W. P., Escalante V., Bakhos M. Left ventricular assist device-induced coagulation and platelet activation and effect of the current anticoagulant therapy regimen. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013. 19(3). P. 249-55.
  13. Baghai M., Heilmann C., Beyersdorf F., Nakamura L., Geisen U., Olschewski M., Zieger B. Platelet dysfunction and acquired von Willebrand syndrome in patients with left ventricular assist devices. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015. 48(3). P. 421-7.
  14. Birschmann I., Dittrich M., Eller T., Wiegmann B., Reininger A. J., Budde U., Struber M. Ambient hemolysis and activation of coagulation is different between HeartMate II and HeartWare left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2014. 33(1). P. 80-7.
  15. Chen Z., Koenig S.C., Slaughter M.S., Griffith B.P., Wu Z.J. Quantitative Characterization of Shear-Induced Platelet Receptor Shedding: Glycoprotein Ibalpha, Glycoprotein VI, and Glycoprotein IIb/IIIa. *ASAIO J.* 2018. 64(6). P. 773-778.
  16. Chen Z., Mondal N.K., Ding J., Gao J., Griffith B.P., Wu Z.J. Shear-induced platelet receptor shedding by non-physiological high shear stress with short exposure time: glycoprotein Ibalpha and glycoprotein VI. *Thromb Res.* 2015. 135(4). P. 692-8.
  17. Chen Z., Mondal N.K., Ding J., Koenig S.C., Slaughter M.S., Griffith B.P., Wu Z.J. Activation and shedding of platelet glycoprotein IIb/IIIa under non-physiological shear stress. *Mol Cell Biochem.* 2015. 409(1-2). P. 93-101.
  18. Cheng A., Williamitis C.A., Slaughter M.S. Comparison of continuous-flow and pulsatile-flow left ventricular assist devices: is there an advantage to pulsatility? *Ann Cardiothorac Surg.* 2014. 3(6). P. 573-81.
  19. Chen Z., Zhang J., Kareem K., Tran D., Conway R.G., Arias K., Griffith B.P., Wu Z.J. Device-induced platelet dysfunction in mechanically assisted circulation increases the risks of thrombosis and bleeding. *Artif Organs.* 2019. 43(8). P. 745-755.
  20. Consolo F., Sferrazza G., Motolone G., Contri R., Valerio L., Lembo R., Pozzi L., Della Valle P., De Bonis M., Zangrillo A., Fiore G.B., Redaelli A., Slepian M.J., Pappalardo F. Platelet activation is a preoperative risk factor for the development of thromboembolic complications in patients with continuous-flow left ventricular assist device. *Eur J Heart Fail.* 2018. 20(4). P. 792-800.
  21. Consolo F., Sferrazza G., Motolone G., Pieri M., De Bonis M., Zangrillo A., Redaelli A., Slepian M.J., Pappalardo F. Shear-Mediated Platelet Activation Enhances Thrombotic Complications in Patients With LVADs and Is Reversed After Heart Transplantation. *ASAIO J.* 2019. 65(4). P. e33-e35
  22. Eckman P.M., John R. Bleeding and thrombosis in patients with continuous-flow ventricular assist devices. *Circulation.* 2012. 125(24). P. 3038-47.
  23. Fatullayev J., Samak M., Sabashnikov A., Zeriuoh M., Rahmanian P.B., Choi Y.H., Schmack B., Kallenbach K., Ruhparwar A., Eghbalzadeh K., Dohmen P.M., Karck M. et al. Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Thrombosis: A Danger Foreseen is a Danger Avoided. *Med Sci Monit Basic Res.* 2015. 21: P. 141-4.
  24. Garbade J., Bittner H.B., Barten M.J., Mohr F.W. Current trends in implantable left ventricular assist devices. *Cardiol Res Pract.* 2011. Vol. 2011. P. 1-9.
  25. Gurvits G.E., Fradkov E. Bleeding with the artificial heart: Gastrointestinal hemorrhage in CF-LVAD patients. *World J Gastroenterol.* 2017. 23(22). P. 3945-3953.
  26. Hu J., Mondal N.K., Sorensen E.N., Cai L., Fang H.B., Griffith B.P., Wu Z.J. Platelet glycoprotein Ibalpha ectodomain shedding and non-surgical bleeding in heart failure patients supported by continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2014. 33(1). P. 71-9.
  27. Jaffer I.H., Fredenburgh J.C., Hirsh J., Weitz J.I. Medical device-induced thrombosis: what causes it and how can we prevent it? *J Thromb Haemost.* 2015. P. S72-81.
  28. Jaganathan S.K., Supriyanto E., Murugesan S., Balaji A., Asokan M.K. Biomaterials in cardiovascular research: applications and clinical implications. *Biomed Res Int.* 2014. Vol.2014. P. 1-11.
  29. John R., Panch S., Hrabe J., Wei P., Solovey A., Joyce L., Hebbel R. Activation of Endothelial and Coagulation Systems in Left Ventricular Assist Device Recipients. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2009. 88(4). P. 1171-1179.
  30. Kadakia S., Moore R., Ambur V., Toyoda Y. Current status of the implantable LVAD. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2016. 64(9). P. 501-8.
  31. Klovaite J., Gustafsson F., Mortensen S.A., Sander K., Nielsen L.B. Severely impaired von Willebrand factor-dependent platelet aggregation in patients with a continuous-flow left ventricular assist device (HeartMate II). *J Am Coll Cardiol.* 2009. 53(23). P. 2162-7.
  32. Koliopoulou A., McKellar S.H., Rondina M., Selzman C.H. Bleeding and thrombosis in chronic ventricular assist device therapy: focus on platelets. *Curr Opin Cardiol.* 2016. 31(3). P. 299-307.
  33. Koliopoulou A., Selzman C.H. Stop the LVAD bleeding // *J Thorac Dis.* 2017. 9(5). P. E437-E439.
  34. Kushnir V.M., Sharma S., Ewald G.A., Seccombe J., Novak E., Wang I.W., Joseph S.M., Gyawali C.P. Evaluation of GI bleeding after implantation of left ventricular assist device. *Gastrointest Endosc.* 2012. 75(5). P. 973-9.

35. Meyer A.L., Malehsa D., Bara C., Budde U., Slaughter M.S., Haverich A., Strueber M. Acquired von Willebrand syndrome in patients with an axial flow left ventricular assist device. *Circ Heart Fail.* 2010. 3(6). P. 675-81.
36. Mondal N.K., Sorensen E.N., Hiivala N.J., Feller E.D., Pham S.M., Griffith B.P., Wu Z.J. Intraplatelet reactive oxygen species, mitochondrial damage and platelet apoptosis augment non-surgical bleeding in heart failure patients supported by continuous-flow left ventricular assist device. *Platelets.* 2015. 26(6). P. 536-44.
37. Muslem R., Caliskan K., Leebeek F.W.G. Acquired coagulopathy in patients with left ventricular assist devices. *J Thromb Haemost.* 2018. 16(3). P. 429-440
38. Nascimbene A., Neelamegham S., Frazier O.H., Moake J.L., Dong J.F. Acquired von Willebrand syndrome associated with left ventricular assist device. *Blood.* 2016. 127(25). P. 3133-41.
39. Nose Y. Heart failure: Continuous-flow LVADs improve clinical outcomes. *Nat Rev Cardiol.* 2010. 7(4). P. 184-6.
40. Pillitteri D., Pilgrimm A.K., Kirchmaier C.M. Novel Mutations in the GPIIb and GPIIIa Genes in Glanzmann Thrombasthenia. *Transfus Med Hemother.* 2010. 37(5). P. 268-277.
41. Potapov E.V., Ignatenko S., Nasser B.A., Loebe M., Harke C., Bettmann M., Doller A., Regitz-Zagrosek V., Hetzer R. Clinical significance of PIA polymorphism of platelet GP IIb/IIIa receptors during long-term VAD support. *Ann Thorac Surg.* 2004. 77(3). P. 869-74.
42. Pya Y., Bekbossynova M., Jetybayeva S., Bekbossynov S., Andossova S., Salov R., Medressova A., Novikova S., Murzagaliyev M. Initial 3-year outcomes with left ventricular assist devices in a country with a nascent heart transplant program. *ESC Heart Fail.* 2016. 3(1). p. 26-34.
43. Radovancevic R., Matijevic N., Bracey A.W., Radovancevic B., Elayda M., Gregoric I.D., Frazier O.H. Increased leukocyte-platelet interactions during circulatory support with left ventricular assist devices. *ASAIO J.* 2009. 55(5). P. 459-64.
44. Schlendorf K., Patel C.B., Gehrig T., Kiefer T.L., Felker G.M., Hernandez A.F., Blue L.J., Milano C.A., Rogers J.G. Thrombolytic therapy for thrombosis of continuous flow ventricular assist devices. *J Card Fail.* 2014. 20(2). P. 91-7
45. Selgrade B.P., Truskey G.A. Computational fluid dynamics analysis to determine shear stresses and rates in a centrifugal left ventricular assist device. *Artif Organs.* 2012. 36(4). P. E89-96.
46. Slaughter M.S. Hematologic effects of continuous flow left ventricular assist devices. *J Cardiovasc Transl Res.* 2010. 3(6). P. 618-24.
47. Slaughter M.S., Sobieski II M. A., Graham J.D., Pappas P.S., Tatoes A.J., Koenig S.C. Platelet activation in heart failure patients supported by the HeartMate II ventricular assist device. *Int J Artif Organs.* 2011. 34(6). P. 461-8.
48. Steinlechner B., Dworschak M., Birkenberg B., Duris M., Zeidler P., Fischer H., Milosevic L., Wieselthaler G., Wolner E., Quehenberger P., Jilma B. Platelet dysfunction in outpatients with left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg.* 2009. 87(1). p. 131-7.
49. Suarez J., Patel C.B., Felker G.M., Becker R., Hernandez A.F., Rogers J.G. Mechanisms of bleeding and approach to patients with axial-flow left ventricular assist devices. *Circ Heart Fail.* 2011. 4(6). P. 779-84
50. Susen S., Rauch A., Van Belle E., Vincentelli A., Lenting P.J. Circulatory support devices: fundamental aspects and clinical management of bleeding and thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2015. 13(10). P. 1757-67
51. Szarszoi O., Maly J., Turek D., Urban M., Skalsky I., Riha H., Maluskova J., Pirk J., Netuka I. Implantation of Left Ventricular Assist Device Complicated by Undiagnosed Thrombophilia. *Tex Heart Inst J.* 2012. 39(5). P. 615-7.
52. Valerio L., Consolo F., Bluestein D., Tran P., Slepian M., Redaelli A., Pappalardo F. Shear-mediated platelet activation in patients implanted with continuous flow LVADs: A preliminary study utilizing the platelet activity state (PAS) assay. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2015 Aug. P. 1255-8.
53. Valerio L., Tran P.L., Sheriff J., Brengle W., Ghosh R., Chiu W.C., Redaelli A., Fiore G.B., Pappalardo F., Bluestein D., Slepian M.J. Aspirin has limited ability to modulate shear-mediated platelet activation associated with elevated shear stress of ventricular assist devices. *Thromb Res.* 2016. Vol. 140. P. 110-117.
54. Vincent F., Rauch A., Loobuyck V., Robin E., Nix C., Vincentelli A., Smadja D.M., Leprince P., Amour J., Lemesle G., Spillemaeker H., Debry N. et al. Arterial Pulsatility and Circulating von Willebrand Factor in Patients on Mechanical Circulatory Support. *J Am Coll Cardiol.* 2018. 71(19). P. 2106-2118.
55. Wever-Pinzon O., Selzman C.H., Drakos S.G., Saidi A., Stoddard G.J., Gilbert E.M., Labedi M., Reid B.B., et al. Pulsatility and the risk of nonsurgical bleeding in patients supported with the continuous-flow left ventricular assist device HeartMate II. *Circ Heart Fail.* 2013. 6(3). P. 517-26.
56. Zimpfer D., Netuka I., Schmitto J.D., Pya Y., Garbade J., Morshuis M., Beyersdorf F., Marasco S., Rao V., Damme L., Sood P., Krabatsch T. Multicentre clinical trial experience with the HeartMate 3 left ventricular assist device: 30-day outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016. 50(3). P. 548-54.

**Контактная информация:**

**Жалбинова Мадина Руслановна** – MSc, ассистент исследователь Лаборатории геномной и персонализированной медицины, ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев университет.

**Почтовый адрес:** 010000, г. Нур-Султан, проспект Кабанбай батыра, 53, блок S1, кабинет 409.

**E-mail:** madina8916@mail.ru

**Телефон:** +77014758466

Получена: 14 января 2020 / Принята: 02 февраля 2020 / Опубликовано online: 29 февраля 2020

DOI: 10.34689/SH.2020.22.1.002

УДК 616.155.392.8-006:575.153(048)

## **КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.**

**Серик А. Байдурын<sup>1</sup>, Фарида К. Бекенова<sup>1</sup>, Маржан Е. Аяпова<sup>2</sup>,  
Татьяна Ф. Бараник<sup>2</sup>, Балтенге К. Абдуллина<sup>1</sup>, Перизат А. Дахиева<sup>1</sup>,  
Анастасия А. Афанасьева<sup>1</sup>, Алтынай Т. Нақыш<sup>1</sup>, Клара Б. Курмангалиева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра внутренних болезней №3,  
г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> ГКП на ПХВ «Городская больница №1», г. Нур-Султан, Республика Казахстан

### **Резюме**

**Введение:** Первичный миелофиброз (ПМФ) – опухоль из группы Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (МПЗ). В патогенезе МПЗ в результате сложных генетических перестроек повреждается геном стволовой кроветворной клетки и происходит её злокачественная трансформация.

**Цель:** Обзор литературы, посвященный диагностике первичного миелофиброза, стратификации больных ПМФ для проведения специальной адаптированной терапии в зависимости от групп риска, а также определению факторов прогноза их выживаемости.

**Материал и методы:** Поиск источников проводился в базах PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Knowledge (Thomson Reuters), Параграф, Медицина, Science Direct. Глубина поиска с 2013 по 2019 годы. *Критерии включения:* отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; мета-анализы (9) и систематические обзоры (5); статьи на английском и русском языках. *Критерии исключения:* статьи, описывающие единичные случаи и серии случаев; материалы, опубликованные ранее 2013 года, материалы, не имеющие доказательной базы, резюме докладов, тезисы и газетные статьи. Из 114 литературных источников 33 публикации были отобраны в качестве аналитического материала для данной статьи.

**Результаты:** В обзоре особое внимание уделено диагностическим критериям, принципам лечения больных ПМФ и необходимостью проведения стратификации для выбора тактики ведения, а также определения факторов прогноза их выживаемости.

**Выводы:** Молекулярно-генетическая верификация первичного миелофиброза и стратификация пациентов с использованием международных унифицированных систем способствует выбору алгоритма терапевтической тактики и прогнозу выживаемости больных с ПМФ.

**Ключевые слова:** *первичный миелофиброз, критерии диагностики, стратификация, тактика лечения, прогностические факторы.*

### **Abstract**

## **CLINICAL AND GENETIC FEATURES AND PROGNOSIS FACTORS FOR PREDICTING THE SURVIVAL OF PRIMARY MYELOFIBROSIS LITERATURE REVIEW.**

**Serik A. Baidurin<sup>1</sup>, Farida K. Bekenova<sup>1</sup>, Marzhan Ye. Ayapova<sup>2</sup>,  
Tatyana F. Baranik<sup>2</sup>, Baltenge K. Abdullina<sup>1</sup>, Perizat A. Dakhiyeva<sup>1</sup>,  
Anastasiya A. Afanasyeva<sup>1</sup>, Altynay T. Nakysh<sup>1</sup>, Klara B. Kurmangaliyeva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> NJSC "Astana Medical University", Department of Internal Medicine No.3,  
Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan.

<sup>2</sup> SCE on the RM "City hospital No.1", Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** Primary myelofibrosis (PMF) is a common tumor from the group of Ph-negative myeloproliferative diseases (MPD). In the pathogenesis of MPD as a result of complex genetic rearrangements, the gene of the hematopoietic cell is damaged and its malignant transformation occurs. The review highlights recent data on the pathogenesis, clinical, morphological, and genetic characteristics of PMF. Particular attention is paid to diagnostic criteria, the principles of treating patients with the need for stratification to select management tactics, as well as determining the prognosis factors for their survival.

**Purpose:** A review of the literature on the diagnosis of primary myelofibrosis, stratification of patients for special adapted therapy depending on risk groups, as well as the determination of prognosis factors for survival in PMF.

**Material and methods:** Sources were searched in PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Knowledge (Thomson Reuters), Paragraph Medicine, Science Direct. Depth of search from 2013 to

2019. Inclusion criteria: reports on randomized and cohort studies conducted in large populations; meta-analyzes (9) and systematic reviews (5); Articles in English and Russian. Exclusion criteria: articles describing isolated cases and series of cases; materials published before 2013, materials that do not have evidence, summaries of reports, abstracts and newspaper articles. Of 114 literary sources, 33 articles were selected as analytical material for this article.

**Results:** The review focuses on diagnostic criteria, the principles of treatment of patients with PMF and the need for stratification to select management tactics, as well as determining prognosis factors for their survival.

**Conclusions:** Molecular genetic verification of primary myelofibrosis and stratification of patients using international unified systems contributes to the choice of therapeutic tactics algorithm and prediction of survival of patients with PMF.

**Key words:** primary myelofibrosis, diagnostic criteria, stratification, treatment tactics, prognostic factors.

Түйіндеме

## **БІРІНШІЛІКТІ МИЕЛОФИБРОЗДЫҢ ӨМІР СҮРУ ҰЗАҚТЫҒЫНЫҢ БОЛЖАМ ФАКТОРЛАРЫ МЕН КЛИНИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ. ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ.**

**Серік А. Байдурын<sup>1</sup>, Фарид К. Бекенова<sup>1</sup>, Маржан Е. Аяпова<sup>2</sup>,  
Татьяна Ф. Бараник<sup>2</sup>, Балтенге К. Абдуллина<sup>1</sup>, Перизат А. Дахиева<sup>1</sup>,  
Анастасия А. Афанасьева<sup>1</sup>, Алтынай Т. Нақыш<sup>1</sup>, Клара Б. Курмангалиева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> «Астана медициналық университеті» КЕАҚ, № 3 ішкі аурулар кафедрасы,

Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> ШЖҚ МКК «№1 қалалық аурухана», Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Біріншілікті миелофиброз (БМФ) - Ph-теріс миелопролиферативті ісіктер тобының жиі кездесетін ауруы (МПА). Күрделі генетикалық қайта құру нәтижесінде МПА патогенезінде гемопэтикалық клетканың гені бұзылып, оның қатерлі өзгеруі орын алады. Шолуда БМФ патогенезі, клиникалық, морфологиялық және генетикалық сипаттамалары туралы соңғы мәліметтер келтірілген. Біріншілікті миелофиброзы бар науқастардың өмір сүру ұзақтығы болжамының диагностикалық критерийлері мен факторларына, сондай-ақ науқастарды жүргізу тактикасын таңдау үшін қауіп топтарын анықтай отырып стратификациялауға ерекше көңіл бөлінген.

**Мақсаты:** Біріншілікті миелофиброздың диагностикасы, қауіп топтарына байланысты арнайы бейімделген терапия жүргізу үшін науқастардың стратификациясы, сонымен қатар өмір сүру ұзақтығы болжам факторларын анықтау туралы қазіргі әдебиеттерге шолу жасау.

**Материалдар мен әдістер:** Ғылыми жарияланымдарды іздестіру мен талдау PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Knowledge (Thomson Reuters), Параграф, Медицина, Science Direct мәліметтер базасы мен веб-ресурстарында жүргізілді. Іздеу тереңдігі 2013 жылдан 2019 жылға дейін. Қосу критерийлері: үлкен популяцияда жүргізілген рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер; мета-анализдер (9) және жүйелі шолулар (5); Ағылшын және орыс тілдеріндегі мақалалар. Шығару критерийлері: оқшауланған жағдайларды және істер сериясын сипаттайтын мақалалар; 2013 жылға дейін жарияланған материалдар, дәлелдемелері жоқ материалдар, баяндамалардың қысқаша мазмұны, рефераттар мен газет мақалалары. 114 әдеби дереккөзден 33-і осы мақалаға аналитикалық материал ретінде таңдалды.

**Нәтижелер:** Шолуда диагностикалық критерийлерге, БМФ-бен ауыратын науқастарды емдеу принциптеріне және басқару тактикасын таңдау үшін стратификация қажеттілігіне, сондай-ақ олардың өмір сүруінің болжамды факторларын анықтауға арналған.

**Қорытындылар:** Біріншілікті миелофиброзды молекулярлы-генетикалық тексеру мен халықаралық біртұтас жүйелерді қолдана отырып пациенттерді стратификациялау, терапевтік тактика алгоритмін таңдауға және БМФ-бен ауыратын науқастардың өмірін болжауға көмектеседі.

**Түйінді сөздер:** біріншілікті миелофиброз, диагностикалық критерийлер, стратификация, емдеу тактикасы, болжам факторлар.

### **Библиографическая ссылка:**

Байдурын С.А., Бекенова Ф.К., Аяпова М.Е., Бараник Т.Ф., Абдуллина Б.К., Дахиева П.А., Афанасьева А.А., Нақыш А.Т., Курмангалиева К.Б. Клинико-генетические особенности и факторы прогноза выживаемости первичного миелофиброза (Обзор литературы) // Наука и Здравоохранение. 2020. 1 (Т.22). С.17-26. doi:10.34689/SH.2020.22.1.002

Baidurin S.A., Bekenova F.K., Ayapova M.Ye., Baranik T.F., Abdullina B.K., Dakhiyeva P.A., Afanasyeva A.A., Nakysh A.T., Kurmangaliyeva K.B. Clinical and genetic features and prognosis factors for predicting the survival of primary myelofibrosis. Review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 1, pp. 17-26. doi:10.34689/SH.2020.22.1.002

Байдурын С.А., Бекенова Ф.К., Аяпова М.Е., Бараник Т.Ф., Абдуллина Б.К., Дахиева П.А., Афанасьева А.А., Нақыш А.Т., Курмангалиева К.Б. Біріншілікті миелофиброздың өмір сүру ұзақтығының болжам факторлары мен клиникалық және генетикалық ерекшеліктері. Әдебиеттерге шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 1 (Т.22). Б. 17-26. doi: 10.34689/SH.2020.22.1.002



**Введение**

Первичный миелофиброз (ПМФ) – опухоль из группы хронических Ph-негативных миелопролиферативных новообразований, этиология которых до настоящего времени не установлена. Основной гипотезой в патогенезе миелопролиферативных заболеваний (МПЗ) считается возможная предрасположенность к развитию этих заболеваний в результате влияния определённых внешних и/или внутренних факторов, которые повреждают геном нормальной кроветворной клетки и приводят к её злокачественной трансформации [3,13]. В результате аномальной экспрессии цитокинов возникает повышенная продукция миелоидных и стромальных клеток с возникновением экстрамедуллярных очагов патологического гемопоэза и развитием фиброза костного мозга [1,2, 4-7, 22,25]. В работах Меликян А.Л. и соавт. (2014), К.М.Абдулкадырова и соавт. (2015), Tefferi A. et al (2018) и др. показано, что у большинства больных ПМФ выявляется либо точечная мутация в гене янускиназы (JAK), т.е. перестройка JAK2V617F рецептора эритропоэтина или CALR (кальретинулин), либо более редкие мутации генов MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH1/IDH2, LNK, EZH2, IKZF1 [15, 32, 26]. Так, Tefferi A. (2018) предполагает воздействие продукции таких цитокинов как трансформирующий фактор роста бета (TGF-beta) миелоидных предшественников, ростовый фактор, вырабатываемый тромбоцитами (PDGFR) и эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF) и другие, способствующие мутациям определенных генов [27].

Анализ данных литературы позволяет считать, что ключевым механизмом развития ПМФ может быть возникновение мутации в генах JAK – STAT сигнального пути и рецептора MPL что стимулирует пролиферацию гемопоэтических клеток [3,31,32].

Известно, что медиана выживаемости при ПМФ составляет менее 6 лет и причинами смерти являются лейкемическая трансформация, прогрессирующая кахексия, сосудистые поражения и инфекции [3,4,29]. Так, по данным Vanucchi A.M. с соавторами (2013) показано, что мутации ASXL1, SRSF2, EZH2 и IDH1 прогнозируют лучшую выживаемость и в то же время мутации SRSF2 и IDH1 могут предсказывать лейкемическую трансформацию [32].

После открытия патогенетической роли мутации в генах JAK2, CALR или MPL пересмотрены диагностические критерии ПМФ и для изучения вероятной продолжительности жизни больных предложены международные прогностические системы. Так, применяются шкалы оценки прогноза IPSS, DIPSS, DIPSS+, MIPSS для определения выживаемости больных ПМФ и выбора терапевтической тактики [1,17,18,30,33].

**Цель:** Обзор литературы, посвященный диагностике первичного миелофиброза и стратификации больных для проведения специальной адаптированной терапии в зависимости от групп риска, а также определению факторов прогноза выживаемости при ПМФ.

**Материал и методы:** Поиск источников проводился в базах PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The

Cochrane Library, SpringerLink, Web of Knowledge (Thomson Reuters), Параграф Медицина, Science Direct. Глубина поиска с 2013 по 2019 годы.

**Критерии включения:** отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; мета-анализы (9) и систематические обзоры (5); статьи на английском и русском языках. **Критерии исключения:** статьи, описывающие единичные случаи и серии случаев; материалы, опубликованные ранее 2013 года, материалы, не имеющие доказательной базы, резюме докладов, тезисы и газетные статьи.

Из 114 литературных источников 33 публикации были отобраны в качестве аналитического материала для данной статьи.

**Результаты**

Первичный миелофиброз (ПМФ, сублейкемический миелоз, хронический идиопатический миелофиброз с миелоидной метаплазией, агногенная миелоидная метаплазия, миелосклероз с миелоидной метаплазией, хронический гранулоцитарно-мегакариоцитарный миелоз) в соответствии с классификацией ВОЗ (2016) относят к Ph-негативным миелопролиферативным заболеваниям [2,11].

Ph-негативные миелопролиферативные заболевания (МПЗ) – это клональные опухоли, которые возникают на уровне стволовой гемопоэтической клетки и характеризуются пролиферацией одной или более клеточных линий миелопоэза в костном мозге с сохранением признаков терминальной дифференцировки [3,31].

**Этиология** Ph-негативных МПЗ до настоящего времени не известна, хотя имеются высказывания о таких возможных причинах как радиация, химические агенты или вирусы.

**Патогенез**

Ведущей гипотезой в патогенезе Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний признана многоэтапность в развитии патологического процесса со многими молекулярно-генетическими перестройками, при которых возможность возникновения МПЗ реализуется под воздействием определённых факторов, повреждающих геном нормальной кроветворной клетки, что в конечном итоге приводит к её злокачественной трансформации [1,2,19].

Tefferi A. (2018) предполагает воздействие aberrантной продукции таких цитокинов, как трансформирующий фактор роста бета (TGF-beta) миелоидных предшественников, ростовый фактор, вырабатываемый тромбоцитами (PDGFR) и эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF) и другие, способствующие возникновению мутации определенных генов. [26,27]. Так, развитие ПМФ связано с трансформацией стволовой гемопоэтической клетки, обусловленной аномальной экспрессией цитокинов и проявляется повышенной продукцией миелоидных и стромальных клеток, появлением экстрамедуллярных очагов патологического гемопоэза и развитием фиброза костного мозга [1,2, 4-8,22,25]. В работе Vannucchi A. M. et al. (2013) показано, что мутация JAK2 V617F выявляется в 45-68% случаев при ПМФ. [32].

ПМФ характеризуется лейко- и эритробластом периферической крови, гепато- и спленомегалией и симптомами опухолевой интоксикации, а также кахексией.

Распространенность ПМФ в году составляет приблизительно 1:100 000 населения. Заболевание часто выявляется в возрасте 50-70 лет. В молодом возрасте и после 40 лет ПМФ чаще встречается у мужчин, а в возрасте старше 60 лет - у женщин [1,4]. Продолжительность жизни больных ПМФ на 31% меньше, чем в популяции того же пола и возраста. Медиана выживаемости с момента диагностирования патологического процесса составляет менее 6 лет, хотя более молодые пациенты могут жить дольше [19].

Причинами смерти являются лейкоемическая трансформация, прогрессирующая кахексия, сосудистые поражения и инфекции. Так, по данным когортного исследования, проведенного *Vanucchi A.M. с соавторами (2013)* показано, что мутации ASXL1, SRSF2 или EZH2 в группе европейских пациентов (n=483) и мутации ASXL1, SRSF2 и IDH1 или 2 в группе больных клиники Мауо (n=396) прогнозируют лучшую общую и свободную от лейкемии выживаемость. В то же время в группе больных клиники Мауо мутации SRSF2 и IDH1 предсказывают лейкоемическую трансформацию [32].

Помимо ПМФ, к МПЗ относят также истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и неклассифицируемое МПЗ, которые встречаются у более чем 98% пациентов [1-3].

В последнее десятилетие в расшифровке молекулярно-генетических механизмов Ph-негативных МПЗ достигнуты определенные успехи. Так, открытие мутации JAK2 V617F (2005г.) способствовало пересмотру критериев диагностики и определению тактики лечения больных с Ph-негативными миелопролиферативными опухолями [7,8].

У всех больных с МПЗ выявляется мутация JAK2 V617F. К примеру, при ИП мутация гена JAK2 V617F регистрируется в 96% наблюдений, а мутация гена JAK2 экзон 12 - в 2% случаев. Мутация JAK2 V617F определяется при ЭТ и ПМФ в 55% и 45-68% наблюдений соответственно, без присутствия мутации гена JAK2 экзон 12 [3,30]. Кроме мутаций JAK2 у больных МПЗ обнаруживаются соматические мутации и в других генах (например, VPL, TET2, ASXL, CBL, LDH1/LDH2, LNK, EZH2, IKZF1) – так называемые «пассажирские», но они не являются специфичными и имеют вторичный генез в цепи генетических событий [30,31]. Так, по данным *Меликян А.Л. с соавторами (2014)* возможным молекулярно-генетическим механизмом развития МПЗ может быть активация JAK2-киназы, мутация в гене рецептора тромбоцитина MPL или потеря функции гена LNK белка SH 2B3, ингибирующего активность JAK2 [3]. Мутации в генах TET2, ASX1 и EZH2 являются ответственными за регуляцию сигнальных путей.

Соматическая мутация в гене калретикулин (CALR) у больных ЭТ и ПМФ, а также ряд новых мутаций регистрируются с меньшей частотой (CHEK2, SCRIB, MIR662, BARD1, TCF12, FAT4, DAP3 и POLG). Мутации в генах TP53, TET2, SH2B3 И IDH1 наиболее часто

обнаруживаются при МПЗ, в случаях, когда наступает быстрая прогрессия с трансформацией в острый лейкоз. Довольно часто выявляются мутации гена MPL W515L/K в экзоне 10 [1,5,30]. Выявление всех этих мутаций свидетельствует о клональном характере МПЗ и помогает в проведении дифференциальной диагностики с другими миелоидными неоплазиями.

Следует отметить, что у пациентов с одной соматической мутацией JAK2, CALR или MPL прогноз более благоприятный, чем при наличии мутаций генов TP53 и TET2. Так, по данным *Tefferi A. et.al (2018)* мутация MPL ассоциирована с пожилым возрастом и женским полом, а также с низким содержанием гемоглобина и тромбоцитопенией [24-26]. Мутации гена CALR более благоприятны по прогнозу по сравнению с теми больными ПМФ, которые имеют мутации JAK2 V617F или MPL W515L/K. Кроме того, мутации в любом из генов ASXL1, EZH2, LDH1/LDH2 и SRF2 при ПМФ относятся к категории высокого молекулярного риска с худшей выживаемостью больных [9,32].

В развитии ПМФ предусмотрены определенные генетические события, важным из которых является появление патологического клона. По данным *Tefferi A. (2014)* ключевым молекулярно-генетическим механизмом в возникновении болезни могут быть активация JAK2 киназы и мутации в генах CALR или MPL, что приводит к активной пролиферации клеток [18]. У большинства (90%) больных ПМФ выявляется точечная мутация в гене янускиназы (JAK) – перестройка JAK2 V617F рецептора эритропоэтина или в генах CALR и MPL - так называемые «водительские» мутации [20-23]. Известно, что лейкоемические моноциты и мегакарициты активно выделяют такие цитокины как трансформирующий фактор роста бета (TGF-beta) миелоидных предшественников, ростовой фактор, вырабатываемый тромбоцитами (PDGFR) и эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF) и другие, избыток которых стимулирует фиброз, неоангиогенез и приводит к остеосклерозу. Одной из причин возникновения симптомов опухолевой интоксикации и миелофиброза является массивный выброс цитокинов. Кроме того, нарушается связь стволовых клеток с микроокружением, что способствует появлению экстремодулярных очагов гемопоэза, прежде всего в селезенке и печени [20].

#### Клиника и критерии диагноза

Клинические проявления ПМФ тесно связаны с его патогенезом и отличаются многообразием симптомов и синдромов, обусловленных постепенным и неуклонным нарастанием опухолевой массы. Следует отметить, что начало заболевания у большинства пациентов может быть бессимптомным в течение ряда лет. Чаще всего признаки заболевания выявляют случайно при исследовании периферической крови на профилактическом осмотре или по поводу обследования при сопутствующей патологии. В начале заболевания основными клиническими проявлениями могут быть эпизоды развития тромбозов и тромбозомболий на фоне существующей сердечно-сосудистой патологии и атеросклероза. При длительном течении и развитии миелофиброза и остеосклероза могут появляться симптомы опухолевой пролиферации

и интоксикации, ассоциированные с секрецией цитокинов, выход миелоидных предшественников в периферическую кровь с появлением экстрамедуллярных очагов кроветворения в печени и селезенке, развитие кахексии [21,24,30,31].

*В клинической картине ПМФ выделяют следующие синдромы:*

1. синдром опухолевой интоксикации, характеризующийся появлением общей слабости, потливости, снижением аппетита, похудением, оссалгиями и другими симптомами;

2. синдром опухолевой пролиферации: боли и тяжесть в левом и правом подреберьях, обусловленных гепато- и спленомегалией и появлением очагов экстрамедуллярного кроветворения в других органах;

3. анемический синдром: одышка, бледность кожи и видимых слизистых оболочек, гипотония, тахикардия;

4. синдром тромботических и инфекционных осложнений: тромбозы и тромбоемболии сосудов различных органов и тканей, симптомы портальной гипертензии, тромбозы, нарушения мозгового и коронарного кровообращения (инсульты и инфаркты миокарда), появление оппортунистических и других инфекций.

После открытия патогенетической роли мутаций в генах JAK2 и CALR критериями диагностики ПМФ являются три больших и три малых критерия [22].

*Большие критерии:*

1. пролиферация мегакариоцитов с признаками атипии в сочетании с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом (при отсутствии фиброза изменения мегакариоцитов сопровождаются повышенной клеточностью, пролиферацией гранулоцитов, часто снижением эритропоэза);

2. несоответствие критериям ВОЗ для диагностики хронического миелолейкоза, истинной полицитемии, миелодиспластического синдрома или других МПЗ;

3. обнаружение мутаций в генах JAK2, CALR или MPL.

*Малые критерии:*

1. наличие клональных маркеров (например, аберрантного кариотипа) или отсутствие признаков реактивного фиброза костного мозга;

2. наличие анемии или пальпируемой спленомегалии;

3. наличие лейкоэритробластоза периферической крови или повышение уровня лактатдегидрогеназы крови.

Для верификации диагноза «первичный миелофиброз» требуется наличие 3 больших критериев или 1-го и 2-го больших критериев и всех трех малых критериев [18].

Длительная пролиферация опухолевого клона приводит к приобретению дополнительных мутаций и более высокой степени малигнизации.

Данный процесс завершается бластной трансформацией с развитием терминальной стадии заболевания - бластной фазы (БФ), которая наблюдается у 1-2,5% больных в течение первых 10 лет ПМФ и у 5-8% больных при большей длительности заболевания [30-32].

Выделяют две фазы ПМФ, отражающие степень прогрессирования заболевания: хроническую фазу (ХФ) и терминальную фазу - «бластная трансформация».

Наиболее характерными признаками ХФ являются изменения в гемограмме (лейкоэритробластоз, постепенный сдвиг в нейтрофильном и эритроидном ряду до молодых форм с наличием промежуточных форм созревания), увеличение размеров печени и селезенки, наличие симптомов опухолевой интоксикации (лихорадка, потеря массы тела, профузные поты). БФ наряду с опухолевой пролиферацией и интоксикацией характеризуется наличием в периферической крови или в костном мозге 20% и более бластных клеток [10,14].

В зависимости от степени выраженности фиброза костного мозга по данным трепанобиоптата различают префиброзную и фиброзную стадии заболевания [14]. Трансформация префиброзной стадии в фиброзную наблюдается у 65% больных в течение 4,2 лет, трансформация в острый лейкоз отмечается в 5-30% случаев [10,30].

### **Стратификация и вопросы терапии пациентов с ПМФ**

Для определения вероятной продолжительности жизни больных ПМФ существует Международная шкала оценки прогноза (International Prognostic Scoring System, IPSS (2009 г.), которая включает факторы, достоверно влияющие на выживаемость больных [31]. Это такие факторы как возраст, уровень гемоглобина, процент бластов в периферической крови и наличие симптомов опухолевой интоксикации. Для точной оценки индивидуального прогноза больного каждому из вышеуказанных признаков присваивается по одному баллу. Оценка прогноза IPSS позволяет определить вероятную общую выживаемость (ОВ) в момент установления диагноза и четыре группы риска: низкий, промежуточный-1, промежуточный-2 и высокий.

В последующем система IPSS была модифицирована с присвоением двух баллов вместо одного фактору уровня гемоглобина менее 100 г/л и изменением классификации по группам риска соответственно баллам: 0 баллов – низкий риск; 1 или 2 балла – промежуточный-1; 3 или 4 – промежуточный-2; 5 или 6 баллов – высокий риск. Она была названа Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS), которая позволяет прогнозировать риск бластной трансформации в любой момент подсчета, а не только при установлении диагноза [17,21,30,31].

Ряд многоцентровых исследований показал, что достоверными факторами также являются зависимость от гемотрансфузий, тромбоцитопения менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  и неблагоприятный кариотип (+8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, перестройки 11q23 [28]. Новая система стратификации, получившая название Dynamic International Prognostic Scoring System plus (DIPSS+) позволяет предсказывать не только общую выживаемость (ОВ), но и время наступления бластной трансформации [32]. Согласно системы DIPSS+ учитываются следующие признаки: тромбоцитопения менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ , зависимость от гемотрансфузий и неблагоприятный кариотип (+8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, перестройки 11q23 [9,17,18]. Каждому признаку присваивается соответствующий балл и оценивается прогностический риск: низкий (0 баллов), промежуточный-1 (1 балл), промежуточный-2 (2 балла), высокий (3 балла) (таблица 1).

Таблица 1.

**Подсчет рисков по системам стратификации IPSS, DIPSS и DIPSS+ [2,33].**  
(Risk calculation for IPSS, DIPSS and DIPSS+ stratification systems).

Признак	Количество баллов по системе стратификации риска		
	IPSS	DIPSS	DIPSS+
Возраст старше 65 лет	1	1	1
Уровень гемоглобина <100 г/л	1	2	2
Уровень лейкоцитов >25 x10 <sup>9</sup> /л.	1	1	1
Бласты в периферической крови равны или составляют более 1%.	1	1	1
Наличие симптомов опухолевой интоксикации	1	1	1
Зависимость от гемотрансфузий*	-	-	1
Уровень тромбоцитов <100 x10 <sup>9</sup> /л	-	-	1
Неблагоприятный кариотип (изолированные или 2 нарушения +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3) или перестройка 11q23, комплексный кариотип)	-	-	1

\*- зависимость от гемотрансфузий определяется как наличие анемии, требующей трансфузии или переливания эритроцитосодержащих сред по поводу ПМФ в анамнезе.

В 2014 году была разработана Международная мутационная прогностическая шкала (Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System, MIPSS, Сан-Франциско), которая также применяется для определения как общей, так и быстро прогрессирующей выживаемости при ПМФ [33]. Данная шкала обладает

самой высокой степенью прогнозирования выживаемости по сравнению с предыдущими шкалами.

При обследовании больного для определения риска по шкале MIPSS достаточно сбора анамнеза и взятия общего анализа крови и пробы для молекулярно-генетического исследования (см. таблицы 2 и 3).

Таблица 2.

**Подсчет риска по системе стратификации MIPSS [33].**  
(Risk calculation for MIPSS stratification system).

Признак	Количество баллов по системе стратификации риска
Возраст старше 60 лет	1,5
Симптомы опухолевой интоксикации (конституциональные)	0,5
Гемоглобин <100 г/л	0,5
Тромбоциты <200 x10 <sup>9</sup> /л.	1,0
Тройной негативный статус (отсутствие мутаций в генах JAK2, CALR, MPL)	1,5
Мутации в генах JAK2 или MPL	0,5
Мутации в генах ASXL1 или SRSF2	0,5

Таблица 3.

**Определение прогноза по системе стратификации MIPSS [33].**  
(Definition of the prognosis by the MIPSS stratification system).

Риск по системе стратификации MIPSS	Количество баллов	Медиана ОБ, годы	Относительный риск смерти по отношению к группе низкого риска
Низкий	0-0,5	26,4	1,0
Промежуточный-1	1,0-1,5	9,7	4,7
Промежуточный-2	2,0-3,5	6,4	9,9
Высокий	4,0 и более	1,9	36,5

Целью лечения больных ПМФ является сдерживание прогрессирования заболевания и купирование его симптомов для улучшения качества жизни больных. При хронической фазе проводится либо циторедуктивная терапия с использованием гидроксимочевины, либо лечение с помощью интерферона в виде монотерапии или при комбинированном их использовании.

В фазе бластного криза ПМФ проводится терапия по программам лечения острых лейкозов с учетом возраста и сопутствующих заболеваний.

В период обследования больных ПМФ для снижения лейкоцитоза и тромбоцитоза, особенно при наличии спленомегалии, применяется гидроксимочевина

(Гидреа) в суточной дозе 10-40 мг/кг/сут в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов.

С целью проведения алгоритма лечения при ПМФ необходимо определение групп риска больных по унифицированным системам IPSS, DIPSS, DIPSS+, MIPSS (Рис.1) [2, 31-33].

Так, по данным Tefferi A. (2018), при низком и промежуточном-1 рисках применение агрессивных методов лечения сопряжено появлением большого числа побочных эффектов [31]. При отсутствии симптомов интоксикации и осложнений оправдано только динамическое наблюдение и симптоматическое лечение в виде коррекции анемии и тромбоцитопении, купирования симптомов опухолевой интоксикации.

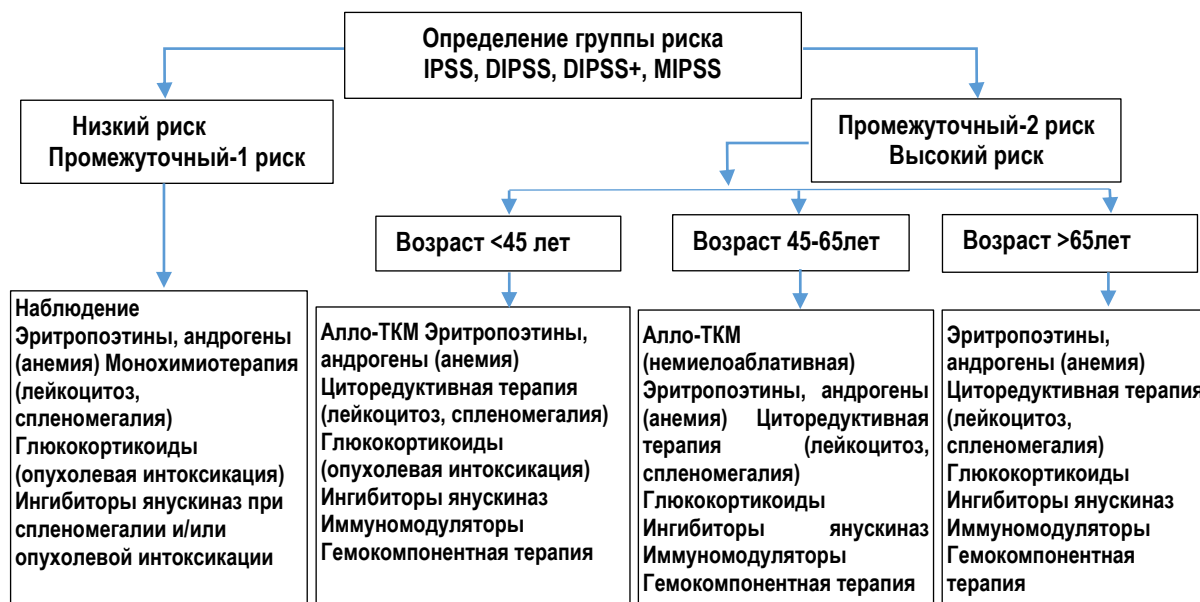


Рисунок 1. Алгоритм лечения больных ПМФ. [1,31].  
(Algorithm for the treatment of patients with PMF).

Пациентам моложе 65 лет без выраженной сопутствующей патологии в течение 1-2 лет от начала заболевания может быть обсуждена возможность проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). При быстро прогрессирующей спленомегалии показана циторедуктивная терапия гидроксимочевинной или интерферонами; при неэффективности стандартной цитостатической терапии применяются ингибиторы JAK2 (руксолитиниб) в течение 3-6 месяцев. Больным с промежуточным-2 и высоким риском по шкале DIPSS и DIPSS+, медиана общей выживаемости которых составляет 35 и 16 месяцев, соответственно, наиболее оправдано проведение алло-ТГСК [17,29,31]. Результаты алло-ТГСК зависят от стадии заболевания и группы риска на момент трансплантации. Так, по данным Kennedy J.A. (2013), 5-летняя ОВ после ТГСК у больных в группе низкого риска составляет 76%, в группе промежуточного-1 - 48%, промежуточного-2 и высокого - 38%, а у больных с трансформацией в ОМП 2-летняя ОВ составляет около 40% [13].

В последние годы для стратификации больных ПМФ предложены новые прогностические шкалы: MIPSS70, MIPSS70+ версия 2.0 и GIPSS, в которые включены такие компоненты, как мутации, кариотипы и уровни гемоглобина с учетом половой принадлежности [15, 27, 28, 31].

Таким образом, факторами, влияющими на выбор варианта лечения, являются:

- определение групп риска по унифицированным системам IPSS, DIPSS, DIPSS+, MIPSS, MIPSS70, MIPSS70+ версия 2.0 и GIPSS;
- наличие и степень выраженности симптомов опухолевой интоксикации и пролиферации (особенно спленомегалии);
- возраст больного;
- наличие совместимых по системе HLA доноров для возможного выполнения аллогенной трансплантации костного мозга.

Следует отметить, что алло-ТГСК является наиболее эффективным методом лечения ПМФ, которая позволяет достичь полной клинико-гематологической ремиссии, а также получить цитогенетический и молекулярный ответы. Однако, с учетом возраста больных и наличия сопутствующих заболеваний, этот метод лечения применяется лишь у ограниченного числа пациентов. Поэтому основным методом терапии больных ПМФ остается медикаментозное лечение, которое позволяет сдерживать прогрессирование заболевания. В хронической фазе ПМФ проводится циторедуктивная терапия гидроксимочевинной (Гидреа) и цитарабином (цитозар), назначаемые в качестве монотерапии в малых дозах. Так, гидреа применяется в дозе 10-40 мг/кг/сут, цитозар – 10-20 мг/м<sup>2</sup>/сут 10-14 дней каждого месяца. Интерфероны (интрон А, роферон и др.) применяются в режимах как монотерапии, так и в сочетании с цитостатиками. С целью стимуляции эритропоэза и уменьшения необходимости в гемотранфузиях используются эритропоэзстимулирующие средства (рекормон, эритрохим и др.). Препараты применяются в стандартных дозах по 150 МЕ/кг 3 раза в неделю, 40 000 МЕ 1 раз в неделю или дарбэпоэтин 500 мкг 1 раз в 3-4 недели.

При возникновении лейкопении применяют гранулоцитарный колониестимулирующий фактор G-CSF (филграстим).

Среди средств сопроводительной терапии чаще всего проводится компонентная гемотерапия (трансфузии эритроцитов и тромбоцитов), андрогены (тестостерон, энантант), дезагреганты (дипиридабол, пентоксифиллин и др.). При наличии уратового диатеза - аллопуринол от 200 до 1000 мг/сут в зависимости от степени гиперурикемии.

В ходе лечения больных ПМФ применяются также глюкокортикоидные препараты (ГКП), которые снижают секрецию цитокинов, уменьшают пролиферацию фибробластов и образование соединительной ткани,



что способствует уменьшению симптомов опухолевой интоксикации. ГКП являются средством выбора для лечения гемолитической анемии и тромбоцитопении как иммунной, так и гиперсеквестрационной. При этом преднизолон назначается по 30-40-50 мг/сут (при выраженном аутоиммунном гемолизе – 60-100 мг/сут). В других случаях преднизолон назначается в дозе 0,5 мг/кг/сут или 15-30 мг/сут с постепенным уменьшением до минимально эффективной [1,3]. Для лечения больных ПМФ применяют также иммуномодуляторы, которые регулируют иммунную систему путем торможения активности цитокиновых сигнальных путей и блокируют ангиогенез. К ним относятся талидомид, леналидомид и другие. Так, например, леналидомид (ревлидид) назначается в дозе 10-25 мг ежедневно в течение 21 дня 25-дневного цикла. Его комбинация с преднизолоном или дексаметазоном повышает эффективность лечения и снижает токсичность.

В последние годы применяется ингибитор янускиназ JAK2 руксолитиниб (Джакави) - препарат прицельного таргетного действия, направленный на ключевое звено патогенеза ПМФ – сигнальный путь JAK-STAT. Начальная доза Джакави составляет 15 мг 2 раза в день при количестве тромбоцитов 100-200 x 10<sup>9</sup>/л и 20 мг 2 раза в день при количестве тромбоцитов более 200 x 10<sup>9</sup>/л.

Длительное увеличение размеров печени и селезенки с очагами экстрамедуллярного кроветворения нередко приводит к развитию портальной гипертензии, требующей хирургического вмешательства (наложение портальных анастомозов). При выраженной спленомегалии применяется также лучевая терапия [17,31].

#### Заключение

Первичный миелофиброз является одним из тяжелых опухолей с прогрессирующим течением, относящийся к группе Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний. Ведущей гипотезой патогенеза ПМФ признана многоэтапность молекулярно-генетических перестроек, при которых повреждается геном нормальной гемопоэтической клетки и наступает злокачественная трансформация с увеличением опухолевой массы и очагами экстрамедуллярного кроветворения в различных органах и системах. Так, *Tefferi A. (2018)* предполагает воздействие аберрантной продукции определенных цитокинов TGF-beta, PDGFR, VEGF и другие, способствующие активации мутаций в генах JAK2, CALR или MPL [27].

Известно, что возникновение ПМФ связано с трансформацией стволовой гемопоэтической клетки, обусловленной аномальной экспрессией цитокинов и проявляется повышенной продукцией миелоидных и стромальных клеток, появлением экстрамедуллярных очагов патологического гемопоэза и развитием фиброза костного мозга [1,2,4-8].

В работе *Vannucchi A. M. et al. (2013)* показано, что мутация JAK2 V617F выявляется в 45-68% случаев при ПМФ [32].

В последние годы в расшифровке молекулярно-генетических механизмов МПЗ достигнуты определенные успехи. Следует отметить, что у пациентов с одной соматической мутацией JAK2, CALR или MPL прогноз более благоприятный, чем при

наличии мутаций генов TP53 и TET2. Так, по данным *Меликян А.Л. и соавт. (2014)* мутация MPL ассоциирована с пожилым возрастом и женским полом, а также с низким содержанием гемоглобина и тромбоцитопенией [3]. Мутации гена CALR более благоприятны по прогнозу по сравнению с теми больными ПМФ, которые имеют мутации JAK2 V617F или MPL W515L/K. Кроме того, мутации в любом из генов ASXL1, EZH2, LDH1/LDH2 и SRF2 при ПМФ относятся к категории высокого молекулярного риска с худшей выживаемостью больных [9,32].

Обнаружение мутаций в генах JAK2 (V617F), CALR или MPL способствовало пересмотру диагностических критериев и тактики лечения заболевания.

Создание международных унифицированных систем (IPSS, DIPSS, DIPSS+, MIPSS) позволило определить факторы прогноза и алгоритм терапевтической тактики ведения больных при ПМФ. Стратификация пациентов с определением групп низкого, промежуточного-1, промежуточного-2 и высокого риска способствует наряду со стандартной циторедуктивной терапией внедрять инновационные средства таргетного лечения – иммуномодуляторы и ингибиторы янускиназ, которые могут быть использованы и в плане подготовки больных к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Такая специальная адаптированная терапия позволяет надеяться на улучшение выживаемости больных с ПМФ.

#### Литература:

1. *Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С.* Критерии диагностики и современные методы лечения первичного миелофиброза // Вестник гематологии. 2013. 9(3). С. 44-78.
2. *Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С.* Первичный миелофиброз: Собственный опыт и новое в диагностике и лечении // Онкогематология. 2015.10 (2). С. 26-36.
3. *Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М. и др.* Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитопения, первичный миелофиброз) // Гематология и трансфузиология. 2014. 9(4). С. 31-56.
4. *Меликян А.Л., Суборцева И.Н.* Биология миелолипролиферативных заболеваний // Клиническая онкогематология. 2016. 9(3). С. 314-325.
5. *Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Сударигов А.Б. и т.д.* Клинические особенности эссенциальной тромбоцитопении и первичного миелофиброза в зависимости от молекулярных характеристик заболевания <http://doi.org/10.17116/terarkh20178974-9>.
6. *Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia // Blood. 2016. 127. p. 2391-2405.
7. *Barbui T., Thiele J., Gisslinger H. et al.* Diagnostic impact of the 2016 revised who criteria for polycythemia vera // Am J Hematol. 2017. 92. p.417-419.
8. *Barbui T., Thiele J., Gisslinger H., et al.* The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for

myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion // *Blood Cancer J.* 2018. -8.-15. -p1-11

9. *Guglielmelli P., Lasho T.L., Rotunno G., et al.* The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: An international study of 797 patients // *Leukemia* 2014. Prepublished on 2014/02/20 as doi 10.1038 / leu.2014.76.

10. *Guglielmelli P., Vannucchi A.M. et al.* The prognostic impact of bone marrow fibrosis in primary myelofibrosis // *Am. J. Hematol.* 2016. 91. p. E454-E455.

11. *Guglielmelli P., Pacilli A., Rotunno G. et al.* Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and over primary myelofibrosis // *Blood.* 2017. 129. p.3227-3236.

12. *Guglielmelli P., Lasho T.L., Rotunno G. et al.* MIPSS70: mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis // *J Clin. Oncol.* 2018. 36. p. 310-318.

13. *Kennedy J.A.* Treatment outcomes following leukemic transformation in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms // *Blood.* 2013. 121(14). p. 2715-33. doi: 10.1182/blood-2012-10-464248.

14. *Mudireddy M., Shah S., Lasho T. et al.* Prefibrotic versus overtly fibrotic primary myelofibrosis: clinical, cytogenetic, molecular and prognostic comparisons. // *Br. J. Haematol.* <https://doi.org/10.1111/bjh.14838> (2017).

15. *Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J. et al.* Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2 // *N. Engl. J. Med.* 2013. 69(25). p. 2391-405. doi: 10.1056/NEJMoa1312542.

16. *Samuelson-Bannow B.T., Salit R.B., Storer B.E. et al.* Hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: the dynamic International Prognostic Scoring System plus risk predicts posttransplant outcomes // *Biol. Blood. Marrow Transplant.* 2018. 24. p.386-392.

17. *Tefferi A.* Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification and management // *Am J Hematol.* 2013. 88(2). p. 141-50.

18. *Tefferi A., Thiele J., Vannucchi A.M., Barbui T.* An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms // *Leukemia.* 2014. 28(7). p.1407-13.

19. *Tefferi A., Guglielmelli P., Larson D.R. et al.* Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis // *Blood,* 2014. 124(16). p. 2507-2513.

20. *Tefferi A., Guglielmelli P., Lasho T.L. et al.* CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: An international study of 570 patients // *Leukemia* 2014. DOI 10.1038 / leu.2014.57.

21. *Tefferi A.* CME Information: Primary myelofibrosis: 2014 update on diagnosis, risk-stratification and management // *Am. J. Hematol.* 2014. 89(9). p. 915-925.

22. *Tefferi A., Pardanani A.* Myeloproliferative neoplasms: a contemporary review // *JAMA Oncol.* 2015. 1. p.97-105.

23. *Tefferi A., Lasho T.L., Finke C.M. et al.* Targeted deep sequencing in primary myelofibrosis // *Blood Adv.* 2016. 1. p.105-111.

24. *Tefferi A.* Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management // *Am. J. Hematol.* 2016. 91. p.1262-1271.

25. *Tefferi A., Nicolosi M., Mudireddy M. et al.* Driver mutations and prognosis in primary myelofibrosis: Mayo-Careggi MPN alliance study of 1,095 patients // *Am. J. Hematol.* 2018. 93. p. 348-355.

26. *Tefferi A., Nicolosi M., Mudireddy M., et al.* Revised cytogenetic risk stratification in primary myelofibrosis: analysis based on 1002 informative patients // *Leukemia.* 2018. 32. p.1189-1199.

27. *Tefferi A., Guglielmelli P., Lasho T.L., et al.* MIPSS70 + version 2.0: mutation and karyotype-enhanced international prognostic scoring system for primary myelofibrosis // *J Clin Oncol.* 2018. 36. p. 1769-1770.

28. *Tefferi A., Guglielmelli P., Nicolosi M., et al.* GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis // *Leukemia.* 2018. 32. p. 1631-1642.

29. *Tefferi A., Partan D.R., Palmer J.M. et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplant overcomes the adverse survival effect of very high risk and unfavorable karyotype in myelofibrosis // *Am. J. Hematol.* 2018. 93. p.649-654.

30. *Tefferi A.* Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management // *Am.J.Hematol.* 2018. 93. p.1551-1560.

31. *Tefferi A., Guglielmelli P., Pardanani A., Vannucchi A.M.* Myelofibrosis Treatment Algorithm 2018 // *Blood Cancer Journal.* 2018. 8(72).p.1-7.

32. *Vannucchi A.M., Lasho T.L., Guglielmelli P., et al.* Mutations and prognosis in primary myelofibrosis // *Leukemia.* 2013.27. p.1861-1869.

33. *Vannucchi A.M., Guglielmelli P., Rotunno G. et al.* Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS) for primary myelofibrosis: an AGIMM & IWG- MRT project. 56<sup>th</sup> ASH Annual Meeting and Exposition, San-Francisco, December 6-9, 2014 // *Blood* 2014. 405 p.

#### References:

1. Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Pervichnyi mielofibrozo: Sobstvennyi opyt i novoe v diagnostike i lechenii [Primary myelofibrosis: Our own experience and new in the diagnosis and treatment]. *Oncogematologiya* [Oncohematology]. 2015. 10 (2). pp.26-36. [in Russian]

2. Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Kriterii diagnostiki i sovremennyye metody lecheniya pervichnogo mielofibroza [Diagnostic criteria and modern methods of treatment of primary myelofibrosis]. *Vestnik gematologii* [Bulletin of Hematology]. 2013. 9(3). pp. 44-78. [in Russian]

3. Melikyan A.L., Turkina A.G., Abdulkadyrov K.M. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i terapii Ph-negativnykh mieloproliferativnykh zabolovaniy (istinnaya politsitemiya, essentsial'naya trombocitopeniya, pervichnyy mielofibrozo) [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative diseases (true polycythemia, essential thrombocytopenia, primary myelofibrosis)]. *Gematologiya i transfuziologiya* [Hematology and transfusiology]. 2014. 59(4). pp.31-56. [in Russian]

4. Melikyan A.L., Subortseva I.N. Biologiya mieloproliferativnykh zabolovaniy [Biology of myeloproliferative diseases]. *Klinicheskaya onkogematologiya* [Clinical oncohematology]. 2016.-9 (3).- pp.314-325. [in Russian]

5. Melikyan A.L., Subortseva I.N., Sudarikov A.B. et al. Klinicheskie osobennosti essentsial'noi trombocitopenii i pervichnogo mielofibroza v zavisimosti ot molekulyarnykh kharakteristik zabolevaniya [Clinical features of essential thrombocytopenia and primary myelofibrosis depending on the molecular characteristics of the disease]. *Gematologiya i transfuziologiya* [Hematology and transfusiology]. 2014. 59 (4). pp. 31-56. <http://doi.org/10.17116/terarkh20178974-9> [in Russian].
6. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016. 127. p. 2391-2405.
7. Barbui T., Thiele J., Gisslinger H. et al. Diagnostic impact of the 2016 revised who criteria for polycythemia vera. *Am J Hematol*. 2017. 92. p.417-419.
8. Barbui T., Thiele J., Gisslinger H., et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J*. 2018. 8. 15. P.1-11
9. Guglielmelli P., Lasho T.L., Rotunno G., et al. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: An international study of 797 patients. *Leukemia* 2014. Prepublished on 2014/02/20 as doi 10.1038 / leu.2014.76.
10. Guglielmelli P., Vannucchi A.M. et al. The prognostic impact of bone marrow fibrosis in primary myelofibrosis. *Am. J. Hematol*. 2016. 91. p. E454-E455.
11. Guglielmelli P., Pacilli A., Rotunno G. et al. Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and over primary myelofibrosis. *Blood*. 2017. 129. p.3227-3236.
12. Guglielmelli P., Lasho T.L., Rotunno G. et al. MIPSS70: mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *J Clin. Oncol*. 2018. 36. p. 310-318.
13. Kennedy J.A. Treatment outcomes following leukemic transformation in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2013. 121(14). p. 2715-33.doi: 10.1182/blood-2012-10-464248.
14. Mudireddy M., Shah S., Lasho T. et al. Prefibrotic versus overtly fibrotic primary myelofibrosis: clinical, cytogenetic, molecular and prognostic comparisons. *Br. J. Haematol*. <https://doi.org/10.1111/bjh.14838> (2017).
15. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J. et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N. Engl. J. Med*. 2013. 69(25). p. 2391-405.doi: 10.1056/NEJMoa1312542.
16. Samuelson-Bannow B.T., Salit R.B, Storer B.E. et al. Hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: the dynamic International Prognostic Scoring System plus risk predicts posttransplant outcomes. *Biol. Blood. Marrow Transplant*. 2018. 24. p.386-392.
17. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2013. 88(2). p. 141-50.
18. Tefferi A., Thiele J., Vannucchi A.M., Barbui T. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2014. 28(7). p.1407-13.
19. Tefferi A., Guglielmellis, Larson D.R. et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*, 2014. 124(16). p. 2507-2513.
20. Tefferi A., Guglielmelli P., Lasho T.L., et al. CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: An international study of 570 patients. *Leukemia* 2014. as DOI 10.1038 / leu.2014.57.
21. Tefferi A. CME Information: Primary myelofibrosis: 2014 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am. J. Hematol*. 2014. 89(9). p. 915-925.
22. Tefferi A., Pardanani A. Myeloproliferative neoplasms: a contemporary review. *JAMA Oncol*. 2015. 1. p.97-105.
23. Tefferi A., Lasho T.L., Finke C.M. et al. Targeted deep sequencing in primary myelofibrosis. *Blood Adv*. 2016. 1. p.105-111.
24. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol*. 2016. 91. p.1262-1271.
25. Tefferi A., Nicolosi M., Mudireddy M. et al. Driver mutations and prognosis in primary myelofibrosis: Mayo-Careggi MPN alliance study of 1,095 patients. *Am. J. Hematol*. 2018. 93. p. 348-355.
26. Tefferi A., Nicolosi M., Mudireddy M., et al. Revised cytogenetic risk stratification in primary myelofibrosis: analysis based on 1002 informative patients. *Leukemia*. 2018. 32. p.1189-1199.
27. Tefferi A., Guglielmelli P., Lasho T.L., et al. MIPSS70 + version 2.0: mutation and karyotype-enhanced international prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018. 36. p. 1769-1770.
28. Tefferi A., Guglielmelli P., Nicolosi M., et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2018. 32. p. 1631-1642.
29. Tefferi A., Partan D.R., Palmer J.M. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant overcomes the adverse survival effect of very high risk and unfavorable karyotype in myelofibrosis. *Am. J. Hematol*. 2018. 93. p.649-654.
30. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am.J.Hematol*. 2018. 93. p.1551-1560.
31. Tefferi A., Guglielmelli P., Pardanani A., Vannucchi A.M. Myelofibrosis Treatment Algorithm 2018. *Blood Cancer Journal*. 2018. 8(72).p.1-7.
32. Vannucchi A.M., Lasho T.L., Guglielmelli P., et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2013.27. p.1861-1869.
33. Vannucchi A.M., Guglielmelli P., Rotunno G. et al. Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS) for primary myelofibrosis: an AGIMM & IWG- MRT project. 56<sup>th</sup> ASH Annual Meeting and Exposition, San-Francisco, December 6-9, 2014. *Blood*, 2014. 405 p.

**Контактная информация:**

**Байдурин Серик Амангельдинович** - д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №3 НАО «Медицинский университет Астана», г.Нур-Султан, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, г.Нур-Султан, 010000, ул. Керей Жанибек хандар 14/2, кв. 5.

**E-mail:** baidurin\_s@inbox.ru

**Телефон:** +77015124220

Получена: 18 ноября 2019 / Принята: 17 января 2020 / Опубликовано online: 29 февраля 2020

DOI:10.34689/SH.2020.22.1.003

УДК 614.23

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ УПРАВЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКИМ ОБРАЗОВАНИЕМ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Максут Т. Сенбеков <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3954-1317>

Гульнара Ж. Токмурзиева <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,  
г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Алматинский филиал Национального центра общественного здравоохранения,  
г. Алматы, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение:** Непрерывное стремление к повышению качества медицинского образования всегда остается актуальным и дискуссионным вопросом в сфере здравоохранения, так как предоставление высококвалифицированной медицинской помощи зависит напрямую от компетентности практикующих врачей, что в свою очередь является следствием работы общей системы подготовки кадров. Медицинское образование требует к себе более пристального внимания с каждым днем, для того, чтобы специалисты по окончании обучения обладали всеми необходимыми навыками для реализации общей врачебной миссии. За последние пять лет «безопасность» пациентов занимает лидирующие позиции политики здравоохранения разных стран мира и является ключевым компонентом качества оказания медицинских услуг. В связи с вышеизложенным вырос спрос на разработку новых учебных планов с учетом критериев безопасности пациентов для врачей различных специальностей на всех этапах оказания медицинской помощи, что создает дополнительные обязанности для педагогов медицинских учебных заведений.

**Цель:** Проанализировать публикации, посвященные вопросам изучения современного состояния методов управления в медицинском образовании.

**Стратегия поиска:** поиск литературы был осуществлен в электронных базах PubMed, Google Scholar и e-library по ключевым словам (медицинское образование, управление, оценивание, дизайнерское мышление. Релевантные работы, отражающие характеристики проблемы были приняты для описания в обзоре.

**Результаты:** По результатам рассмотренных исследований в области управления в медицинском образовании рассмотрена эволюция методов оценивания, в том числе метод проблемного обучения и компетентностного подхода, а также различные вариации проектного и дизайнерского мышления. Особое внимание было уделено «цифровизации», так как электронное обучение позволяет использовать доступные IT-технологии для предоставления широкого спектра образовательных услуг.

**Выводы:** Изучение эффективности образования является сложным, но мы должны быть в состоянии выполнять исследования более высокого качества, чем те, которые рассмотрены здесь, особенно при сравнении методов управления. Как показал наш обзор, необходимо лучше определять метод обучения и контролировать то, что на самом деле происходит в образовательной практике. Мы нашли несколько соответствующих исследований различного качества. В нашей работе рассматриваются несколько способов обеспечения эффективности программ оценки, включая использование правильной комбинации методов оценки и проведение тщательного отбора и обучения экспертов. Кроме того, в обзоре отмечается, что для реализации своего потенциала в качестве движущей силы в развитии стажеров, качественном уходе и безопасности пациентов требуется эффективное управление информацией и документирование, а также постоянное рассмотрение путей улучшения системы оценки.

**Ключевые слова:** медицинское образование, управление, оценивание, дизайнерское мышление.

### Abstract

## IMPROVEMENT OF METHODS OF MANAGEMENT OF MEDICAL EDUCATION. REVIEW

Maksut T. Senbekov <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3954-1317>

Gulnara J. Tokmurzieva <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarova,  
Almaty, Republic of Kazakhstan.

<sup>2</sup> Almaty branch of the National Center for Public Health,  
Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** The continuous striving to improve the quality of medical education always remains a relevant and debatable issue in the field of healthcare, since the provision of highly qualified medical care depends directly on the competence of practicing physicians, which in turn is a consequence of the work of the general personnel training system. Medical education requires closer attention every day, so that specialists at the end of training possess all the necessary skills for the implementation of a common medical mission. Over the past five years, the “safety” of patients has been a leader in healthcare policy around the world and is a key component of the quality of medical services. In connection with the foregoing, the demand for the development of new curricula has increased, taking into account patient safety criteria for doctors of various specialties at all stages of medical care, which creates additional responsibilities for teachers of medical schools.

**Purpose:** To analyze publications devoted to the study of the current state of management methods in medical education.

**Search strategy:** literature search was carried out in the electronic databases PubMed, Google Scholar and e-library by keywords (medical education, management, evaluation, design thinking. Relevant works reflecting the characteristics of the problem were accepted for description in the review.

**Results:** Based on the results of the reviewed studies in the field of management in medical education, the evolution of assessment methods, including the problem-based learning method and the competency-based approach, as well as various variations of project and design thinking, are considered. Particular attention was paid to “digitalization”, as e-learning allows you to use affordable IT-technologies to provide a wide range of educational services.

**Conclusions:** Studying the effectiveness of education is complex, but we must be able to carry out studies of higher quality than those discussed here, especially when comparing management methods. As our review has shown, it is necessary to better define the teaching method and control what actually happens in educational practice. We found several relevant studies of varying quality. In our work, we consider several ways to ensure the effectiveness of assessment programs, including using the right combination of assessment methods and conducting careful selection and training of experts. In addition, the review notes that in order to realize its potential as a driving force in the development of interns, quality care and patient safety, effective management of information and documentation, as well as continuous consideration of ways to improve the assessment system, are required.

**Key words:** *medical education, management, evaluation, design thinking.*

Түйіндеме

## МЕДИЦИНАЛЫҚ БІЛІМДІ БАСҚАРУДЫҢ ӘДІСТЕРІН ЖЕТІЛДІРУ. ӘДЕБИЕТТІ ШОЛУ

Максут Т. Сенбеков <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3954-1317>

Гульнара Ж. Токмурзиева <sup>2</sup>

<sup>1</sup> С.Д. Асфендияров атынд. Қазақ Ұлттық медициналық университеті,  
Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Қоғамдық денсаулық сақтау Ұлттық орталығының Алматы филиалы,  
Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Резюме

**Кіріспе:** Медициналық білімнің сапасын жақсартуға үздіксіз ұмтылу денсаулық сақтау саласындағы әрқашан да өзекті және пікірталас тудыратын мәселе болып қала береді, өйткені жоғары білікті медициналық көмек көрсету тәжірибелік дәрігерлердің құзыретіне тікелей байланысты, бұл өз кезегінде жалпы кадрларды даярлау жүйесінің жұмысының нәтижесі. Медициналық білім күн сайын мұқият болуды талап етеді, сондықтан мамандар дайындықтан кейін жалпы медициналық миссияны орындау үшін барлық қажетті дағдыларға ие болады. Соңғы бес жыл ішінде пациенттердің «қауіпсіздігі» бүкіл әлемде денсаулық сақтау саласындағы көшбасшы болып табылады және медициналық қызметтер көрсету сапасының маңызды бөлігі болып табылады. Жоғарыда айтылғандарға байланысты медициналық көмектің барлық кезеңдеріндегі әртүрлі мамандықтағы дәрігерлер үшін пациенттердің қауіпсіздігі критерийлерін ескере отырып, жаңа оқу жоспарларын жасауға деген сұраныс артты, бұл медициналық жоғары оқу орындарының педагогтарына қосымша жауапкершіліктер тудырады.

**Мақсаты:** Жарияланымдарды талдай отырып, медициналық білімдегі басқару әдістерінің заманауи жағдайларын зерделеу сұрақтарына арналған.

**Іздену стратегиясы:** әдебиеттерді іздеу PubMed, Google Scholar электронды деректер базасында және электронды кітапханада кілт сөздер бойынша жүргізілді (медициналық білім, басқару, бағалау, дизайнерлік ойлау. Шолудағы сипаттамалар үшін мәселелердің сипаттамалары көрсетілген релевантты жұмыстар қабылданды.

**Нәтижелер:** Медициналық білімдегі басқару саласындағы қарастырылған зерттеулердің нәтижелері бойынша бағалау әдістерінің эволюциясы, оның ішінде проблемалық оқыту әдісі мен құзіреттілікке негізделген тәсіл, сонымен қатар жобалық және дизайнерлік ойлаудың әртүрлі вариациялары қарастырылады. «Цифрландыру» мәселесіне ерекше назар аударылды, өйткені электрондық оқыту білім беру қызметтерінің кең спектрін ұсыну үшін қол жетімді IT-технологияларды пайдалануға мүмкіндік береді.



**Корытындылар:** білімнің тиімділігін зерттеу өте күрделі, бірақ біз осы жерде талқыланғанға қарағанда жоғары сапалы зерттеулер жүргізе аламыз, әсіресе басқару әдістерін салыстыру кезінде. Біздің шолуымыз көрсеткендей, оқыту әдісін дәл анықтап, оқу практикасында не болатынын бақылау қажет. Біз әртүрлі сападағы бірнеше тиісті зерттеулерді таптық. Біз өз жұмысымызда бағалау бағдарламаларының тиімділігін қамтамасыз етудің бірнеше тәсілдерін қарастырамыз, оның ішінде бағалау әдістерінің дұрыс үйлесімін пайдалану және сарапшыларды мұқият іріктеу мен оқыту. Сонымен қатар, шолуда интернатураны, пациенттердің сапалы күтімі мен қауіпсіздігін, қозғаушы күші ретінде оның әлеуетін іске асыру үшін ақпарат пен құжаттаманы тиімді басқару, бағалау жүйесін жетілдіру жолдарын үнемі қарастыру қажет екендігі айтылған.

**Түйін сөздер:** медициналық білім, басқару, бағалау, дизайнерлік ойлау.

#### **Библиографическая ссылка:**

Сенбеков М.Т., Токмурзиева Г.Ж. Совершенствование методов управления медицинским образованием. Обзор литературы. // Наука и Здравоохранение. 2020. 1 (Т.22). С.27-38. doi: 10.34689/SH.2020.22.1.003

Senbekov M.T., Tokmurzieva G.J. Improvement of methods of management of medical education. Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 1, pp. 27-38. doi:10.34689/SH.2020.22.1.003

Сенбеков М.Т., Токмурзиева Г.Ж. Медициналық білімді басқарудың әдістерін жетілдіру. Әдебиетті шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 1 (Т.22). Б. 27-38. doi:10.34689/SH.2020.22.1.003

#### **Введение**

Непрерывное стремление к повышению качества медицинского образования всегда остается актуальным и дискуссионным вопросом в сфере здравоохранения, так как предоставление высококвалифицированной медицинской помощи зависит напрямую от компетентности практикующих врачей, что в свою очередь является следствием работы общей системы подготовки кадров. Медицинское образование требует к себе более пристального внимания с каждым днем, для того, чтобы специалисты по окончании обучения обладали всеми необходимыми навыками для реализации общей врачебной миссии. За последние пять лет «безопасность» пациентов занимает лидирующие позиции политики здравоохранения разных стран мира и является ключевым компонентом качества оказания медицинских услуг. В связи с вышеизложенным вырос спрос на разработку новых учебных планов с учетом критериев безопасности пациентов для врачей различных специальностей на всех этапах оказания медицинской помощи, что создает дополнительные обязанности для педагогов медицинских учебных заведений [84].

В настоящее время работники медицинских колледжей и ВУЗов при подготовке будущих врачей сталкиваются с рядом иных проблем, чем их предшественники. За последние несколько лет ряд реформ в медицинском образовании привели к сокращению времени, затраченного на обучение студента [59]. Усовершенствования алгоритмов оказания как амбулаторной, так и стационарной медицинской помощи неизменно требуют, в свою очередь, своевременной адаптации в учебных планах [53]. Преподавание базовых дисциплин для студента-медика занимает большую часть всего времени подготовки специалиста, по этой причине на такие области, как геномика, паллиативная помощь, гериатрия и комплексная медицина, уделяется совсем мало часов для изучения. [59]. Классическое обучение с ориентиром на преподавателя, по многим

позициям уступает модели, ориентированной на ученика, которая позволяет ученикам контролировать свое обучение. Перемещение акцента на компетенции учебных программ позволяет сконцентрироваться на итоговом результате, а не на самом процессе обучения [46].

Данная работа посвящена сравнительному анализу различных моделей управления с целью повышения эффективности обучения сотрудников в современных условиях развития здравоохранения. Актуальность изучаемой темы не вызывает сомнения, поскольку стремительно развивающиеся технологии и инновационные методы внедрения на основе ранее приобретённых навыков и умений, играют важную роль, особенно в области медицинского образования. Изменение форм и методов исследования, сокращение сроков внедрения в практику новейших технических изобретений значительно обострили проблему «морального» старения знаний, приобретённых медицинскими работниками на различных этапах своего карьерного роста, что не может не отражаться на всей организации системы здравоохранения, так как кадровые ресурсы являются ключевым фактором. Именно кадры, в конечном итоге, обеспечивают действенность и эффективность всей отрасли здравоохранения. Так Ахмадуллина Г.Х. в своей статье акцентирует внимание на том, что работники интеллектуального труда, всегда являются приоритетным социальным классом государства, для повышения квалификации и профессиональной переподготовки которых необходимы все материально-технические и информационные ресурсы ВУЗов, обладающих высококвалифицированным профессорско-преподавательским составом для осуществления образовательной деятельности [1].

С каждым годом растет спрос на медицинских сотрудников, владеющих всеми аспектами клинического мышления, необходимых для качественной и обоснованной диагностики и постановки верного диагноза, его лечения и решения возможных проблем

ухода за пациентами, особенно в условиях динамично развивающегося здравоохранения. [9; 12; 40]. Такая потребность в разнообразных навыках решения проблем привела к обширной и разрозненной совокупности исследований с широким спектром предлагаемых решений [8; 34]. В целом перспективное развитие современной медицины в принципе невозможно без непрерывного медицинского образования, динамично охватывающего не только большинство научных дисциплин, но и многогранный спектр инновационных технологий [62]. Дизайнерское мышление является одной из основ решения сложных проблем, широко применяемой в различных дисциплинах и недавно появившейся в сфере здравоохранения [50].

**Цель:** Проанализировать публикации, посвященные вопросам изучения современного состояния методов управления в медицинском образовании.

**Стратегия поиска:** поиск литературы был осуществлен в электронных базах PubMed, Google Scholar и e-library по ключевым словам (медицинское образование, управление, оценивание, дизайнерское мышление). Глубина поиска составила более 30 лет (с 1983 по 2020 годы). Релевантные работы, отражающие характеристики проблемы были приняты для описания в обзоре.

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

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

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

#### **Результаты исследования.**

Начиная с 1950-х годов в медицинском образовании методы оценивания знаний претерпевали различные изменения, так, в свое время были разработаны и внедрены методы оценки, которые были сфокусированы в первую очередь на клинических навыках, коммуникации и профессионализме при назначении тех или иных диагностических или лечебных манипуляций. *Norcini J. J. с соавторами* в своем исследовании 2007 года приводят множество примеров оценивания в медицинском образовании, подробно описывая преимущества и проблемы, связанные с различными подходами [55]. Длительное время знания будущих врачей оценивались с использованием самых простых способов - письменных и устных экзаменов. Письменные экзамены обычно состояли из открытых вопросов, устный опрос в свою очередь чаще всего заключался в сборе анамнеза «у постели больного», навыках физического обследования

и составлении плана диагностики и лечения. В обоих случаях при этом играл роль «человеческий фактор» - итоговая оценка напрямую зависела от экзаменатора [56]. Исторически, данный метод был одним из доступных и легко применимым для обучающихся различного уровня и специальностей, однако они были плохо приспособлены для основной цели – объективности оценивания. Выбор конкретного метода оценивания опирался, прежде всего, на валидность и надежность [51]. Надежность является величиной, измеряемой в баллах для достижения установленного порога уровня знаний [68]. В течение десятилетия спектр критериев оценки в медицинском образовании значительно расширился, так появились такие цели, как «образовательный эффект» и приемлемость полученных знаний, что отмечает *Vleuten с соавторами* в своей работе в 2005 году. «Образовательный эффект» - это метод оценивания, с учетом мощной мотивации обучающихся, который, в первую очередь, заключается в направлении учебных усилий в поддержку учебной программы [75]. Так, потребность в увеличении знаний, требуемых с помощью обратной связи, такую как письменная оценка, например, мотивирует обучающегося получать дополнительные знания. Усиление этапа приема клинических навыков мотивирует студентов чаще взаимодействовать с пациентами. В свою очередь приемлемость - это уровень доступности и эффективности выбранного метода оценивания для экзаменаторов и экзаменуемых разного уровня [67].

В 2002 году *Smits P. с соавторами* подробно описывает один из эффективных методов оценивания - PROBLEM-BASED LEARNING (PBL), который является увлекательным интерактивным методом обучения, чьи результаты закрепляются на протяжении всей жизни более основательно, чем традиционные методы с точки зрения навыков обучения [33]. Еще в начале 1990-х годов *Albanese M.A. и Vernon D.T. с соавторами* и ряд других авторов опубликовали в своих статьях систематические обзоры по медицинскому образованию для бакалавриата, где основной упор был на краткосрочные и долгосрочные результаты проблемного обучения по сравнению с традиционным обучением [3; 77]. Далее в течении нескольких лет многие учебные программы медицинских ВУЗов активно переориентировались на проблемное обучение. В 2000 году *Colliver J.A.* в своем обзоре поставил под сомнение значение проблемного обучения в медицинском образовании [25]. Постдипломное образование в своем основном смысле выходит за рамки полученных знаний на уровне бакалавриата, и заключается в увеличении компетенций уже дипломированного специалиста, что способствует повышению квалификации врача на практике, что в конечном итоге повышает качество жизни пациентов [10]. *David T.J. с соавторами* в своей работе отмечает, что PBL отличный инструмент для достижения вышеуказанной цели [29]. В 1999 году *Davis D. со своими коллегами* приводят множество аргументов в своей работе и наглядно демонстрируют, что подобные интерактивные занятия могут в корне изменить клиническое мышление и профессиональную стратегию

специалиста [30; 65]. В начале 2000-х годов ряд авторов приводят множество аргументов в доказательство большой роли проблемного обучения в непрерывном медицинском образовании [83]. При этом по мнению *Albanese M.A. и Vernon D.T. и их соавторов* результаты применения PBL сопоставимы как на уровне бакалавриата так и в программах непрерывного медицинского образования [3, 77, 11]. Изучение эффективности тех или иных методик образования в целом является достаточно сложным процессом, что затрудняет проведение качественного анализа результатов внедрения [57]. *Grol R. и его соавторы* в своей работе также делают акцент на нюансах профессионального и социального характера, особенно по внедрению руководящих принципов в медицинском образовании [39]. Два года спустя другие исследователи перечисляют еще большее количество факторов, влияющих на результаты внедрения любых способов оценивания [71].

#### **Компетентный подход в образовании медицинских учебных учреждений (competency-based medical education (CBME)).**

На сегодняшний день существует разнообразная палитра методов, как элемента образовательных программ медицинских учебных заведений (с фокусировкой на содержании обучения, на основе компетентного подхода, направленная на результаты обучения; основанная на командной работе, где большее внимание уделяется методам обучения). При этом, все существующие программы направлены только на некоторые части сложной образовательной системы без учета взаимодействия их друг с другом [14]. В связи, с чем возникла необходимость оптимизации программ медицинского обучения и более тщательного изучения компетентного подхода (КП) [2]. Так в 2017 году *Lockyer J. с соавторами* указывает в своем труде, что компетентный подход имеет решающее значение для реализации совершенствования медицинского образования. Существует необходимость регулярного анализа текущего состояния различных методов оценки, чтобы гарантировать общий прогресс для обучающегося [47].

*Митрофанова К.А.* в своей работе, посвященной КП, акцентирует внимание на том, что после применения данного способа в образовании с поведенческими целями в 1970-х годах, интерес к перспективности компетентного движения остается под пристальным вниманием исследователей [41]. КП имеет ряд преимуществ, такие как целенаправленность на результат обучения, максимальное соответствие и готовность к реальной практике, безусловная возможность исключить зависимость результата и времени подготовки специалиста и приемственность между университетами [41]. *Митрофанова К.А.* также указывает на то, что на момент написания статьи (2015 год) желаемые результаты обучения определялись основными компетенциями, которыми должен обладать и уметь выполнять выпускник медицинского колледжа или ВУЗа [2]. Так *Calhoun J.G.* в своей статье 2002 года приводит пример, что в США аккредитационный совет по высшему медицинскому образованию выделял следующие компетенции: уход за пациентом,

медицинские знания и навыки, построенные на «системах» человека, практико-ориентированное обучение, межличностные коммуникативные навыки, профессионализм. При этом Совет параллельно разработал на основе перечисленных компетенций концепцию клинических рубежей в виде нескольких групп клинических навыков, которые обучаемые должны демонстрировать с возрастающим профессионализмом в процессе обучения [17].

Анализируя различные публикации об КП, можно найти следующие определения компетентности дипломированного доктора:

1) способность профессионально оказывать любую медицинскую помощь в соответствии с утвержденными протоколами и стандартами здравоохранения [82];

2) комплект личностных способностей, основанный на всех полученных знаниях и навыках [19];

3) набор знаний и практических умений и коммуникаций, необходимых для широкого кругозора сотрудника [4];

4) наиболее отчетливые знания, навыки и межличностные взаимоотношения [13];

5) все знания, практические умения, коммуникации и личные качества, необходимые для медицинской деятельности [17].

В целом, такие современные методы оптимизации образования необходимы для обобщения нескольких результатов, полученных разными способами оценивания, а также для развития, в свою очередь, компетентности педагогов медицинских ВУЗов с целью равнозначных стремлений к высокому результату обучающихся и преподавателей. В этой статье описываются основные принципы оценки для обучения и оценки обучения.

В 2019 году *Van Melle E. и его соавторы* опубликовали статью, где описывали СВМЕ, как стремительно развивающийся метод во всем мире [20]. По их мнению, благодаря этому способу педагоги и лидеры учебных программ имеют огромные возможности для изучения и реализации инновационных методов оценивания. При этом, исследователи указывали, что при изучении данного направления столкнулись с отсутствием точного описания компонентов СВМЕ. Аналогичная ситуация складывалась при изучении PBL несколько десятилетий назад и проблема четкого стандартного описания спровоцировала серии публикаций с непоследовательными и неубедительными аргументами относительно результатов PBL [3, 11, 77]. Поэтому *Van Melle E. и его единомышленники* в своей статье описали общую структуру СВМЕ с целью лучшего понимания программы, а также указали на факторы и условия, при которых наиболее эффективно работает описываемый метод [76].

*Storarr N., Hope D. и Cameron H.* в своей работе особое внимание уделяют также опросу обучающихся в программе медицинского образования на основе компетенций. Так как СВМЕ направлено на качественную подготовку различного уровня для применения знаний на практике, основное внимание уделяется конечным результатам, при этом остаются открытыми вопросы о том, как достичь их наилучшим

образом [72]. Они отмечают, что одной из ключевых проблем является необходимость учитывать, что важно для самого обучающегося, при составлении образовательных программ, которые способствуют успешному достижению компетенций. На основе опроса обучающихся, было выявлено, что основной акцент все таки остается на «руководителе» (преподаватель) так как его профессионализм имеет огромное значение и способствует мотивации и профессиональному развитию обучающихся [72].

#### **Роль цифровизации в развитии управления медицинского образования.**

Несмотря на то, что «очное» обучение длительное время занимает лидирующие позиции, на современном этапе, невозможно без дополнения или замещения некоторых этапов элементами электронного обучения, как с использованием Интернета, так и с помощью создания локальных сетей внутри одного учебного заведения [49]. Электронное обучение позволяет использовать доступные IT-технологии для предоставления широкого спектра образовательных услуг [61].

Электронное образование подразумевает использование информационных ресурсов для предоставления учебных материалов студентам-медикам, благодаря чему становится доступным широкий спектр педагогических конструкций [26]. «Цифровое обучение» сокращает расходы на обучение и обеспечивает доступ к учебным материалам, «гибкий» относительно темпа современной жизни, с учетом локализации и различных временных промежутков [70].

Стремительное появление огромного количества инноваций в здравоохранении в целом требует тщательной «проработке» уже существующих программ бакалавриата и постдипломного образования, с целью обогащения набора знаний и навыков у выпускников медицинских образовательных учреждений [31; 70].

«Цифровое» обучение при всех своих явных преимуществах применения в науке, в том числе медицинской направленности, имеет также некоторые недостатки. Так, *Bouhnik D.* в своей работе отметил, что отсутствие прямого взаимодействия с другими обучающимися и педагогом из-за «движимых» сроков обучения может привести к изоляции от общества, снижению коммуникации и навыков работы в команде [15, 18]. Цифровизация помогает учитывать любой темп обучения, при этом затрудняет индивидуализацию для обучающегося, смещая ориентир на преподавателя. Одним из плюсов «цифрового» обучения является снижение затрат для студента, при этом нужно учитывать, что создание некоторых курсов, например тех, которые включают виртуальную реальность и моделирование, несут за собой потенциально большие затраты. Учебные планы и в целом курс на цифровой основе должны быть тщательно продуманы, так как обучение проводится самостоятельно, без наставника, в отличие от других методов обучения, и все недостатки для обучающегося будут более явными [27].

*Carroll C.* со своими соавторами говорят о важности таких характеристик эффективного цифрового обучения в медицинском образовании, как наличие общения между учащимися, а также дополнительная проверка и

оценка знаний в реальности в некоторых отрезках времени [21].

Современный мир предлагает разнообразные информационные платформы для обучения, в том числе очень популярна учебная деятельность через сеть «Интернет», обучение с помощью компьютера или мобильного телефона. Благодаря этому появилось много возможностей для активного включения в программы медицинского образования web-курсов, виртуального пациента и многого другого [38].

В начале 2000-х годов было популярно так называемое «автономное компьютерное обучение», когда не требуется подключение к Интернету или локальной сети, а сама учебная программа и весь необходимый материал хранится либо в памяти компьютера, либо на любом съемном носителе, что является его ключевым фактором, когда доступ к Интернету отсутствует или ограничен [73]. *Greenhalgh T.* также отмечает в своей статье, что по сравнению с другими цифровыми учебными программами автоматизированный курс всегда доступен для разных категорий обучающихся, что очень важно для тех студентов, которые имеют те или иные географические, финансовые или временные трудности [38, 73, 78]. Безусловно, «онлайн» обучение может использоваться в медицинских ВУЗах для повышения результативности образовательных программ, и это нашло активное применение. Тем не менее, использование эффекта цифровизации чаще приемлемо для изучения фундаментальной науки, чем предметов клинических дисциплин [52].

*Rosenberg M.* в своей работе упоминает, что электронное обучение действительно делает более доступным донесение информации обучаемым, помогает персонализировать учебный курс, при этом упрощая ведение отчетности [61, 80].

«Доступность» это основная характеристика размещаемой учебной информации, которую при необходимости обучающийся может легко найти. Повышение доступности учебного материала имеет большое значение [79, 80]. Обновление электронных ресурсов гораздо проще, чем выпуск нового печатного издания, при этом педагог в любой момент имеет возможность просматривать содержание своего курса. Участникам курса легко контролировать выбор материала по содержанию, отслеживать темп и последовательность изучения, что позволяет быстрее и эффективнее достичь поставленных изначально целей [23]. В общем смысле, цифровые технологии дают возможность одновременно распространять контент широкому кругу пользователей в любое время и в любом месте.

Дополнительным преимуществом онлайн-обучения является отслеживание посещений и выполненных заданий педагогом, благодаря чему упрощается процесс составления отчетов деятельности обучающихся и снижается административная нагрузка на преподавателя [37].

В 2000 году *Gibbons A.* с соавторами описал более «революционный» аспект электронного обучения: информационные технологии позволяют эффективно обучать взрослое население, которые имеют уже

определенный опыт, связанный с конкретными потребностями, что приводит к более эффективному и результативному обучению и практическому применению [37]. Качественно созданный онлайн-курс способствует мотивации к более активному обучению, развивает интерактивность учащихся и повышает эффективность, когнитивную способность и гибкость стиля обучения. Электронное обучение имеет глубоко личный подтекст, так как человек в основном учится, потому что хочет учиться и имеет высокую мотивацию, что заставляет его быть более активным участником [24]. Цифровое обучение изменяет привычную пассивную модель, ориентированную на преподавателя, на более активную и ориентированную на учащихся, тем самым увеличивая стимул обучения. Интерактивность дает возможность поддерживать интерес обучающегося и предоставляет постоянный доступ к средствам для самостоятельной практики или повторения. *Clark D.* в своей статье приводит аргументы в пользу интерактивного обучения, результаты его исследования доказывают, что цифровизация помогает более эффективно в кратчайшие сроки, чем с помощью традиционных методов под руководством инструктора. Что в свою очередь приводит к улучшению мотивации и производительности. Ученики «онлайн»-курсов демонстрируют более высокий коэффициент сохранения знаний, и достижение качественного владения необходимых навыков [24]. Интерактивное обучение предлагает желающим учиться возможность выбора различных опций в соответствии с разнообразными стилями обучения [64].

#### Проектное и дизайнерское мышление

Основателем методологии дизайнерского мышления (ДМ) заслуженно считают *Герберта А. Саймона* [69]. Хотя еще в 1979 году термин «дизайнерское мышление» употреблял *Брюс Арчер*, он в своей работе заявил, что существует мощный дизайнерский способ мышления и коммуникации, который отличный от общего научного мышления. С тех пор многие ученые оказали влияние на развитие и изучение данного способа методологии и управления. Так *Дональд Шон* в своей работе описывает ДМ как технически рациональный процесс [66]. Кроме того, *Jomet u Roth* назвали дизайнерский способ мышления социальным, а *Krippendorff* в свою очередь подчеркнул его коммуникативную природу и отметил, что данный способ мышления может помочь медицинским работникам для решения проблем в процессе работы с пациентами [42].

*Тим Браун* хорошо описывает в своей работе три этапа ДМ:

- 1) «вдохновение», как этап изначально возникшей проблемы и возможных вариантов решения;
- 2) «идеация» - развитие и уточнение идей;
- 3) этап внедрения, которое предполагает применение итогового решения [16].

Существуют различные вариации структуры проектного мышления, при этом во всех вариантах допустим гибкий процесс взаимосвязи этапов в процессе решения проблемы [28]. Работа в команде и междисциплинарное сотрудничество необходимы для успешного решения проблем, при этом сам процесс ДМ

представляет собой уникальную основу для медицинских работников, которые регулярно сталкиваются со сложными клиническими случаями [36].

Дизайнерское мышление с недавних пор было применено и в здравоохранении с целью учета клинических результатов и расходов на диагностику и лечение пациента [32, 44, 50]. Преподаватели медицинских учебных учреждений активно внедряют проектное мышление в свои учебные планы, о чем свидетельствуют ряд работ [45, 54, 74]. *Manzini* в своей работе описывает направленность на дизайн в таких сферах, как здравоохранение и образование, что согласуется с работой, которая распространяет дизайн не только на разработку основных продуктов, но и на социальные инновации и устойчивость [48]. Изучение литературы по данному направлению показывает, что использование ДМ популярно в таких дисциплинах, как бизнес, дизайн услуг, политика и конечно же в здравоохранении и образовании медицинских работников [60]. *Baruck J.* в своей работе показывает, что преподаватели медицинских ВУЗов используют ДМ как инструмент управления обучением, медицинские учебные программы разрабатываются с учётом творческих и критических мыслей [9]. ДМ хорошо подходит для удовлетворения этих потребностей, так как концепции данного способа мышления способствуют решению плохо поставленных, сложных и необычных задач. *Farrell & Hooker* подчеркивают важность дизайна и науки для решения подобных проблем, утверждая, что «... метод проектирования, как и метод научных исследований, является продуктом общего основного когнитивного процесса и управления прагматическими усложняющими условиями» [35]. Эти очевидные преимущества, наряду с акцентом на науке и дизайне, могут объяснить растущее число программ медицинского образования, включающих область мышления о дизайне в свое обучение [54].

Гарвардская медицинская школа в 2017 году описала метод проектирования, ориентированный на студента, для информирования педагогических изменений [5], при этом *Бадван и его коллеги* высказались за использование дизайнерского мышления для разработки и внедрения технологий преподавания и обучения в медицинском образовании [6]. ДМ может использоваться также для разработки учебных планов и программ, формирования организационных процессов и перепроектирования учебных программ. Рассматривая образование, как ориентированный на пользователя продукт и/или услугу, и инновационный подход к разработке учебной программы, можно найти новые решения различных проблем, стоящих перед образованием работников здравоохранения. Как отмечает *Саймон (1996)*, интеллектуальная деятельность, производящая материальные артефакты, принципиально не отличается от той, которая предписывает лекарства больному пациенту [69]. Очевидно, что существуют возможности для изучения взаимосвязанности дизайнерского мышления и образования медицинских работников, что подчеркивает необходимость и возможность дальнейших исследований, которые



объяснят потенциальную роль этого метода в обучении и практике здравоохранения [22; 63].

#### **Заключение**

Изучение эффективности образования является сложным, но мы должны быть в состоянии выполнять исследования более высокого качества, чем те, которые рассмотрены здесь, особенно при сравнении методов управления. Как показал наш обзор, необходимо лучше определять метод обучения и контролировать то, что на самом деле происходит в образовательной практике. Мы нашли несколько соответствующих исследований различного качества. В нашей работе рассматриваются несколько способов обеспечения эффективности программ оценки, включая использование правильной комбинации методов оценки и проведение тщательного отбора и обучения экспертов. Кроме того, в обзоре отмечается, что для реализации своего потенциала в качестве движущей силы в развитии стажеров, качественном уходе и безопасности пациентов требуется эффективное управление информацией и документирование, а также постоянное рассмотрение путей улучшения системы оценки. Возможно, что в нашем обзоре пропущены некоторые соответствующие статьи, мы использовали разнообразные базы данных по профессиям в сфере образования и здравоохранения для минимизации этого риска. Несмотря на некоторые ограничения, обзор дает представление об использовании различных методов управления на сегодняшний день для образования медицинских работников. Это исследование выявило небольшую, но современную литературу, связанную с дизайнерским мышлением и образованием в области здравоохранения. Мы надеемся, что этот обзор будет способствовать продвижению дизайнерского мышления с целью выявления перспективных решений для развития навыков решения проблем у начинающих и практикующих медицинских работников, создания программ и учебных программ, отвечающих нашим образовательным потребностям, и улучшения ухода за пациентами в условиях все более сложной системы здравоохранения.

#### Вклад авторов:

*Сенбеков М.Т.* - главный автор, набор публикаций для обзора, обработка материала, анализ результатов.

*Токмурзиева Г.Ж.* - д.м.н., профессор, руководитель Алматинского филиала Национального центра общественного здравоохранения, научное руководство.

**Финансирование** сторонними организациями не осуществлялось.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Сведения о публикации:** материалы данной статьи публикуются впервые и не рассматривались другими изданиями для публикации.

**Конфликта интересов нет.**

#### **Литература:**

1. Ахмадуллина Г.Х. Управление эффективностью обучения медицинских работников в современных условиях // Современные проблемы науки и образования. 2018. №1. С. 40-43.
2. Митрофанова К.А. Компетентностный подход в медицинском образовании: опыт зарубежных

исследователей // Профессиональное образование в России и за рубежом. 2015. №. 3 (19). С. 167-171.

3. *Albanese M.A. et al.* Problem-based learning: A review of literature on its outcomes and implementation issues // Academic medicine-Philadelphia. 1993. Т.68. С.52-81.

4. *Albanese M.A., Mejicano G., Mullan P., Kokotailo P., Gruppen L.* Defining characteristics of educational competencies // Medical Education. 2008. 42(3). P. 248-55.

5. *Anderson J., Calahan C.F., Gooding H.* Applying design thinking to curriculum reform // Academic Medicine. 2017. Т. 92. №. 4. С. 427.

6. *Badwan B. et al.* The importance of design thinking in medical education // Medical teacher. 2018. Т. 40. №.4. С. 425-426.

7. *Balslev T. et al.* Visual expertise in paediatric neurology // European journal of paediatric neurology. 2012. Т. 16. №. 2. С. 161-166.

8. *Barrows H.S.* A taxonomy of problem-based learning methods // Medical education. 1986. Т. 20. №. 6. С. 481-486.

9. *Baruck J.* Doctors as makers // Acad Med. 2017; 92: 40-4.

10. *Bennett N.L. et al.* Continuing medical education: a new vision of the professional development of physicians // Academic Medicine. 2000. Т.75. №.12. С. 1167-1172.

11. *Berkson L.* Problem-based learning: have the expectations been met? // Academic medicine. 1993. С. 579-588.

12. *Berwick D.M., Finkelstein J.A.* Preparing medical students for the continual improvement of health and health care: Abraham Flexner and the new "public interest" // Acad Med. 2010. 85: 556-65.

13. *Bhatti N.I., Cummings C.W.* Competency in surgical residency training: defining and raising the bar // Academic Medicine. 2007. № 82(6). P. 569-7.

14. *Bordage G., Harris I.* Making a difference in curriculum reform and decision-making processes // Medical Education. 2011. № 45(1). P. 87-94.

15. *Bouhnik D., Marcus T.* Interaction in distance-learning courses // Journal of the American Society for Information Science and Technology. 2006. Т. 57. №.3. С. 299-305.

16. *Brown T. et al.* Design thinking // Harvard business review. 2008. Т. 86. №. 6. С. 84.

17. *Calhoun J.G., Davidson P.L., Siniotis M.E., Vincent E.T., Griffith J.R.* Toward an understanding of competency identification and assessment in health care management // Quality Management in Health Care. 2002. № 11(1). P. 14-38.

18. *Cantoni V., Cellario M., Porta M.* Perspectives and challenges in e-learning: towards natural interaction paradigms // J Vis Lang Comput. 2004. Oct: 333-345.

19. *Carraccio C., Wolfsthal S. D., Englander R., Ferentz K., Martin C.* Shifting paradigms: from Flexner to competencies // Academic Medicine. 2002. № 77(5). P. 361-367.

20. *Carraccio C.L., Englander R.* From Flexner to competencies: Reflections on a decade and the journey ahead // Acad Med. 2013;88: 1067-1073.

21. *Carroll C., Booth A., Papaioannou D., Sutton A., Wong R.* UK health-care professionals' experience of on-

line learning techniques: a systematic review of qualitative data // *J Contin Educ Health Prof.* 2009, 29(4):235-241.

22. *Chmiedgen J., Spille L., Köppen E., Rhinow H., Meinel C.* Measuring the impact of design thinking. In: *Design thinking research: Springer International Publishing; 2016. p. 157–170.*

23. *Chodorow S.* Educators must take the electronic revolution seriously // *Academic medicine.* 1996. T.71. №.3. C. 221-226.

24. *Clark D.* Psychological myths in e-learning // *Medical teacher.* 2002. T. 24. №. 6. C. 598-604.

25. *Colliver J.A.* Effectiveness of problem-based learning curricula: research and theory // *Acad Med.* 2000. 75: 259–266.

26. *Cook D.A., Levinson A.J., Garside S., Dupras D.M., Erwin P.J., Montori V.M.* Instructional design variations in internet-based learning for health professions education: a systematic review and meta-analysis // *Acad Med.* 2010, May. 85(5). 909-922.

27. *Cook D.A.* Web-based learning: pros, cons and controversies. *Clin Med (Lond)* 2007;7(1):37-42.

28. *Cross N.* Designerly ways of knowing. Berlin: Springer; 2006, Brown T, Wyatt J. Design thinking for social innovation. *Stanford Soc Innov Rev.* 2010;8:31–5.

29. *David T.J., Dolmans D.H., Patel L., van der Vleuten C.P.* Problem based learning as an alternative to lecture-based continuing medical education // *J R Soc Med.* 1998. 91: 626–630.

30. *Davis D., O'Brien M.A., Freemantle N., Wolf F.M., Mazmanian P., Taylor-Vaisey A.* Impact of formal continuing medical education. Do conferences, workshops, rounds, and other traditional continuing education activities change physician behaviour or health care outcomes? // *JAMA.* 1999. 282: 867–874.

31. *Davis N., Davis D., Bloch R.* Continuing medical education: AMEE Education Guide No 35 // *Med Teach* 2008. 30(7): 652-666.

32. *Deichmann D.* Design thinking: making user happiness the metric for success // *RSM Discovery-Management Knowledge.* 2017. T. 29. №. 1. C. 18-19.

33. *Dolmans D., Schmidt H.G.* The advantages of problem-based curricula // *Postgrad Med J.* 1996. 72: 535–538.

34. *Facione N.C., Facione P.A.* The Health Sciences Reasoning Test. Millbrae, CA: Insight Assessment; 2006. 359 c.

35. *Farrell R., Hooker C.* Design, science and wicked problems // *Des Stud.* 2013. 34(6): 681–705.

36. *Fraser H.* Turning design thinking in design doing. In: Roger M, Roger M, Karen C, editors. *Rotman on design: the best on design thinking from Rotman magazine.* Toronto, ON: University of Toronto Press; 2013. p. 116–21.

37. *Gibbons A., Fairweather P.* Computer-based instruction. In: Tobias S, Fletcher J (eds). *Training & Retraining: A Handbook for Business, Industry, Government, and the Military.* New York: Macmillan Reference USA, 2000:410–42.

38. *Greenhalgh T.* Computer assisted learning in undergraduate medical education // *Br Med J.* 2001. Jan 6; 322(7277): 40-44.

39. *Grol R., Jones R.* Twenty years of implementation research // *Fam Pract.* 2000, 17: S32–S35

40. *Iby D.M., Cooke M., O'Brien B.C.* Calls for reform of medical education by the Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching: 1910 and 2010. *Acad Med.* 2010;85:220–7.

41. *Jolly B.* Shining light on competence // *Medical Education.* 2012. № 46(4). P. 346–8.

42. *Jornet A., Roth W.M.* Imagining design: transitive and intransitive dimensions // *Des Stud.* 2018;56:28–53.

43. *Kahlke R., White J.* Critical thinking in health sciences education: considering “three waves” // *Creative Education.* 2013; 4(12): 21–9.

44. *Kim S.H., Myers C.G., Allen L.* Health care providers can use design thinking to improve patient experiences // *Harvard Business Review.* 2017. T. 95. №.5. C. 222-229

45. *Ku B., Shah A., Rosen P.* Making design thinking a part of medical education // *NEJM Catalyst.* 2016. T. 2. №.3. 115-121

46. *Leung W.C.* Competency based medical training: review // *BMJ.* 2002;325:693–96

47. *Lockyer J. et al.* Core principles of assessment in competency-based medical education // *Medical teacher.* 2017. T. 39. №. 6. C. 609-616.

48. *Manzini E.* New design knowledge // *Design studies.* 2009. T. 30. №. 1. C. 4-12.

49. *Masic I.* E-learning as new method of medical education // *Acta Inform Med.* 2008; 16(2):102-117.

50. *McLaughlin J.E. et al.* A qualitative review of the design thinking framework in health professions education // *BMC medical education.* 2019. T. 19. №. 1. C. 98.

51. *Messick S.* *Validity.* In R. Linn (Ed.), *Educational measurement, (3rd ed.).* Washington DC: Oryx Press. 1989.

52. *Moberg T.F., Whitcomb M.E.* Educational technology to facilitate medical students' learning: background paper 2 of the medical school objectives project // *Acad Med.* 1999, 74: 1146–50.

53. *Nair B.R., Finucane P.M.* Reforming medical education to enhance the management of chronic disease // *Med J Aust.* 2003, 179: 257–59.

54. *Niccum B.A. et al.* Innovation and entrepreneurship programs in US medical education: a landscape review and thematic analysis // *Medical education online.* 2017. T. 22. №. 1. C. 1360722.

55. *Norcini J.J., McKinley D.W.* Assessment methods in medical education // *Teaching and teacher education.* – 2007. T. 23. №. 3. C. 239-250 .

56. *Norcini J.J.* Current perspectives in assessment: The assessment of performance at work // *Medical Education,* 2005. 39, 880–889.

57. *Norman G.R., Schmidt H.G.* Effectiveness of problem-based curricula: theory, practice and paper darts // *Med Educ.* 2000; 34: 721–728.22.

58. *Norman G.R., Schmidt H.G.* The psychological basis of problem-based learning: a review of evidence // *Acad Med.* 1993; 6. 7.

59. *Oz ah PO.* Undergraduate medical education: thoughts on future challenges // *BMC Med Educ.* 2002, 2: 8–10

60. *Ratzan S.C.* Commissioned paper integrating health literacy into primary and secondary prevention strategies // Washington, DC: Institute of Medicine Roundtable on Health Literacy. 2009. C. 77-101.

61. Rosenberg M.J., Foshay R. E-learning: Strategies for delivering knowledge in the digital age // *Performance Improvement*. 2002. T. 41. № 5. C. 50-51.
62. Roth M.T., Mumper R.J., Singleton S.F., Lee C.R., Rodgers P.T., Cox W.C., et al. A renaissance in pharmacy education at the University of North Carolina at Chapel Hill // *NC Med J*. 2014. 75(1):48–52.
63. Royalty A., Roth B. Developing design thinking metrics as a driver of creative innovation. In: *Design thinking research*: Springer International Publishing; 2016. p. 171–83.
64. Ruiz J.G., Mintzer M.J., Leipzig R.M. The impact of e-learning in medical education // *Academic medicine*. 2006. T. 81. № 3. C. 207-212.
65. Sancu L.A., Coffey C.M., Veit F.C., Carr-Gregg M., Patton G.C., Day N., et al. Evaluation of the effectiveness of an educational intervention for general practitioners in adolescent health care: randomised controlled trial // *BMJ*, 2000. 320: 224–230.
66. Schön D.A. *The reflective practitioner: how professionals think in action*. New York, NY: Basic Books; 1983. C. 615-621
67. Schuwirth L., Cantillon P. The need for outcome measures in medical education // *Academic medicine*. – 2005. P.211-213.
68. Shavelson R.J., Webb N.M. *Generalizability theory: A primer*. – Sage, 1991. T. 1. C.521-532
69. Simon H.A. *The sciences of the artificial*. – MIT press, 2019. C. 96-110
70. Sinclair P.M. et al. The effectiveness of Internet-based e-learning on clinician behaviour and patient outcomes: a systematic review // *International journal of nursing studies*. 2016. T. 57. C. 70-81.
71. Smits P.B., Verbeek J.A., De Buissonje C.D. Problem based learning in continuing medical education: a review of controlled evaluation studies // *Bmj*. 2002. T. 324. №. 7330. C. 153-156.
72. Storrar N., Hope D., Cameron H. Student perspective on outcomes and process—Recommendations for implementing competency-based medical education // *Medical teacher*. 2019. T. 41. №. 2. C. 161-166.
73. Triola M.M., Huwendiek S., Levinson A.J., Cook D.A. New directions in e-learning research in health professions education: report of two symposia // *Med Teach* 2012, 34(1):e15–e20.
74. van de Griff T. C., Kroeze R. Design thinking as a tool for interdisciplinary education in health care // *Academic Medicine*. 2016. T. 91. №. 9. C. 1234-1238.
75. van der Vleuten C.P., & Schuwirth L.W. Assessing professional competence: From methods to programmes // *Medical Education*, 2005. 39(3), 309–317.
76. Van Melle E. et al. A core components framework for evaluating implementation of competency-based medical education programs // *Academic Medicine*. 2019. T. 94. №. 7. C. 1002-1009.
77. Vernon D.T., Blake R.L. Does problem-based learning work? A meta-analysis of evaluative research // *Acad Med*. 1993;68:550–563
78. Wahabi H.A. et al. Medical Doctors' Offline Computer-Assisted Digital Education: Systematic Review by the Digital Health Education Collaboration // *Journal of medical Internet research*. 2019. T. 21. №. 3. C. e12998.
79. Ward J.P., Gordon J., Field M.J., Lehmann H.P. Communication and information technology in medical education // *Lancet*. 2001. 357:792–96.
80. Wentling T., Waight C., Gallaher J., La Fleur J., Wang C., Kanfer A. E-Learning: A Review of Literature 2000 (<http://learning.ncsa.uiuc.edu/papers/elearnlit.pdf>). Accessed 22 November 2005.
81. Wentling T.L. et al. E-learning: A review of literature // Urbana-Champaign: University of Illinois. 2000. T. 8. C. 113.
82. Whitcomb M. Competency-based graduate medical education? Of course! But how should competency be assessed? // *Academic Medicine*. 2002. №77(5). P. 359–60.
83. Wolf F.M., Shea J.A., Albanese M.A. Towards setting a research agenda for systematic reviews of evidence of the effects of medical education // *Teach Learn Med*. 2001. 13: 54–60.
84. Ziv Stephen D. Small, Paul Root Wolpe A. Patient safety and simulation-based medical education // *Medical teacher*. 2000. T. 22. №. 5. C. 489-495.

#### Reference:

- Ahmadullina G.H. Upravlenie effektivnost'yu obucheniya meditsinskikh rabotnikov v sovremennykh usloviyakh [Management of the effectiveness of training medical workers in modern conditions]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2018. №.1. pp. 40-43. [in Russian]
- Mitrofanova K.A. Kompetentnostnyi podkhod v meditsinskom obrazovanii: opyt zarubezhnykh issledovatelei [Competency-based approach in medical education: the experience of foreign researchers]. *Professional'noe obrazovanie v Rossii i za rubezhom* [Vocational education in Russia and abroad]. 2015. №. 3 (19). pp. 167-171.
- Albanese M.A. et al. Problem-based learning: A review of literature on its outcomes and implementation issues. *Academic medicine-Philadelphia*. 1993. T.68. C.52-81.
- Albanese M.A., Mejicano G., Mullan P., Kokotailo P., Gruppen L. Defining characteristics of educational competencies. *Medical Education*. 2008. 42(3). P. 248–55.
- Anderson J., Calahan C.F., Gooding H. Applying design thinking to curriculum reform. *Academic Medicine*. 2017. T. 92. №. 4. C. 427.
- Badwan B. et al. The importance of design thinking in medical education. *Medical teacher*. 2018. T. 40. №.4. C. 425-426.
- Balslev T. et al. Visual expertise in paediatric neurology. *European journal of paediatric neurology*. 2012. T. 16. №. 2. C. 161-166.
- Barrows H.S. A taxonomy of problem-based learning methods. *Medical education*. 1986. T. 20. №. 6. C. 481-486.
- Baruck J. Doctors as makers. *Acad Med*. 2017; 92: 40–4.
- Bennett N.L. et al. Continuing medical education: a new vision of the professional development of physicians. *Academic Medicine*. 2000. T.75. №.12. C. 1167-1172.
- Berkson L. Problem-based learning: have the expectations been met? *Academic medicine*. 1993. C. 579–588.
- Berwick D.M., Finkelstein J.A. Preparing medical students for the continual improvement of health and health care: Abraham Flexner and the new “public interest”. *Acad Med*. 2010. 85: 556–65.

13. Bhatti N.I., Cummings C.W. Competency in surgical residency training: defining and raising the bar. *Academic Medicine*. 2007. № 82(6). P. 569–7.
14. Bordage G., Harris I. Making a difference in curriculum reform and decision-making processes. *Medical Education*. 2011. № 45(1). P. 87–94.
15. Bouhnik D., Marcus T. Interaction in distance-learning courses. *Journal of the American Society for Information Science and Technology*. 2006. T. 57. №.3. C. 299-305.
16. Brown T. et al. Design thinking. *Harvard business review*. 2008. T. 86. №. 6. C. 84.
17. Calhoun J.G., Davidson P.L., Sinioris M.E., Vincent E.T., Griffith J.R. Toward an understanding of competency identification and assessment in health care management. *Quality Management in Health Care*. 2002. № 11(1). P. 14–38.
18. Cantoni V., Cellario M., Porta M. Perspectives and challenges in e-learning: towards natural interaction paradigms. *J Vis Lang Comput*. 2004. Oct: 333-345.
19. Carraccio C., Wolfsthal S. D., Englander R., Ferentz K., Martin C. Shifting paradigms: from Flexner to competencies. *Academic Medicine*. 2002. № 77(5). P. 361–367.
20. Carraccio C.L., Englander R. From Flexner to competencies: Reflections on a decade and the journey ahead. *Acad Med*. 2013; 88: 1067–1073.
21. Carroll C., Booth A., Papaioannou D., Sutton A., Wong R. UK health-care professionals' experience of on-line learning techniques: a systematic review of qualitative data. *J Contin Educ Health Prof*. 2009, 29(4):235-241.
22. Chmiedgen J., Spille L., Köppen E., Rhinow H., Meinel C. *Measuring the impact of design thinking*. In: *Design thinking research: Springer International Publishing*; 2016. p. 157–170.
23. Chodorow S. Educators must take the electronic revolution seriously. *Academic medicine*. 1996. T.71. №.3. C. 221-226.
24. Clark D. Psychological myths in e-learning. *Medical teacher*. 2002. T. 24. №. 6. C. 598-604.
25. Colliver J.A. Effectiveness of problem-based learning curricula: research and theory. *Acad Med*. 2000. 75: 259–266.
26. Cook D.A., Levinson A.J., Garside S., Dupras D.M., Erwin P.J., Montori V.M. Instructional design variations in internet-based learning for health professions education: a systematic review and meta-analysis. *Acad Med*. 2010, May. 85(5). 909-922.
27. Cook D.A. Web-based learning: pros, cons and controversies. *Clin Med (Lond)* 2007;7(1):37-42.
28. Cross N. *Designerly ways of knowing*. Berlin: Springer; 2006, Brown T, Wyatt J. Design thinking for social innovation. *Stanford Soc Innov Rev*. 2010;8:31–5.
29. David T.J., Dolmans D.H., Patel L., van der Vleuten C.P. Problem based learning as an alternative to lecture-based continuing medical education. *J R Soc Med*. 1998. 91: 626–630.
30. Davis D., O'Brien M.A., Freemantle N., Wolf F.M., Mazmanian P., Taylor-Vaisey A. Impact of formal continuing medical education. Do conferences, workshops, rounds, and other traditional continuing education activities change physician behaviour or health care outcomes? *JAMA*. 1999. 282: 867–874.
31. Davis N., Davis D., Bloch R. Continuing medical education: AMEE Education Guide No 35. *Med Teach* 2008. 30(7): 652-666.
32. Deichmann D. Design thinking: making user happiness the metric for success. *RSM Discovery-Management Knowledge*. 2017. T. 29. №. 1. C. 18-19.
33. Dolmans D., Schmidt H.G. The advantages of problem-based curricula. *Postgrad Med J*. 1996. 72: 535–538.
34. Facione N.C., Facione P.A. *The Health Sciences Reasoning Test*. Millbrae, CA: Insight Assessment; 2006. 359 c.
35. Farrell R., Hooker C. Design, science and wicked problems. *Des Stud*. 2013. 34(6): 681–705.
36. Fraser H. *Turning design thinking in design doing*. In: Roger M, Roger M, Karen C, editors. *Rotman on design: the best on design thinking from Rotman magazine*. Toronto, ON: University of Toronto Press; 2013. p. 116–21.
37. Gibbons A., Fairweather P. *Computer-based instruction*. In: Tobias S, Fletcher J (eds). *Training & Retraining: A Handbook for Business, Industry, Government, and the Military*. New York: Macmillan Reference USA, 2000:410–42.
38. Greenhalgh T. Computer assisted learning in undergraduate medical education. *Br Med J*, 2001. Jan 6; 322(7277): 40-44.
39. Grol R., Jones R. Twenty years of implementation research. *Fam Pract*. 2000, 17: S32–S35
40. Iby D.M., Cooke M., O'Brien B.C. Calls for reform of medical education by the Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching: 1910 and 2010. *Acad Med*. 2010;85:220–7.
41. Jolly B. Shining light on competence. *Medical Education*. 2012. № 46(4). P. 346–8.
42. Jornet A., Roth W.M. Imagining design: transitive and intransitive dimensions. *Des Stud*. 2018;56:28–53.
43. Kahlke R., White J. Critical thinking in health sciences education: considering “three waves”. *Creative Education*. 2013; 4(12): 21–9.
44. Kim S.H., Myers C.G., Allen L. Health care providers can use design thinking to improve patient experiences. *Harvard Business Review*. 2017. T. 95. №.5. C.222-229.
45. Ku B., Shah A., Rosen P. Making design thinking a part of medical education. *NEJM Catalyst*. 2016. T. 2. №.3. C.115-121.
46. Leung W.C. Competency based medical training: review. *BMJ*. 2002;325:693–96
47. Lockyer J. et al. Core principles of assessment in competency-based medical education. *Medical teacher*. 2017. T. 39. №. 6. C. 609-616.
48. Manzini E. New design knowledge. *Design studies*. 2009. T. 30. №. 1. C. 4-12.
49. Masic I. E-learning as new method of medical education. *Acta Inform Med*. 2008; 16(2):102-117.
50. McLaughlin J.E. et al. A qualitative review of the design thinking framework in health professions education. *BMC medical education*. 2019. T. 19. №. 1. C. 98.
51. Messick S. Validity. In R. Linn (Ed.), *Educational measurement*, (3rd ed.). Washington DC: Oryx Press. (1989).
52. Moberg T.F., Whitcomb M.E. Educational technology to facilitate medical students' learning:

background paper 2 of the medical school objectives project. *Acad Med*. 1999, 74: 1146–50.

53. Nair B.R., Finucane P.M. Reforming medical education to enhance the management of chronic disease. *Med J Aust*. 2003, 179: 257–59.

54. Niccum B.A. et al. Innovation and entrepreneurship programs in US medical education: a landscape review and thematic analysis. *Medical education online*. 2017. T. 22. №. 1. C. 1360722.

55. Norcini J.J., McKinley D.W. Assessment methods in medical education. *Teaching and teacher education*. – 2007. T. 23. №. 3. C. 239-250.

56. Norcini J.J. Current perspectives in assessment: The assessment of performance at work. *Medical Education*, 2005. 39, 880–889.

57. Norman G.R., Schmidt H.G. Effectiveness of problem-based curricula: theory, practice and paper darts. *Med Educ*. 2000; 34: 721–728.22.

58. Norman G.R., Schmidt H.G. The psychological basis of problem-based learning: a review of evidence. *Acad Med*. 1993; 6. 7.

59. Oz ah PO. Undergraduate medical education: thoughts on future challenges. *BMC Med Educ*. 2002, 2: 8–10

60. Ratzan S.C. *Commissioned paper integrating health literacy into primary and secondary prevention strategies*. Washington, DC: Institute of Medicine Roundtable on Health Literacy. 2009. C. 77-101.

61. Rosenberg M.J., Foshay R. E-learning: Strategies for delivering knowledge in the digital age. *Performance Improvement*. 2002. T. 41. №. 5. C. 50-51.

62. Roth M.T., Mumper R.J., Singleton S.F., Lee C.R., Rodgers P.T., Cox W.C., et al. A renaissance in pharmacy education at the University of North Carolina at Chapel Hill. *NC Med J*. 2014. 75(1):48–52.

63. Royalty A., Roth B. *Developing design thinking metrics as a driver of creative innovation*. In: Design thinking research: Springer International Publishing; 2016. p. 171–83.

64. Ruiz J.G., Mintzer M.J., Leipzig R.M. The impact of e-learning in medical education. *Academic medicine*. 2006. T. 81. №. 3. C. 207-212.

65. Sancu L.A., Coffey C.M., Veit F.C., Carr-Gregg M., Patton G.C., Day N., et al. Evaluation of the effectiveness of an educational intervention for general practitioners in adolescent health care: randomised controlled trial. *BMJ*, 2000. 320: 224–230.

66. Schön D.A. *The reflective practitioner: how professionals think in action*. New York, NY: Basic Books; 1983. C.615-621.

67. Schuwirth L., Cantillon P. The need for outcome measures in medical education. *Academic medicine*. 2005. C.211-213.

68. Shavelson R.J., Webb N.M. *Generalizability theory: A primer*. – Sage, 1991. T. 1. C.521-532

69. Simon H.A. *The sciences of the artificial*. – MIT press, 2019. C.96-110

70. Sinclair P.M. et al. The effectiveness of Internet-based e-learning on clinician behaviour and patient outcomes: a systematic review. *International journal of nursing studies*. 2016. T. 57. C. 70-81.

71. Smits P.B., Verbeek J.A., De Buissonje C.D. Problem based learning in continuing medical education: a review of controlled evaluation studies. *Bmj*. 2002. T. 324. №. 7330. C. 153-156.

72. Storrar N., Hope D., Cameron H. Student perspective on outcomes and process—Recommendations for implementing competency-based medical education. *Medical teacher*. 2019. T. 41. №. 2. C. 161-166.

73. Triola M.M., Huwendiek S., Levinson A.J., Cook D.A. New directions in e-learning research in health professions education: report of two symposia. *Med Teach* 2012, 34(1):e15-e20.

74. van de Grift T. C., Kroeze R. Design thinking as a tool for interdisciplinary education in health care. *Academic Medicine*. 2016. T. 91. №. 9. C. 1234-1238.

75. van der Vleuten C.P., & Schuwirth L.W. Assessing professional competence: From methods to programmes. *Medical Education*, 2005. 39(3), 309–317.

76. Van Melle E. et al. A core components framework for evaluating implementation of competency-based medical education programs. *Academic Medicine*. 2019. T. 94. №. 7. C. 1002-1009.

77. Vernon D.T., Blake R.L. Does problem-based learning work? A meta-analysis of evaluative research. *Acad Med*. 1993;68:550–563

78. Wahabi H.A. et al. Medical Doctors' Offline Computer-Assisted Digital Education: Systematic Review by the Digital Health Education Collaboration. *Journal of medical internet research*. 2019. T. 21. №. 3. C. e12998.

79. Ward J.P., Gordon J., Field M.J., Lehmann H.P. Communication and information technology in medical education. *Lancet*. 2001. 357:792–96.

80. Wentling T., Waight C., Gallaher J., La Fleur J., Wang C., Kanfer A. *E-Learning: A Review of Literature 2000* (<http://learning.ncsa.uiuc.edu/papers/elearnlit.pdf>). Accessed 22 November 2005.

81. Wentling T.L. et al. *E-learning: A review of literature*. Urbana-Champaign: University of Illinois. 2000. T. 8. C. 113.

82. Whitcomb M. Competency-based graduate medical education? Of course! But how should competency be assessed? *Academic Medicine*. 2002. №77(5). P. 359–60.

83. Wolf F.M., Shea J.A., Albanese M.A. Towards setting a research agenda for systematic reviews of evidence of the effects of medical education. *Teach Learn Med*. 2001. 13: 54–60.

84. Ziv Stephen D. Small, Paul Root Wolpe A. Patient safety and simulation-based medical education. *Medical teacher*. 2000. T. 22. №. 5. C. 489-495.

#### Контактная информация:

**Сенбеков Максуд Таирович** – Исполнительный проректор Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 081100, г. Алматы Алмалинский район, ул. Толе Би 94.

**E-mail:** senbekov.m@kaznmu.kz.

**Телефон:** 8 701 621-21-09



Получена: 29 ноября 2019 / Принята: 15 января 2020 / Опубликовано online: 29 февраля 2020

DOI:10.34689/SH.2020.22.1.004

УДК 616-008-211-002+57.083.32

## ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ КАТИОННЫЙ БЕЛОК У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ РИНИТАМИ

**Марина Р. Измайлович<sup>1</sup>, Меруерт А. Газалиева<sup>1</sup>, Наталия Е. Глушкова<sup>2</sup>,  
Газиза Т. Абуова<sup>1</sup>, Баян К. Касымбекова<sup>1</sup>, Бибигуль С. Кошкарбаева<sup>1</sup>**

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

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

### Резюме

**Актуальность:** Аллергический ринит – распространенное заболевание верхних дыхательных путей, которое наносит большой ущерб качеству жизни пациентов и нередко остается не диагностированным, что предопределяет неправильное лечение и, как следствие, утяжеление состояния и развитие осложнений.

При заболеваниях верхних дыхательных путей увеличиваются содержание эозинофилов в крови. Эозинофилы содержат несколько основных белков, наиболее известным из которых является эозинофильный катионный белок. Эозинофильный катионный белок в последнее время часто определяется параллельно с эозинофилией крови при аллергических заболеваниях верхних дыхательных путей, а также используется для мониторинга этих заболеваний.

**Цель:** Проанализировать статьи, описывающие исследования уровня эозинофильного катионного белка и содержания эозинофилов в назальном секрете, слюне и сыворотке крови у больных аллергическим ринитом.

**Стратегия поиска:** поиск литературы был осуществлен в электронных базах PubMed, GoogleScholar и e-library по ключевым словам (эозинофильный катионный белок, эозинофилы, аллергический ринит). Глубина поиска составила 10 лет (с 2008 по 2018г). Релевантные работы, отражающие характеристики проблемы были приняты для описания в обзоре.

**Результаты:** Анализ статей показал важность исследования уровня эозинофильного катионного белка в назальном секрете, слюне и сыворотке крови у больных аллергическим ринитом. ЭКБ может активно использоваться в диагностике аллергических заболеваний, оценках лечебного эффекта в качестве биомаркера. Однако, не смотря на многочисленные исследования взаимосвязи повышения ЭКБ при аллергическом рините, на данный период времени остается мало изученным вопрос корреляции уровня ЭКБ с тяжестью заболевания.

**Вывод:** Таким образом, аллергические заболевания дыхательных путей, такие как аллергический ринит и астма, являются тесно связанными с эозинофилами, которые инфильтрируют местную ткань. ЭКБ может активно использоваться в диагностике аллергических заболеваний, оценках лечебного эффекта в качестве биомаркера. Однако, ни смотря на многочисленные исследования взаимосвязи повышения ЭКБ при аллергическом рините, на данный период времени остается мало изученным вопрос корреляции уровня ЭКБ с тяжестью заболевания.

**Ключевые слова:** эозинофильный катионный белок, эозинофилы, аллергический ринит.

### Abstract

## EOSINOPHILIC CATIONIC PROTEIN IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

**Marina R. Izmaylovich<sup>1</sup>, Meruert A. Gazaliev<sup>1</sup>, Natalia E. Glushkova<sup>2</sup>,  
Gaziza T. Abuova<sup>1</sup>, Bayan K. Kasymbekova<sup>1</sup>, Bibigul S. Koshkarbaeva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> NPJSC «Medical University of Karaganda», Karaganda, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NPJSC «Medical University of Semey», Semey, Republic of Kazakhstan.

**Relevance:** Allergic rhinitis is a common disease of the upper respiratory tract, which causes great damage to the quality of life of patients. Allergic rhinitis often remains undiagnosed, resulting in improper treatment. As a result, patients experience severity of the condition and development of complications.

In upper respiratory tract diseases, the content of eosinophils in the blood increases. Eosinophils contain several major proteins, the best known being eosinophilic cationic protein. Eosinophilic cationic protein (ECP) often defined with blood eosinophilia in allergic upper respiratory tract diseases. Furthermore, eosinophilic cationic protein is use for monitor allergic diseases.

**Objective:** To analyze articles describing studies of the level of eosinophilic cationic protein and the content of eosinophils in nasal secretions, saliva and blood serum in patients with allergic rhinitis.

**Research strategy.** Literature was searched in the electronic databases PubMed, GoogleScholar and e-library for keywords (eosinophilic cationic protein, eosinophils, allergic rhinitis). The search depth was 10 years (from 2008 to 2018). Relevant works reflecting the characteristics of the problem were taken for description in the review.

**Results:** An analysis of the articles showed the importance of studying the level of eosinophilic cationic protein in nasal secretions, saliva and blood serum in patients with allergic rhinitis. ECP can be actively used in the diagnosis of allergic diseases, evaluating the therapeutic effect as a biomarker. However, despite numerous studies of the relationship between increased ECP in allergic rhinitis, the question of correlating the level of ECP with the severity of the disease remains little studied.

**Conclusion:** Thus, allergic respiratory diseases, such as allergic rhinitis and asthma, are closely related to eosinophils, which infiltrate local tissue. ECP can be actively used in the diagnosis of allergic diseases, evaluating the therapeutic effect as a biomarker. However, despite numerous studies of the relationship between increased ECP in allergic rhinitis, the question of correlating the level of ECP with the severity of the disease remains little studied.

**Key words:** eosinophil cationic protein, eosinophils, allergic rhinitis.

Түйіндеме

## АЛЛЕРГИЯЛЫҚ РИНИТІ БАР ЕМДЕЛУШІЛЕРДЕ ЭОЗИНОФИЛЬДІ КАТИОНДЫ АҚУЫЗ

Марина Р. Измайлович<sup>1</sup>, Мерuert А. Газалиева<sup>1</sup>, Наталья Е. Глушкова<sup>2</sup>,  
Газиза Т. Абуова<sup>1</sup>, Баян К. Қасымбекова<sup>1</sup>, Бибігүл С. Қошқарбаева<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> «Семей қаласының медициналық университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі:** Аллергиялық ринит - жоғары тыныс алу жолдарының кең таралған ауруы, ол науқастардың өмір сүру сапасына үлкен зиян келтіреді және жиі анықталмаған болып қалады, бұл дұрыс емес емделгенін алдын-ала анықтайды және соның салдарынан жағдайдың ауырлауы және асқынулардың дамуына алып келеді.

Жоғарғы тыныс алу жолдарының аурулары кезінде қандағы эозинофилдер мөлшері артады. Эозинофилдер бірнеше негізгі ақуыздардан тұрады, олардың ең танымалы эозинофильді катион ақуызы болып табылады. Эозинофильді катиондық ақуыз соңғы уақытта жоғарғы тыныс алу жолдарының аллергиялық аурулары кезінде қанның эозинофилиясымен қатар анықталады, сондай-ақ осы аурулардың мониторингі үшін пайдаланылады.

**Мақсаты:** Аллергиялық риниті бар емделушілерде эозинофильді катиондық ақуыздың деңгейін және мұрын секрецияларындағы, сілекей мен қан сарысуындағы эозинофилдердің құрамын зерттеу туралы мақалаларды талдау.

**Іздену стратегиясы:** әдебиеттерді іздеу PubMed, GoogleScholar электрондық кітапханаларында және электронды кітапханада кілт сөздер (эозинофильді катиондық ақуыз, эозинофилдер, аллергиялық ринит) бойынша жүргізілді. Іздеу тереңдігі 10 жыл болды (2008 жылдан 2018 жылға дейін). Шолуда сипаттау үшін мәселенің сипаттамаларын көрсететін тиісті жұмыстар алынды.

**Нәтижелер:** Мақалаларды талдау аллергиялық риниті бар науқастардағы мұрын секрецияларындағы, сілекей мен қан сарысуындағы эозинофильді катиондық ақуыз деңгейін зерттеудің маңыздылығын көрсетті. ЕСВ-ны аллергиялық ауруларды диагностикада белсенді қолдануға болады, терапевтік әсерді биомаркер ретінде бағалайды. Алайда, аллергиялық ринит кезіндегі ЕС жоғарылауы арасындағы байланысты зерттеуге қарамастан, ЕСВ деңгейін аурудың ауырлығымен байланыстыру мәселесі аз зерттелген.

**Қорытынды:** Осылайша, аллергиялық ринит және астма сияқты тыныс аллергиялық аурулар жергілікті тіндерге енетін эозинофилдермен тығыз байланысты. ЕСВ-ны аллергиялық ауруларды диагностикада белсенді қолдануға болады, терапевтік әсерді биомаркер ретінде бағалайды. Алайда, аллергиялық ринит кезіндегі ЕС жоғарылауы арасындағы байланысты зерттеуге қарамастан, ЕСВ деңгейін аурудың ауырлығымен байланыстыру мәселесі аз зерттелген.

**Ключевые слова:** эозинофильді катиондық ақуыз, эозинофилдер, аллергиялық ринит.

### Библиографическая ссылка:

Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е., Абуова Г.Т., Касымбекова Б.К., Кошқарбаева Б.С. Эозинофильный катионный белок у пациентов с аллергическими ринитами // Наука и Здравоохранение. 2020. 1 (Т.22). С.39-47. doi:10.34689/SH.2020.22.1.004

Izmaylovich M.R., Gazalievа M.A., Glushkova N.E., Abuova G.T., Kasymbekova B.K., Koshkarbaeva B.S. Eosinophilic cationic protein in patients with allergic rhinitis // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 1, pp. 39-47. doi:10.34689/SH.2020.22.1.004

Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е., Абуова Г.Т., Қасымбекова Б.К., Қошқарбаева Б.С. Аллергиялық риниті бар емделушілерде эозинофильді катионды ақуыз // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 1 (Т.22). Б. 39-47. doi:10.34689/SH.2020.22.1.004

### Введение

Аллергический ринит – хроническое заболевание слизистой оболочки полости носа, обусловленное сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам, при котором воспалительный процесс верхних дыхательных путей сохраняется в течение многих лет [4]. Первые упоминания об АР относятся к 131-210 гг.н.э., когда для обозначения выделений из носа врач Гален использовал термин «катар».

В соответствии с ARIA 2008 года АР классифицируется на интермиттирующий и персистирующий аллергический ринит [17]. Данная классификация основана на продолжительности проявления симптомов АР. Среди прочих можно выделить заложенность носа, чихание, зуд в носу, ринорея, а также дополнительные проявления в виде першения в горле, слезотечения, головной боли, слабости и сухого кашля [3, 6].

Эпидемиологические исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о существенном увеличении распространенности АР во всем мире. В Казахстане наблюдается та же тенденция, особенно в городах с высоким уровнем антропогенного загрязнения атмосферы. Однако эпидемиологические данные по заболеваемости АР в Республике Казахстан достоверно являются заниженными. Это может свидетельствовать либо о гиподиагностике АР, либо о неполной статистической выборке исследования. Среди возможных причин называют позднюю постановку диагноза АР. В основном, диагноз АР ставится к 6-7 годам, хотя первые симптомы АР могут наблюдаться у 2-3-летних детей и даже у детей 1 года жизни. Поэтому, в настоящее время очень актуальна своевременная диагностика АР и выбор адекватной терапии [1].

С каждым годом заболеваемость АР растет во всем мире и влияет на качество жизни пациентов. По данным ретроспективного исследования, проведенного в США, распространенность аллергического ринита составляет 19,9%, по сообщениям пациентов, ринит у взрослых в настоящее время превышает 30% во всех возрастных группах, а диагностированный врачом аллергический ринит у взрослых превышает 14% [9, 20, 35].

Научные исследования показали, что АР является частью системного воспалительного процесса, ассоциированного с такими заболеваниями как астма, риносинусит и аллергический конъюнктивит [17]. Как нам известно, аллергический ринит и бронхиальная астма являются заболеваниями коморбидного характера. И так, 85% пациентов с бронхиальной астмой страдают сопутствующим АР, в то время как у 40% пациентов с АР наблюдается, либо развивается со временем бронхиальная астма [19]. Высокая заболеваемость бронхиальной астмой зафиксирована среди людей с персистирующим и тяжелым АР [17]. Качество жизни больных с аллергическим ринитом (особенно с персистирующим) может быть хуже, чем у больных с легкой и даже средней степенью бронхиальной астмы [2].

**Цель.** Проанализировать статьи, описывающие исследования уровня эозинофильного катионного белка и содержания эозинофилов в назальном секрете, слюне и сыворотке крови у больных аллергическим ринитом.

### Стратегия поиска.

Нами был проведен автоматизированный поиск релевантных источников по ключевым словам эозинофильный катионный белок, эозинофилы, аллергический ринит в научных базах PubMed, e-Library, а также ручной поиск в системе Google Scholar. Глубина поиска составила 10 лет (с 2008 по 2018 г).

Источники отбирались в соответствии с базовым контекстом исследования. Преимущество отдавалось публикациям в рецензируемых изданиях и при их отсутствии публикациям «серой литературы».

На первом этапе был отобран общий массив статей, из которого были отфильтрованы наиболее подходящие по ключевым словам и контексту.

На втором этапе производился анализ источника и выделение информационных блоков, в последствии использованных в написании обзора.

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

*Критериями исключения* стали статьи низкого методологического качества.

### Результаты исследования.

В механизме развития АР можно выделить раннюю и позднюю фазы аллергической реакции. В данном процессе принимают участие различные клетки иммунной системы и цитокины. Ранняя фаза начинается с процесса сенсibilизации после попадания аллергена в организм. Дендритные клетки, расположенные в слизистой оболочке, захватывают аллерген и выполняют роль антиген-презентирующих клеток. Далее дендритные клетки передают аллерген Т-лимфоцитам и начинается процесс стимуляции выработки Т-хелперов 2 типа, которые секретируют интерлейкины 4, 5, и 13 [17, 38].

Интерлейкины влияют на выработку иммуноглобулинов класса Е, которые связываются с высоко-аффинными рецепторами базофилов и тучных клеток, в результате чего выделяются медиаторы воспаления, такие как гистамин, триптаза и химаза [3].

Таким образом, наступает фаза развития раннего аллергического ответа, характеризующаяся чиханием, ринореей и зудом.

Основная функция ИЛ 4 состоит в переключении синтеза IgG1 на синтез IgG4 и IgE. Совместно с другими цитокинами способствует пролиферации тканевых базофилов. Усиливает пролиферацию В-клеток, повышает экспрессию рецептора к Fc-фрагменту IgE на базофилах обоих типов, усиливает экспрессию молекул ГКГ класса II на В-клетках и макрофагах [40]. ИЛ-5 индуцирует дифференцировку, активацию и хемотаксис эозинофилов, повышает их жизнеспособность. Усиливает пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, индуцированную ИЛ-5. Повышает продукцию Ig E и экспрессию рецептора к нему на эозинофилах [16]. ИЛ-13 повышает синтез ИЛ-4 и таким образом усиливает все эффекты, связанные с ИЛ-4:

увеличивает количество В-лимфоцитов, усиливает синтез IgE и IgG4, повышает экспрессию CD23 и молекул ГКГ класса II на мембране В-лимфоцитов. Снижает функцию моноцитов-макрофагов, в том числе, подавляет продукцию ими провоспалительных цитокинов [2, 16].

Дальнейшее вовлечение в воспалительный процесс клеток иммунной системы, таких как эозинофилы, базофилы, макрофаги и нейтрофилы, приводит к высвобождению вазоактивных медиаторов, обуславливая фазу поздней аллергической реакции. Развитие позднего аллергического ответа может проявиться спустя 4-12 часов после контакта с аллергеном и сохраняется до 24 часов без дополнительного контакта с ним [19, 36].

Важно также отличать АР от ринитов, входящих в группу неаллергических ринитов, таких как вазомоторный, инфекционный, медикаментозный и гормональный ринит [9]. Огромную роль в диагностики аллергических ринитов играет сбор анамнеза, где необходимо обращать внимание на давность заболевания, сезонность, суточную цикличность, связь со специфическими и неспецифическими провоцирующими факторами, профессиональными вредностями и эффектом от медикаментов [6].

В клинике интермиттирующего АР характерно внезапное начало и достаточно выраженный отек слизистой оболочки носа и носоглотки. Продромальными явлениями могут быть зуд, чихание, заложенность носа. Аллергены проникают в носоглотку, вызывают зуд неба, отек слизистой оболочки, чихание, выделение слизи. Для аллергического ринита типичны значительные слизистые или водянистые выделения, затруднение дыхания, вызванное отеком слизистой оболочки. Клинические проявления могут быть маловыраженными и ограничиваться, главным образом, чиханием по утрам после сна. Может быть зуд век и слезотечение. Конъюнктивит более типичен для поллинозов. Наблюдается повышенная чувствительность слизистой оболочки к охлаждению, пыли, резким запахам. Персистирующий АР – постепенное начало с тех же симптомов. У больных с персистирующим АР степень контакта с аллергенами меняется в течение года и в отдельные периоды она может быть низкой. Однако даже при отсутствии симптомов у этих пациентов сохраняется воспаление слизистой оболочки носа [7].

#### **Эозинофильный катионный белок. Характеристика, свойства, биологические эффекты.**

В настоящее время большое внимание уделяется исследованию роли эозинофильного катионного белка в развитии различных заболеваний. Многими исследованиями доказано, что достоверным маркером аллергического воспаления считается повышение эозинофилов. Эозинофилию можно определять в сыворотке крови, мокроте или назальном секрете в зависимости от характера заболевания [8].

Зрелые эозинофилы – это крупные клетки диаметром 18–20 мкм с сегментированным ядром. Они содержат крупные гранулы, называемые специфическими, или вторичными, а также еще три типа гранул – первичные, мелкие гранулы и липидные

тельца [8]. Основными компонентами крупных (специфических) эозинофильных гранул являются главный щелочной белок, эозинофильный катионный белок, эозинофильная пероксидаза и нейротоксин, происходящий из эозинофилов [11].

ЭКБ является объективным маркером активации эозинофилов. Он составляет 70% от всех белков, продуцируемых эозинофилами [5]. Синтез ЭКБ в основном осуществляется тканевыми эозинофилами и запускается уже на стадии образования промиелоцитов. Активация данного процесса осуществляется двумя путями. Антиген-зависимая активация протекает с участием иммуноглобулинов G и A, а антиген-независимая – при участии C3 и C5 компонентов комплемента. Также известно, что нейтрофилы имеют способность к захвату ЭКБ из окружающего пространства, при этом сами его не синтезируют. Напротив, моноциты могут синтезировать ЭКБ, но их способность к синтезу теряется в процессе макрофагальной дифференцировки [3341].

ЭКБ обладает рядом биологических эффектов, включая антибактериальную, антипаразитарную, нейротоксичную и противовирусную активность. Цитотоксичность в отношении гельминтов обусловлена их способностью встраиваться в мембрану клеток гельминтов и нарушать их целостность. Важная роль цитотоксичности состоит в защите организма от многоклеточных паразитов путем внеклеточного цитолиза. Противовирусная защита и нейротоксическая активность определяются активностью фермента, расщепляющего рибонуклеиновую кислоту [8]. ЭКБ может оказывать токсическое действие на собственные ткани организма. Были проведены исследования нейротоксического эффекта ЭКБ на мозг. Полученные данные показали связь опосредованного действия ЭКБ через сосуды головного мозга, но не его прямое нейротоксическое воздействие на мозг. Механизм влияния ЭКБ на сосуды заключался в нарушении гомеостаза ионов кальция в вегетативных нейронах и астроцитах, что привело к неконтролируемому выбросу норадреналина. Также обнаружено нарушение гомеостаза ключевых ферментов в гладкомышечных клетках, в результате чего нарушается механизм их сокращения и расслабления. В итоге, повреждение сосудистой стенки вызвало дисфункцию эндотелия сосудов и выброс вазоактивных веществ [27].

Как показывали исследования *Петерсона*, проведенные еще в 1986 году, ЭКБ влиял на пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Это обнаружение доказывает, что ЭКБ мог бы влиять на иммунную систему путем подавления пролиферации незрелых лимфоцитов и снижения образования иммуноглобулина В-лимфоцитами [11]. Также биологические эффекты ЭКБ осуществляются с помощью дегрануляции тучных клеток, регуляции активности фибробластов, индукции секреции слизистой дыхательных путей и взаимодействия, как с системой коагуляции, так и с системой комплемента [2421]. Только противовирусную и нейротоксическую активность белка связывают с его рибонуклеазной активностью [31].

ЭКБ способствует развитию аллергических реакции через активацию тучных клеток и базофилов.

Привлечение эозинофилов в очаг аллергического воспаления осуществляется преимущественно провоспалительными хемокинами RANTES (CCL5), лейкотриенами, PAF и IL-5. Из молекул адгезии наиболее важны для миграции эозинофилов в ткани интегрин:  $\beta 7$ - ( $\alpha 4\beta 7$ ),  $\beta 1$ - (VLA-4 —  $\alpha 4\beta 1$ ) и все три  $\beta 2$ -интегрин, экспрессируемые на поверхности эозинофилов [8].

В аллергическом воспалительном процессе помимо эозинофилов, участвуют также и тучные клетки. При этом происходит их активное взаимодействие посредством взаимной стимуляции даже в отсутствие экзогенных стимуляторов. Выдвинута гипотеза о том, что передача сигналов между эозинофилами и тучными клетками связана с ЭКБ [26]. Тучные клетки продуцируют и секретируют IL-5, PAF и LTB<sub>4</sub>, которые, как известно, усиливают высвобождение ЭКБ из эозинофилов [11, 31].

Однако повышение ЭКБ не всегда указывает на наличие аллергического процесса. Особый интерес представляет исследование уровня ЭКБ при DRESS-синдроме (от англ. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), который представляет собой непереносимость какого-либо лекарственного препарата. Наиболее часто DRESS-синдром развивается после назначения антибиотиков, сульфаниламидов и противозопистических препаратов. Результаты исследования следует интерпретировать с учетом дополнительных лабораторных тестов [14].

ЭКБ присутствует в различных биологических жидкостях человека. Его можно определить в плазме и сыворотке крови, в серозной и синовиальной жидкости, слюне, назальном секрете, слезах, кишечном соке и даже в фекалиях [11]. Наиболее резонным и показательным является определение его содержания в сыворотке крови. Референсные значения уровня сывороточного эозинофильного катионного белка составляют менее 24 нг/мл. Количество ЭКБ в сыворотке крови здоровых людей подвергается суточным колебаниям. Анализ данных суточного уровня ЭКБ в сыворотке крови показал, что более высокие значения наблюдаются в ночное время и пик приходится на 6 часов утра. Таким образом, суточный разброс значений ЭКБ составляет 27% [30].

Количество ЭКБ в биологических жидкостях использовались в качестве клинического маркера для контроля бронхиальной астмы и других воспалительных заболеваний [11]. При этом по степени нарастания уровня ЭКБ можно контролировать тяжесть обострения бронхиальной астмы.

По данным некоторых исследований, ЭКБ повышается при аллергической и неаллергической астме, аллергическом дерматите, некоторых случаях эозинофильного эзофагита, при сепсисе [8, 30] и воздействии эндотоксина [10]. В результате пришли к заключению, что повышение сывороточного ЭКБ не может быть использовано в качестве достоверного диагностического признака. Однако определение уровня ЭКБ информативно для контроля развития болезни, например, в случае аллергического дерматита [31, 37] и иммунотерапии [12, 22].

### **Неинвазивные диагностические методы исследования ЭКБ при АР (в назальном секрете и слюне).**

За последнее время китайскими учеными было проведено множество исследований касательно механизмов развития АР и характера влияния ЭКБ на слизистую оболочку носовой полости при АР. Исследование назального секрета, проведенное в 2019 году, показало наличие повышенного уровня ЭКБ при АР, в сравнении с контрольной группой, куда включены случаи с нормальной слизистой оболочкой носа. Также в гистологических образцах выявлена эозинофильная и лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки носа при АР. К тому же была обнаружена положительная корреляция между уровнем ЭКБ и LC3 белка, что указывает на участие аутофагии в развитии АР [39].

Долгое время оставался открытым вопрос о развитии обонятельной дисфункции при АР. Недавним исследованием был установлен основной механизм развития нарушения, в основе которого лежит участие ЭКБ и триптазы. Однако корреляционной связи между данными показателями выявлено не было [18].

Анализ уровней ECP в назальном секрете является маркером дегрануляции эозинофилов и используется в качестве индикатора назальной эозинофилии. Было проведено исследование, доказывающее связь обострения аллергического ринита с изменением содержания NK-клеток.

В исследовании было использовано воздействие частиц дизельного топлива и живого ослабленного вируса гриппа на слизистую оболочку носовой полости у пациентов с АР. Образцы назального секрета анализировали на медиаторы, связанные с рекрутированием и активацией эозинофилов и NK-клеток, а также на провоспалительные цитокины и хемокины. Интересно, что повышенные уровни ЭКБ наблюдались в течение многих дней после воздействия провоцирующих факторов. Эти данные предполагают, что индуцированное подавление функции NK-клеток связано со снижением способности уничтожать эозинофилы, таким образом, продлевая персистенцию ЭКБ в назальном секрете [29].

В последнее время большую популярность набирают неинвазивные методы определения ЭКБ. В качестве диагностического материала активно используется как назальный секрет, так и слюна. Оценка достоверности данной методики была продемонстрирована в исследовании, где производилось определение ЭКБ в слюне и сыворотке крови у пациентов с АР. Уровни ЭКБ в слюне и в сыворотке крови показали уровни по значению близкие друг к другу.

Однако, не было обнаружено корреляционной связи между показателями основной и контрольной группами, а также между уровнем ЭКБ в слюне и сыворотке крови. Из этого можно сделать вывод, что определение ЭКБ в слюне не является достоверным диагностическим критерием АР [23].

Эозинофилия в слюне является важным диагностическим признаком воспаления дыхательных путей. Определение количества эозинофилов в слюне

во время сезона цветения по сравнению со значениями вне сезона цветения было значительным только в диагностике бронхиальной астмы, но не для АР. На фоне кортикостероидной терапии у пациентов с бронхиальной астмой наблюдается снижение уровня эозинофилов в слюне [28].

#### **Исследование ЭКБ в сыворотке крови при АР.**

Основным патогенетическим методом лечения аллергических ринитов является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), которая, чаще всего, проводится сублингвальным или подкожным методами. Исследование уровня сывороточного ЭКБ и его взаимосвязи с количеством иммуноглобулина G4 на фоне проведения аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с АР показало важные результаты. Анализ данных выявил значительное увеличение количества иммуноглобулина G4 в сыворотке крови после лечения, а количество ЭКБ в динамике постепенно снижалось. К тому же, отличие способа введения препарата, то есть, и сублингвальный, и подкожный способы аллерген-специфической иммунотерапии не показали существенных различий полученных результатов. Таким образом, содержание ЭКБ в сыворотке крови можно использовать в качестве индикатора для пациентов с аллергическим ринитом [25].

Аналогичное исследование, проведенное среди детей с АР, продемонстрировало улучшение качества жизни в результате проведения аллерген-специфической иммунотерапии. Терапевтическая эффективность соответствовала снижению уровня ЭКБ в сыворотке крови, что указывает на то, что ЭКБ может быть потенциальным индикатором в оценке эффективности проведенного лечения [15].

В исследовании, проведенном в Корее на пациентах с аллергическим ринитом, была выявлена положительная корреляция между количеством сывороточного ЭКБ и эозинофилов в группах исследования с установленной аллергией к пыльце растений, собачей шерсти и домашней пыли. Также, помимо увеличения уровня сывороточного ЭКБ и эозинофилов, в крови было обнаружено повышение иммуноглобулинов E при АР [21].

Было показано, что воздействие ингаляционных аллергенов повышает содержание эозинофилов в слюне и является прогностическим критерием лишь при бронхиальной астме [32]. Однако, в группе САР во время сезона цветения диагностическое значение имеет лишь повышение эозинофилов в крови [28].

#### **Обсуждение**

В литературном обзоре комплексно представлены результаты оценки диагностического значения эозинофильного катионного белка при аллергическом рините, а также описаны его характерные особенности при других заболеваниях. Знание особенностей специфического и неспецифического изменения уровня эозинофильного катионного белка необходимо для мониторинга состояния пациента и динамики заболевания. Преимуществом данного обзора является то, что он содержит лаконичное и детализированное

описание особенностей эозинофильного катионного белка, что позволит клиницистам изучить данный вопрос в доступной форме и без большой затраты времени.

Существенным ограничением данного литературного обзора является то, что поиск проведен только по доступным к бесплатному прочтению статьям, что создает значительное ограничение анализа литературы.

#### **Вывод**

Таким образом, аллергические заболевания дыхательных путей, такие как аллергический ринит и астма, являются тесно связанными с эозинофилами, которые инфильтрируют местную ткань. ЭКБ может активно использоваться в диагностике аллергических заболеваний, оценках лечебного эффекта в качестве биомаркера [13]. Однако, ни смотря на многочисленные исследования взаимосвязи повышения ЭКБ при аллергическом рините, на данный период времени остается мало изученным вопрос корреляции уровня ЭКБ с тяжестью заболевания.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли равный вклад в подготовку и написание статьи.

**Финансирование:** Данное исследование не получило никакого финансирования.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Сведения о публикации:** ни один фрагмент данной статьи не был опубликован в других журналах и не находится на рассмотрении другими издательствами.

#### **Литература:**

1. *Гущин И.С., Ильина Н.И., Полюнер С.А.* Аллергический ринит: Пособие для врачей. ГНЦ – Институт иммунологии, РААКИ. М. 2002. 68 с.
2. *Дранник Г.Н.* Клиническая иммунология и аллергология. Издательство: АстроПринт. 1999. 601 с.
3. *Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я.* Клиническая аллергология и иммунология с основами общей иммунологии. Издательство: ГЭОТАР-Медиа. Москва. 2011. 639 с.
4. *Мокроносова М.А., Кочетова Ю.И., Смольникова Е.В., Протасов П.Г.* Свободный гемоглобин, эозинофилы и эозинофильный катионный белок в назальном секрете у пациентов с аллергическим или инфекционным ринитом // Российский Аллергологический Журнал. 2007. № 3. С. 20-25.
5. *Мокроносова М.А., Тарасова Г.Д., Протасов П.Г., Смольникова Е.В., Сергеев А.В.* Эозинофильный катионный протеин как маркер аллергического воспаления слизистой оболочки носа // Медицинская Иммунология. 2007. № 4-5. С. 467-472.
6. *Нурлеисов Т.Т., Нурлеисов Т.Н., Акпеисова Р.Б., Абдушукурова Г.* Аллергический ринит. Протокол. Алматы. 2013. 9 с.
7. *Чотчаева А.А., Колотилина А.И., Корсунский И.А., Смирнова Г.И., Асманов А.И., Мунблит Д.Б.*



Аллергический ринит: подходы к диагностике и лечению // Русский медицинский журнал. 2018. №9. С. 22-28.

8. Ярилин А.А. Иммунология. Издательство: ГЭОТАР-МЕД. 2010. 752 с.

9. *Baptist A.P., Nyenhuus S. Rhinitis in the Elderly* // Immunology and Allergy Clinics of North America. 2016. N 36. P. 343–357.

10. *Burch J.B., Svendsen E., Siegel P.D.* Endotoxin exposure and inflammation markers among agricultural workers in Colorado and Nebraska // Journal of Toxicology and Environmental Health A. 2010. N 73. P.5–22.

11. *Bystrom J., Amin K., Bishop-Bailey D.* Analysing the eosinophil cationic protein—a clue to the function of the eosinophil granulocyte // Respiratory Research. 2011. N 12(1). P. 10.

12. *Bystrom J., Patel S. Y., Amin K., Bishop-Bailey D.* Dissecting the role of eosinophil cationic protein in upper airway disease // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2012. N 12. P. 18–23.

13. *Chen Y.B., Liu Y.H.* The application of eosinophil cationic protein on inflammatory disease of airway // Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2016. N 30(18). P. 1488-1491.

14. *De A., Rajagopalan M., Sarda A., Das S., Biswas P.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: An update and review of recent literature // Indian Journal of Dermatology. 2018. N 63. P. 30-40.

15. *Duan C.X., Tian Y., Zhang F., Tao Z.Z.* Efficacy of sublingual immunotherapy and subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis // Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2016. N 30(17). P. 1354-1358.

16. *Gour N., Wills-Karp M.* IL-4 and IL-13 Signaling in Allergic Airway Disease // Cytokine. 2015. N 75(1). P. 68–78.

17. *Greiner A.N., Hellings P.W., Rotiroti G., Scadding G.K.* Allergic rhinitis // Lancet. 2011. N 378. P. 2112–2122.

18. *Gu D.S., Li P.Z.* Tryptase and ECP are related to olfactory dysfunction in allergic rhinitis // Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2016. N 30(17). P. 1401-1403.

19. *Hasan A.K., Timothy D.R.* Allergic Rhinitis // Primary Care Clinics in Office Practice. 2016. N 43. P. 465–475.

20. *Hill D.A., Grundmeier R.W., Ram G., Spergel J.M.* The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study // BMC Pediatrics. 2016. N 16. P. 133.

21. *Hyun Jin Min, Young Ho Hong, Hoon Shik Yang, Kyung Soo Kim.* The correlation of serum eosinophil cationic protein level with eosinophil count, and total IgE level in Korean adult allergic rhinitis patients // Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. 2016. N 34. P. 290-294.

22. *Kim S.T., Han D.H., Moon I.J.* Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy on patients with allergic rhinitis to house-dust mites: 1-year follow-up results // American Journal of Rhinology & Allergy. 2010. N 24. P. 271–275.

23. *Kirgezen T., Server E.A., Turanoğlu F.S., Yiğit Ö., Uzun H., Durmuş S.* Salivary Eosinophil Cationic Protein in Allergic Rhinitis // Turkish Archives of Otorhinolaryngology. 2019. N 57(2). P. 91–94.

24. *Legrand F., Driss V.* Human eosinophils exert TNF- $\alpha$  and granzyme A-mediated tumoricidal activity toward colon carcinoma cells // The Journal of Immunology. 2010. N 185. P. 7443–7451.

25. *Luo J.L., Zhao X.M.* The significance and application of serum eosinophil cationic protein and IgG4 antibody in patients with allergic rhinitis treated by allergic specific immunotherapy // Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2016. N 30(13). P. 1047-1048.

26. *Minai-Fleminger Y., Levi-Schaffer F.* Mast cells and eosinophils: the two key effector cells in allergic inflammation // Inflammation. N 58. P. 631-638.

27. *Navarro S., Boix E., Cuchillo C.M., Nogués M.V.* Eosinophil-induced neurotoxicity: the role of eosinophil cationic protein/RNase 3 // Journal of Neuroimmunology. 2010. N 227(1-2). P. 60-70.

28. *Panzner P., Malkusová I., Vachová M.* Bronchial inflammation in seasonal allergic rhinitis with or without asthma in relation to natural exposure to pollen allergens // Allergologia et Immunopathologia. 2013. P. 539-545.

29. *Pawlak E. A., Noah T. L., Zhou H., Chehrazi C., Robinette C., Diaz-Sanchez D., Müller L., Jasper I.* Diesel exposure suppresses natural killer cell function and resolution of eosinophil inflammation: a randomized controlled trial of exposure in allergic rhinitis // Particle and Fibre Toxicology. 2016. N 13(1). P. 24.

30. *Peona V, De Amici M., Quaglini S.* Serum eosinophilic cationic protein: is there a role in respiratory disorders? // Journal of Asthma. 2010. N 47. P.131–134.

31. *Rabelo de Oliveira P.C., Oliveira de Lima P., Oliveira D.T.* Eosinophil Cationic Protein: Overview of Biological and Genetic Features // DNA and cell biology. 2012. N 31. P. 1442–1446.

32. *Semik-Orzech A., Barczyk A., Waderekiewicz R., Pierzchala W.* Eotaxin, but not IL-8, is increased in upper and lower airways of allergic rhinitis subjects after nasal allergen challenge // Allergy & Asthma Proceedings. 2011. N 3.P. 230-238.

33. *Topic R.Z., Dodig S.* Eosinophil cationic protein—current concepts and controversies // Biochemical Medicine. 2011. N 21. P. 111–121.

34. *Varricchi G., Bagnasco D., Borriello F., Heffler E., Canonica G.W.* Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2016. N 16(2). P. 186–200.

35. *Wallace D.V., Dykewicz M.S.* Comparing the evidence in allergic rhinitis guidelines // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2017. N 17. P.27-41.

36. *Weber R.W.* Allergic rhinitis // Primary Care. 2008. N 35(1). P.1–10.

37. *Wu K.G., Li T.H., Chen C.J.* Correlations of serum interleukin-16, total ige, eosinophil cationic protein and total eosinophil counts with disease activity in children with atopic dermatitis // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. 2011. N 24. P. 15–23.

38. *Yanagibashi T., Satoh M., Nagai Y., Koike M., Takatsu K.* Allergic diseases: From bench to clinic - Contribution of the discovery of interleukin-5 // Cytokine. 2017. N 98. P. 59-70.

39. *Yu J.Q., Luo Q., Xiong Y.P., Kang X., Luo L.P., Zhang J., Huang X.Y., Ye J.* Expression of LC3 and ECP in

allergic rhinitis and their significance // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019. N 33(4). P. 322-325. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.04.009.

40. Zhu J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production // *Cytokine*. 2015. N 75(1). P. 14–24.

41. Zrinski Topic R., Dodig S. Eosinophil cationic protein – current concepts and controversies // *Biochemia Medica*. 2011. N 21(2). P. 111–121.

#### References:

1. Gushchin I.S., Ilyina N.I., Polner S.A. *Allergicheskiy rinit: Posobie dlya vrachei* [Allergic rhinitis: A guide for doctors]. SSC - Institute of Immunology, RAAC. M. 2002. 68 p. [in Russian]

2. Drannik G.N. *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya* [Clinical immunology and allergology]. Publisher: AstroPrint. 1999. 601 p. [in Russian]

3. Koval'chuk L.V., Gankovskaya L.V., Meshkova R.Ya. *Klinicheskaya allergologiya i immunologiya s osnovami obshchei immunologii* [Clinical allergology and immunology with the basics of general immunology]. Publisher: GEOTAR-Media. Moscow. 2011. 639 p. [in Russian]

4. Mokronosova M.A., Kochetova Yu.I., Smol'nikova E.V., Protasov P.G. Svobodnyi gemoglobin, eozinofily i eozinofil'nyy kationnyi belok v nazal'nom sekrete u patsientov s allergicheskim ili infektsionnym rinitom [Free hemoglobin, eosinophils and an eosinophilic cationic protein in nasal secretion in patients with allergic or infectious rhinitis]. *Rossiiskii Allergologicheskii Zhurnal* [Russian Allergological Journal]. 2007. № 3. P. 20-25 [in Russian]

5. Mokronosova M.A., Tarasova G.D., Protasov P.G., Smol'nikova E.V., Sergeev A.V. Eozinofil'nyy kationnyi protein kak marker allergicheskogo vospaleniya slizistoi obolochki nosa [Eosinophilic cationic protein as a marker of allergic inflammation of the nasal mucosa]. *Meditsinskaya Immunologiya* [Medical Immunology]. 2007. № 4-5. P. 467-472. [in Russian]

6. Nurpeisov T.T., Nurpeisov T.N., Akpeisova R.B., Abdushukurova G. *Allergicheskiy rinit. Protokol* [Allergic rhinitis. Protocol]. Almaty. 2013. 9 p. [in Russian]

7. Chotchaeva A.A., Kolotilina A.I., Korsunskii I.A., Smirnova G.I., Asmanov A.I., Munblit D.B. Allergicheskiy rinit: podkhody k diagnostike i lecheniyu [Allergic rhinitis: approaches to diagnosis and treatment]. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2018. №9. P. 22-28. [in Russian]

8. Yarilin A.A. *Immunologiya* [Immunology]. Publisher: GEOTAR-MED. 2010. 752 p. [in Russian]

9. Baptist A.P., Nyenhuis S. Rhinitis in the Elderly. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2016. N 36. P. 343–357.

10. Burch J.B., Svendsen E., Siegel P.D. Endotoxin exposure and inflammation markers among agricultural workers in Colorado and Nebraska. *Journal of Toxicology and Environmental Health A*. 2010. N 73. P.5–22.

11. Bystrom J., Amin K., Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein—a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respiratory Research*. 2011. N 12(1). P. 10.

12. Bystrom J., Patel S. Y., Amin K., Bishop-Bailey D. Dissecting the role of eosinophil cationic protein in upper airway disease. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2012. N 12. P. 18–23.

13. Chen Y.B., Liu Y.H. The application of eosinophil cationic protein on inflammatory disease of airway. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2016. N 30(18). P. 1488-1491.

14. De A., Rajagopalan M., Sarda A., Das S., Biswas P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: An update and review of recent literature. *Indian Journal of Dermatology*. 2018. N 63. P. 30-40.

15. Duan C.X., Tian Y., Zhang F., Tao Z.Z. Efficacy of sublingual immunotherapy and subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2016. N 30(17). P. 1354-1358.

16. Gour N., Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 Signaling in Allergic Airway Disease. *Cytokine*. 2015. N 75(1). P. 68–78.

17. Greiner A.N., Hellings P.W., Rotiroti G., Scadding G.K. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011. N 378. P. 2112–2122.

18. Gu D.S., Li P.Z. Tryptase and ECP are related to olfactory dysfunction in allergic rhinitis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2016. N 30(17). P. 1401-1403.

19. Hasan A.K., Timothy D.R. Allergic Rhinitis. *Primary Care Clinics in Office Practice*. 2016. N 43. P. 465–475.

20. Hill D.A., Grundmeier R.W., Ram G., Spergel J.M. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatrics*. 2016. N 16. P. 133.

21. Hyun Jin Min, Young Ho Hong, Hoon Shik Yang, Kyung Soo Kim. The correlation of serum eosinophil cationic protein level with eosinophil count, and total IgE level in Korean adult allergic rhinitis patients. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2016. N 34. P. 290-294.

22. Kim S.T., Han D.H., Moon I.J. Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy on patients with allergic rhinitis to house-dust mites: 1-year follow-up results. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2010. N 24. P. 271–275.

23. Kirgezen T., Server E.A., Turanoğlu F.S., Yiğit Ö., Uzun H., Durmuş S. Salivary Eosinophil Cationic Protein in Allergic Rhinitis. *Turkish Archives of Otorhinolaryngology*. 2019. N 57(2). P. 91–94.

24. Legrand F., Driss V. Human eosinophils exert TNF- $\alpha$  and granzyme A-mediated tumoricidal activity toward colon carcinoma cells. *The Journal of Immunology*. 2010. N 185. P. 7443–7451.

25. Luo J.L., Zhao X.M. The significance and application of serum eosinophil cationic protein and IgG4 antibody in patients with allergic rhinitis treated by allergic specific immunotherapy. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2016. N 30(13). P. 1047-1048.

26. Minai-Fleminger Y., Levi-Schaffer F. Mast cells and eosinophils: the two key effector cells in allergic inflammation. *Inflammation*. N 58. P. 631-638.

27. Navarro S., Boix E., Cuchillo C.M., Nogués M.V. Eosinophil-induced neurotoxicity: the role of eosinophil cationic protein/RNase 3. *Journal of Neuroimmunology*. 2010. N 227(1-2). P. 60-70.

28. Panzner P., Malkusová I., Vachová M. Bronchial inflammation in seasonal allergic rhinitis with or without asthma in relation to natural exposure to pollen allergens. *Allergologia et Immunopathologia*. 2013. P. 539-545.
29. Pawlak E. A., Noah T. L., Zhou H., Chehraz C., Robinette C., Diaz-Sanchez D., Müller L., Jasper I. Diesel exposure suppresses natural killer cell function and resolution of eosinophil inflammation: a randomized controlled trial of exposure in allergic rhinitis. *Particle and Fibre Toxicology*. 2016. N 13(1). P. 24.
30. Peona V, De Amici M., Quaglini S. Serum eosinophilic cationic protein: is there a role in respiratory disorders? *Journal of Asthma*. 2010. N 47. P.131–134.
31. Rabelo de Oliveira P.C., Oliveira de Lima P., Oliveira D.T. Eosinophil Cationic Protein: Overview of Biological and Genetic Features. *DNA and cell biology*. 2012. N 31. P. 1442–1446.
32. Semik-Orzech A., Barczyk A., Wiaderkiewicz R., Pierzchala W. Eotaxin, but not IL-8, is increased in upper and lower airways of allergic rhinitis subjects after nasal allergen challenge. *Allergy & Asthma Proceedings*. 2011. N 3.P. 230-238.
33. Topic R.Z., Dodig S. Eosinophil cationic protein—current concepts and controversies. *Biochemical Medicine*. 2011. N 21. P. 111–121.
34. Varricchi G., Bagnasco D., Borriello F., Heffler E., Canonica G.W. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2016. N 16(2). P. 186–200.
35. Wallace D.V., Dykewicz M.S. Comparing the evidence in allergic rhinitis guidelines. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2017. N 17. P.27-41.
36. Weber R.W. Allergic rhinitis. *Primary Care*. 2008. N 35(1). P.1–10.
37. Wu K.G., Li T.H., Chen C.J. Correlations of serum interleukin-16, total ige, eosinophil cationic protein and total eosinophil counts with disease activity in children with atopic dermatitis. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2011. N 24. P. 15–23.
38. Yanagibashi T., Satoh M., Nagai Y., Koike M., Takatsu K. Allergic diseases: From bench to clinic - Contribution of the discovery of interleukin-5. *Cytokine*. 2017. N 98. P. 59-70.
39. Yu J.Q., Luo Q., Xiong Y.P., Kang X., Luo L.P., Zhang J., Huang X.Y., Ye J. Expression of LC3 and ECP in allergic rhinitis and their significance. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019. N 33(4). P. 322-325. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.04.009.
40. Zhu J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. *Cytokine*. 2015. N 75(1). P. 14–24.
41. Zrinski Topic R., Dodig S. Eosinophil cationic protein – current concepts and controversies. *Biochemia Medica*. 2011. N 21(2). P. 111–121.

**Контактная информация:**

**Измайлович Марина Рашидовна** – докторант по специальности «Медицина» НАО «Медицинский университет Караганда», г.Караганда, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, г. Караганда, 100024/ M00M4H, мкр. Степной-4, д.19, кв.63

**E-mail:** marisha\_i88@mail.ru

**Телефон:** 87089773886

Received: 21 October 2019 // Accepted: 17 December 2019 / Published online: 29 February 2020

DOI:10.34689/SH.2020.22.1.005

UDC 579.262, 579.61

## METAGENOMIC ANALYSIS OF GUT MICROBIAL COMMUNITIES IN KAZAKHSTAN INDIVIDUALS

**Almagul R. Kushugulova<sup>1,2\*</sup>, Samat S. Kozhakhmetov<sup>1,2</sup>, Raushan Zh. Karabaeva<sup>3</sup>, Roza A. Bakenova<sup>3</sup>, Nazar K. Seidalin<sup>3</sup>, Ayaulym F. Nurgozhina<sup>1,2</sup>, Shynggys D. Sergazy<sup>1,2</sup>, Madiyar A. Nurgaziyev<sup>1,2</sup>, Laura E. Chulenbayeva<sup>1,2</sup>, Zhanagul R. Khassembekova<sup>2</sup>, Zhanna O. Ospanova<sup>2</sup>, Altynai K. Tuyakova<sup>1,2</sup>, Yermek O. Aitenov<sup>1,2</sup>, Alexandr E. Gulyaev<sup>1,2</sup>, Bakytgul A. Yermekbayeva<sup>4</sup>, Togzhan O. Algazina<sup>5</sup>, Gulnar R. Batpenova<sup>5</sup>, Gulnaz A. Nuranova<sup>5</sup>, Abay K. Baigenzhin<sup>6</sup>, Temirlan S. Karibekov<sup>6</sup>, Maya S. Zhumabayeva<sup>6</sup>, Gulmira G. Dossatayeva<sup>6</sup>, Galiya M. Shaimardanova<sup>6</sup>, Larissa V. Kozina<sup>6</sup>, Talgat S. Nurgozhin<sup>7</sup>, Valery V. Benberin<sup>3</sup>, Zhaxybay Sh. Zhumadilov<sup>1,4</sup>**

### Institutes:

<sup>1</sup> National Laboratory Astana Nazarbayev University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Kazakhstan society of researchers of human microbiome", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> University Medical Center, Nazarbayev University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

<sup>5</sup> Nur-sultan (Astana) Medical University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

<sup>6</sup> National Scientific Medical Center", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

<sup>7</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction.** A human metagenome is 100 times larger than its own genome and determines many physiological processes in our body. The metagenome has specific characteristics for each population, which determines the markers of diseases, the course and ways of preventing and treating pathologies.

**Materials and methods.** The studies were carried out according to the procedures of IHMC (International Human Microbiome Consortium) standards.

**Results.** These studies of human metagenome are the first among the Central Asian population. Comparison of Kazakh samples of the gut microbiome with samples of other populations demonstrated the main differences and similarities and found that the microbiome depends on nutrition, climatic and geographical features, lifestyle, social factors and age.

We compared the distal gut microbiota of 149 Kazakhstan individuals aged 25 - 65 years. Our studies have shown that microbiomes are different depending on climatic and geographical features, lifestyle, social factors and age. mOTU analysis showed that a microbiome core of our population form by the genera *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Dorea*, *Collinsella*, *Oscillibacter*, *Ruminococcus*, *Subdoligranulum*, *Coprococcus*, *Escherichia*, *Eberichia*, *Eberichia Roseburia*, *Parabacteroides* and *Prevotella*. The microbiome core does not change throughout life, and their ratio determines the human enterotype, that determine the risks of developing microbiome-associated diseases, especially the metabolism of drug substances and dietary features to maintain health. The Kazakh samples mostly belong to Enterotype 3. As well as at the mOTU level we found significant (Spearman FDR <0.05) associations to many categories of nutrients, which were studied using FFQ questionnaire. Due to study, the functionality of bacterial genes using the KEGG database were defined the 44 KEGG pathways with significant differences depending on clinical and laboratory characteristics, as well as an anamnesis.

**Conclusion** The main characteristics of the gut metagenome of Kazakhstan individuals were determined.

**Keywords:** metagenome, enterotype, molecular operating taxonomic units (mOTU), biodiversity, disease risks.

Резюме

## МЕТАГЕНОМНЫЙ АНАЛИЗ КИШЕЧНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ СООБЩЕСТВ У КАЗАХСТАНЦЕВ

**Алмагуль Р. Кушугулова<sup>1,2\*</sup>, Самат С. Кожаметов<sup>2</sup>, Раушан Ж. Карабаева<sup>3</sup>, Роза А. Бакенова<sup>3</sup>, Назар К. Сейдалин<sup>3</sup>, Аяулым Ф. Нургожина<sup>1,2</sup>, Шынгыс Д. Сергазы<sup>1,2</sup>, Мадияр А. Нургазиев<sup>1,2</sup>, Лаура Е. Чуленбаева<sup>1,2</sup>, Жанагуль Р. Хасенбекова<sup>2</sup>, Жанна О. Оспанова<sup>2</sup>, Алтынай К. Туякова<sup>1,2</sup>, Ермек О. Айтенов<sup>1,2</sup>, Александр Е. Гуляев<sup>1,2</sup>, Бакытгуль А. Ермекбаева<sup>4</sup>, Тогжан О. Алгазина<sup>5</sup>, Гульнар Р. Батпенова<sup>5</sup>, Гульназ А. Нуранова<sup>5</sup>, Абай К. Байгенжин<sup>6</sup>, Темирлан С. Карибеков<sup>6</sup>, Майя С. Жумабаева<sup>6</sup>, Гульмира Г. Досатаева<sup>6</sup>, Галия М. Шаймарданова<sup>6</sup>, Лариса В. Козина<sup>6</sup>, Талгат С. Нургожин<sup>7</sup>, Валерий В. Бенберин<sup>3</sup>, Жаксыбай Ш. Жумадилов<sup>1,4</sup>**

Institutes:

<sup>1</sup> National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Казахстанское общество исследователей микробиома человека, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Больница Медицинского Центра Управления Делами Президента Республики Казахстан, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> University Medical Center, Назарбаев Университет, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>5</sup> Медицинский Университет Нур-Султан (Астана), г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>6</sup> Национальный научный медицинский центр, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

<sup>7</sup> Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан.

**Введение.** Метагеном человека в 100 раз превышает собственный геном и определяет многие физиологические процессы в нашем организме. Метагеном имеет специфические характеристики для каждой популяции, что определяет маркеры заболеваний, течение и пути профилактики и лечения патологий.

**Материалы и методы.** Исследования проведены согласно процедурам стандартам IHMC (International Human Microbiome Consortium). Настоящее исследование является первым в мире по изучению микробиома популяции Центральной Азии. Сопоставление казахских образцов кишечного микробиома с образцами других популяций, продемонстрировали основные отличия и сходства и установили что микробиом зависит от питания, климато-географических особенностей, образа жизни, социальных факторов, возраста. Мы сравнили микробиоту дистальной части кишечника 149 казахстанцев в возрасте от 25 до 65 лет.

**Результаты.** Наши исследования показали, что микробиомы различаются в зависимости от климатических и географических особенностей, образа жизни, социальных факторов, возраста. Анализ на уровне mOTU позволил определить микробиомное ядро, которое включает следующие роды *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Dorea*, *Collinsella*, *Oscillibacter*, *Ruminococcus*, *Subdoligranulum*, *Coprococcus*, *Escherichia*, *Eberichia*, *Eberichia Roseburia*, *Parabacteroides* и *Prevotella*. Микробиомное ядро не изменяется в течение жизни, и формирует энтеротип человека, который определяет риски развития заболеваний, метаболизм лекарственных веществ и особенности питания для поддержания здоровья. Казахстанские образцы в основном относятся к энтеротипу 3. Кроме того, на уровне mOTU мы обнаружили значимые (Spearman FDR <0,05) ассоциации со многими категориями питательных веществ, которые были изучены с помощью опросника FFQ. В связи с изучением функциональности бактериальных генов с использованием базы данных KEGG были определены 44 пути KEGG со значительными различиями, в зависимости от клинических и лабораторных характеристик, а также от анамнеза.

**Заключение.** Определены основные характеристики кишечного метагенома казахстанцев.

**Ключевые слова:** метагеном, энтеротип, молекулярные операционные таксономические единицы (mOTU), биоразнообразие, риски заболеваний.

Түйіндеме

## ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ЖЕКЕ АДАМДАРДЫҢ ІШЕК МИКРОБТЫҚ ҚАУЫМДАСТЫҒЫН МЕТАГЕНОМИКАЛЫҚ ТАЛДАУ

**Алмагуль Р. Кушугулова<sup>1,2\*</sup>, Самат С. Кожаметов<sup>2</sup>, Раушан Ж. Карабаева<sup>3</sup>,  
Роза А. Бакенова<sup>3</sup>, Назар К. Сейдалинов<sup>3</sup>, Аяулым Ф. Нургожина<sup>1,2</sup>,  
Шынгыс Д. Сергазы<sup>1,2</sup>, Мадияр А. Нургазиев<sup>1,2</sup>, Лаура Е. Чуленбаева<sup>1,2</sup>,  
Жанагуль Р. Хасенбекова<sup>2</sup>, Жанна О. Оспанова<sup>2</sup>, Алтынай К. Туякова<sup>1,2</sup>,  
Ермек О. Айтенов<sup>1,2</sup>, Александр Е. Гуляев<sup>1,2</sup>, Бакытгуль А. Ермекбаева<sup>4</sup>,  
Тогжан О. Алгазина<sup>5</sup>, Гульнар Р. Батпенова<sup>5</sup>, Гульназ А. Нуранова<sup>5</sup>,  
Абай К. Байгенжин<sup>6</sup>, Темирлан С. Карибеков<sup>6</sup>, Майя С. Жумабаева<sup>6</sup>,  
Гульмира Г. Досатаева<sup>6</sup>, Галия М. Шаймарданова<sup>6</sup>, Лариса В. Козина<sup>6</sup>,  
Талгат С. Нургожин<sup>7</sup>, Валерий В. Бенберин<sup>3</sup>, Жаксыбай Ш. Жумадилов<sup>1,4</sup>**

Institutes:

<sup>1</sup> National Laboratory Astana Назарбаев Университеті,

Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Адам микробиомасын зерттеушілердің қазақстандық қоғамы,

Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының Ауруханасы,

Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> University Medical Center, Назарбаев Университеті,

Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>5</sup> Нұр-Сұлтан (Астана) медицина университеті,

Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>6</sup> Ұлттық ғылыми медициналық орталық,

Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>7</sup> С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті,

Almaty қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе** Адамның метагеномы өзінің геномынан 100 есе үлкен және денеміздегі көптеген физиологиялық процестерді анықтайды. Метагеномның әр популяцияға тән сипаттамалары бар, олар аурулардың белгілерін, патологияны алдын-алу және емдеу жолдарын анықтайды.

**Материалдар мен әдістер.** Зерттеулер IHMC (Халықаралық адам микробиомасы консорциумы) стандарттарына сәйкес жүргізілді.

**Нәтижелер.** Бұл зерттеулер Орта Азияда популяция микробиомын зерттеу бойынша дүниежүзіндегі алғашқы зерттеу. Ішек микробиомының қазақстандық үлгілерін басқа популяциялармен салыстыру – негізгі айырмашылықтар мен ұқсастықтарды көрсетті және микробиомның тамақтануға, климаттық және географиялық ерекшеліктеріне, өмір салтына, әлеуметтік факторларға, жасына байланысты екендігі анықталды.

Біз 25 пен 65 жас аралығындағы 149 қазақстандықтың дистальды ішектің микробиоталарын салыстырдық. Біздің зерттеулеріміз микробиомалардың климаттық және географиялық ерекшеліктерге, өмір салтына, әлеуметтік факторларға, жасына байланысты ерекшеленетінін көрсетті. MOTU деңгейіндегі талдау микробиомның ядросын анықтауға мүмкіндік берді, оның құрамына келесі туыстар кіреді: *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Dorea*, *Collinsella*, *Oscillibacter*, *Ruminococcus*, *Subdoligranulum*, *Coprococcus*, *Escherichia*, *Eberichia*, *Eberichia Roseburia*, *Parabacteroides* және *Prevotella* Микробиомның ядросы өмір бойы өзгермейді және денсаулықты сақтау үшін аурулардың даму қаупін анықтайтын, дәрілердің метаболизмі мен тамақтану ерекшеліктерін анықтайтын адамның энтеротипін құрайды. Қазақстандық үлгілер негізінен энтеротип 3-ке енеді. Сонымен қатар, MOTU деңгейінде FFQ сауалнамасы арқылы зерттелген көптеген қоректік заттардың санаттары бар маңызды қауымдастықтар табылды (Spearman FDR <0.05). KEGG деректер базасын қолдана отырып, бактериалды гендердің функционалдығын зерттеуге сай клиникалық және зертханалық сипаттамаларына, сондай-ақ медициналық тарихына байланысты 44 KEGG жолы айтарлықтай айырмашылықтары бар екендігі анықталды.

**Қорытынды.** Қазақстандықтардың ішек метагеномының негізгі сипаттамалары анықталды.

**Негізгі сөздер:** метагеном, энтеротип, молекулалық жұмыс жасайтын таксономиялық бірліктер (MOTU), биоалуантүрлілік, ауру қаупі.



**Bibliographic citation:**

Кушугулова А.Р., Кожакметов С.С., Карабаева Р.Ж., Бакенова Р.А., Сейдалин Н.К., Нургожина А.Ф., Сергазы Ш.Д., Нургазиев М.А., Чуленбаева Л.Е., Хасенбекова Ж.Р., Оспанова Ж.О., Туякова А.К., Айтенов Е.О., Гуляев А.Е., Ермекбаева Б.А., Алгазина Т.О., Батпеннова Г.Р., Нуранова Г.А., Байгенжин А.К., Карибеков Т.С., Жумабаева М.С., Досатаева Г.Г., Шаймарданова Г.М., Козина Л.В., Нургожин Т.С., Бенберин В.В., Жумадилов Ж.Ш. Метагеномный анализ кишечных бактериальных сообществ у казахстанцев // Наука и Здравоохранение. 2020. 1 (Т.22). С.48-57. doi:10.34689/SH.2020.22.1.005

Kushugulova A.R., Kozhakhmetov S.S., Karabaeva R.Zh., Bakenova R.A., Seidalin N.K., Nurgozhina A.F., Sergazy Sh.D., Nurgaziyev M.A., Chulenbayeva L.E., Khassenbekova Zh.R., Ospanova Zh.O., Tuyakova A.K., Aitenov Ye.O., Gulyaev A.E., Yermekbayeva B.A., Algazina T.O., Batpenova G.R., Nuranova G.A., Baigenzhin A.K., Karibekov T.S., Zhumabayeva M.S., Dossatayeva G.G., Shaimardanova G.M., Kozina L.V., Nurgozhin T.S., Benberin V.V., Zhumadilov Zh.Sh. Metagenomic Analysis of Gut Microbial Communities in Kazakhstan Individuals // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 1, pp. 48-57. doi:10.34689/SH.2020.22.1.005

Кушугулова А.Р., Кожакметов С.С., Карабаева Р.Ж., Бакенова Р.А., Сейдалин Н.К., Нургожина А.Ф., Сергазы Ш.Д., Нургазиев М.А., Чуленбаева Л.Е., Хасенбекова Ж.Р., Оспанова Ж.О., Туякова А.К., Айтенов Е.О., Гуляев А.Е., Ермекбаева Б.А., Алгазина Т.О., Батпеннова Г.Р., Нуранова Г.А., Байгенжин А.К., Карибеков Т.С., Жумабаева М.С., Досатаева Г.Г., Шаймарданова Г.М., Козина Л.В., Нургожин Т.С., Бенберин В.В., Жумадилов Ж.Ш. Қазақстандағы жеке адамдардың ішек микробтық қауымдастығын метагеномикалық талдау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 1 (Т.22). Б. 48-57. doi:10.34689/SH.2020.22.1.005

**Introduction**

Microorganisms, make up approximately 50% of the Earth's biomass [4]. Moreover, human microbial communities exceed our human cells by 10 times and contain at least 100 times more genetic information than the human genome [18]. In addition, the human gut has been identified as one of the most densely populated niches with more bacterial cells than all our other microbial communities combined [8]. It comprises hundreds of microbial species, and contributes substantially to human metabolic processes, about 40 % of small molecules in human blood are of the gut microbiome origin [3]. The gut microbiome influences drug metabolism and defines the diet preferences.

The first comprehensive metagenomic study of the human intestine was carried out in 2005 [9]. Mucosal biopsy and fecal samples from three healthy adults were collected and 13,333 16S rRNA sequences were generated, resulting in the largest amount of sequencing data generated in a single study of any environment at that time. Of the 395 phylotypes identified, 48% were Bacteroidetes and 51% were Firmicutes, with the remaining microflora containing members of the Proteobacteria, Verrucomicrobia, Fusobacteria, Cyanobacteria, Spirochetes and VadinBE9V. Two years later, the Human Microbiome Project (HMP) was initiated by the NIH as a worldwide initiative to gain a greater understanding of the genetic information contained within the gut microflora and what effect, if any, this information might have on human health and disease [12]. In 2010, Nelson et al. published the results of an initial reference genome study of 178 genomes from the human gut microflora; this resulted in 30,867 polypeptides, of which 29,987 (~97%) were considered novel, providing a tantalizing glimpse into the potential treasure trove of novel genetic loci that exists within the gut microbiome [6]. In 2020, the IHMC announced the new Million Microbiome Initiative, which will feature all of Central Asia.

Human gut microbiome plays an important role in daily physiological processes in our body. All the impacts of gut microorganisms on human life can be grouped into the following items: digestion, metabolism of endogenous and exogenous compounds, immunological defence

mechanisms, and prevent the colonization of the gastrointestinal tract by pathogenetic microorganisms.

The intestine is a giant unique filter that recycles and processes everything that enters our bodies through the mouth. The holoorganism, the joint community of human and microbial cells thus resulting, often mutually benefits both types of cell. Microbial cells produce many of the necessary enzymes for digesting carbohydrates and proteins in the colon, whereas the human host cells cannot produce these enzymes. Digestion thus provides nutrients such as vitamin K, vitamin B12, thiamin and riboflavin. *Alcock J. et al (2014)* asserts that microbes in the gastrointestinal tract are under selective pressure to manipulate host eating [1]. Conversely, host diet influences microbial composition and diversity [10]. This factor plays a greater role than any other, including climatic and geographical characteristics, or host genetics. Therefore, the development of nutritional advice taking into account features and reactivities of the gut microbiome is a promising direction for personalized medicine. This will allow the body to maintain homeostasis, to prevent and even treat diseases through control of intestinal microbial composition and activity by what daily meals are taken.

The traditional diet of Kazakh people is very different from either European or East Asian cuisine. It involves a high intake of red meat (especially horse), following established traditions. Most Kazakh individuals also drink black and green tea, on average 6-10 cups a day, and further common is regular consumption of fermented milk products (kurt, koumiss, shubat, buttermilk, sour cream), and of large amounts butter-fried baked products. All these factors could potentially affect the intestinal microbiota and determine the features of the pathogenesis and course of several diseases, an understanding of the gut microbiome and its role in the etiopathogenesis of diseases and the possibility of its control are a promising tool.

We attempted to characterize the gut microbiomes of Kazakh individuals, to learn any features characteristic of these microbiomes, including the potential influence of diet. We here present the first metagenomic studies of gut microbiota from Kazakh individuals. We compare these microbiomes with other cohorts from around the world, and

likewise, evaluate how these microbiomes shift under variation of clinical and lifestyle parameters.

## Methods

### Sample collection

This is a non-interventional cohort study. 149 individuals of both sexes aged 25-75 years were recruited from Nur-Sultan, the administrative center of Kazakhstan from 2015 up to 2019 in autumn and winter season months, September - January.

The exclusion criteria were any evidence of taking antibiotics for 3 months or less prior to sampling. A stool sampling kit consisting of a sample collection tube, cotton swabs and sterile tissue papers was given to each subject together with a questionnaire about each individual's consumption behavior and a consent form.

The consent documents were signed by all participants before fecal collection. The study protocol and consent documents were approved by the Ethic Committee of Center for life sciences National Laboratory Astana Nazarbayev University with ethical approval number 311/2537.

Human faecal samples were collected and frozen immediately, all samples were maintained at 80°C until they were used for metagenomic studies.

### Sample processing and sequencing

Total DNA was extracted from all fecal samples using an adapted G'NOME kit (BIO 101) protocol as described in [21]. Samples were sequenced at the EMBL GeneCore facility using an Illumina HiSeq 2500. On average  $2.7 \pm 1.1$  Gbp of 100 bp paired-end shotgun sequencing reads was generated for each sample.

### Data processing and data analysis

Data processing and data analysis were done as described in [14]. Reads were processed using the MOCAT pipeline [BMJ open], community ecological indices, including taxonomic richness and evenness as well as Shannon diversity, were determined based on rarefaction analysis of the mOTU data. Computer analysis thus provides the taxonomic composition of samples with respect to metagenome-derived taxonomic units (mOTUs), to a reference database of known microbial genomes; taxonomic distance between samples (Bray-Curtis and log-transformed Euclidean distances between mOTU profiles); ecological diversity of samples; gene richness of samples; enterotypes of samples; functional profiles of samples with respect to KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) modules and pathways.

### Dietary data

The habitual dietary intakes of participants during the past 12 month were assessed using a food-frequency questionnaire (FFQ) consisting of 217 questions, of which 132 questions differentiating the summer-winter diet. The analysis of the FFQ was performed using the FETA software [16].

### Statistical analysis

For alpha-diversity analysis the abundance of the community (Chao1 and Ace indices) and the measure of biodiversity (Shannon index) was assessed. Non-parametric Mann-Whitney (MW) and Kruskal-Wallis (KW) tests were used when comparing two or more Shannon index comparison groups respectively. To test normal distribution within samples, Shapiro-Wilk normality test was used. The determination of the influence of individual parameters such as gender, vaccination status, and patient age on the relative

biodiversity and abundance of taxa was calculated using ANOSIM and PERMANOVA statistical tests upon Bray-Curtis, UniFrac, weighted and unweighted distances using the vegan package (v.2.5.3). The random dispersion affecting beta-diversity statistics was tested using betadisper. All graphs were generated using ggplot2 (v.3.0.0) [14].

## Results and Discussion

We compared the distal gut microbiota of 149 Kazakhstan individuals aged 25 - 65 years. Our studies have shown that microbiomes are different depending on climatic and geographical features, lifestyle, social factors, age. The present studies of the microbiome of Kazakhs as representatives of the Central Asian population are the first in the world.

As we see from Figure 1 (detailed describing were done in research on metagenome with metabolic syndrome) [14], a comparison of Kazakh samples of the intestinal microbiome with samples of other populations, USA HMP [7], Spain, Denmark (MetaHIT samples) [5], Sweden [13] and China [17] showed a clear difference.

A breakdown of these results at the level of bacterial taxonomic families is shown in Figure 1b. Along with significant differences, similar characteristics are observed with the intestinal microbiome of the Mongolian population, which is explained by traditionally developed dietary preferences, as well as with the intestinal microbiome of the peoples of Siberia, which in turn is explained by similar climatic and geographical characteristics, lifestyle and eating habits.

The data obtained, as well as the data of other researchers on European countries, countries of East Asia and the American continent, allow us to conclude that the characteristics of the microbiome of Kazakhstan are the same for all populations of Central Asia.

Microbial DNA sequencing analysis showed that at the phylum level, the most common are *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Archei* and *Verrucomicrobia*. Other bacterial phyla widely represented in the population included *Chlorobi*, *Chloroflexi*, *Cyanobacteria*, *Deinococcus-Thermus*, *Fusobacteria*, *Lentisphaerae*, *Spirochaetes*, *Synergistetes*, and *Tenericutes*. At the genus level, the dominance of *Blautia*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Prevotella*, and *Clostridium* are demonstrated. For all participants, the ratio of *Firmicutes* to *Bacteroidetes* (F/B) ranges from 0,2 to 21.

mOTU analysis (The Molecular Operational Taxonomic Unit) showed that in 90-100% of all analyzed samples microbial cells belonging to the genera *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Dorea*, *Collinsella*, *Oscillibacter*, *Ruminococcus*, *Subdoligranulum*, *Coprococcus*, *Escherichia*, *Eberichia*, *Eberichia Roseburia*, *Parabacteroides* and *Prevotella*. Most of these belong to the *Firmicutes* fil. This group of microorganisms form a microbiome core that does not change throughout life, and their ratio determines the human enterotype. Like typing by blood group, which is genetically determined and does not change throughout life, the enterotype is strictly individual, unchanged regardless of a change in geographical location, diseases, lifestyle, changes in eating habits, etc. Moreover, it is enterotypes that determine the risks of developing microbiome-associated diseases.

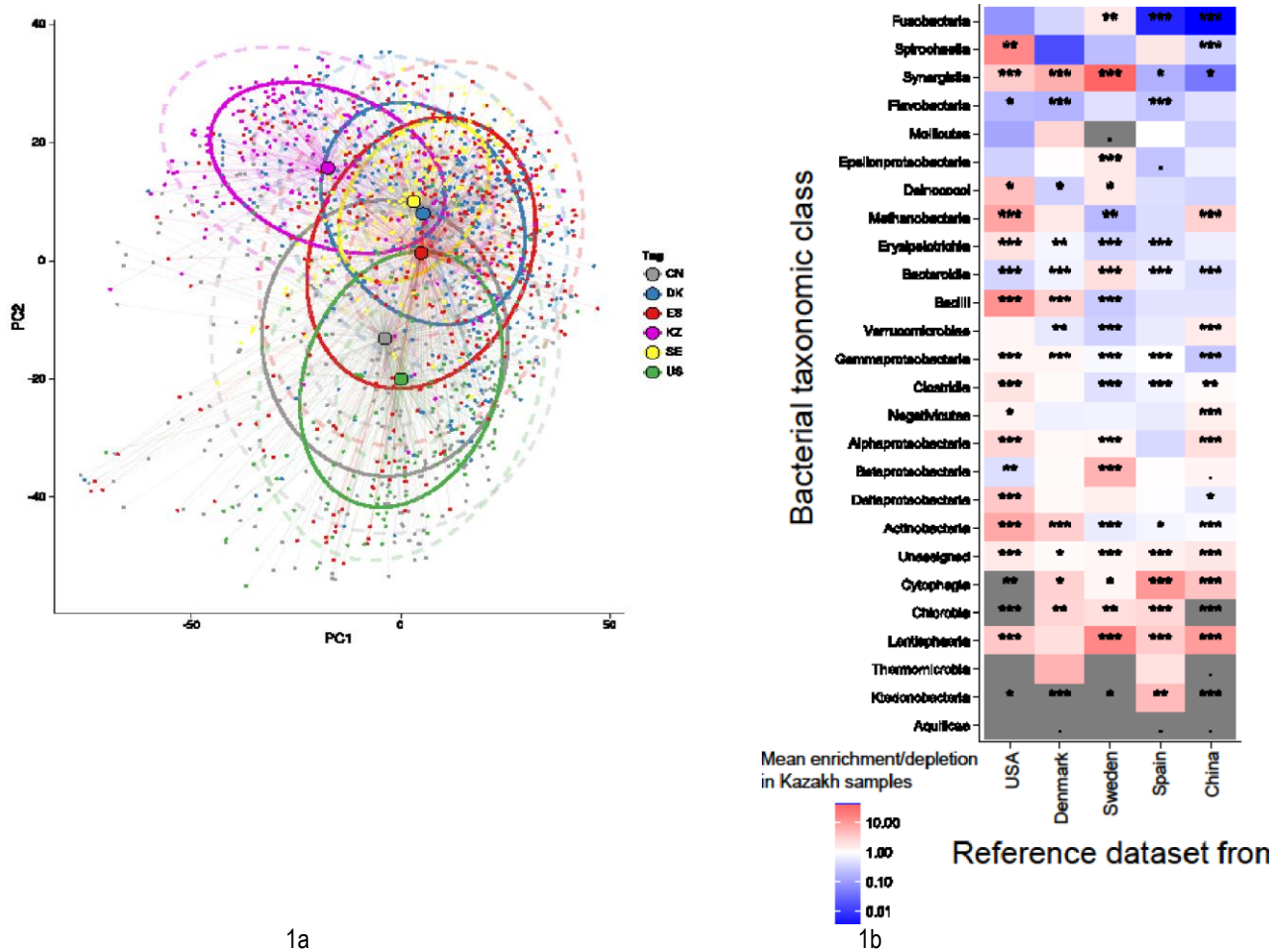


Figure 1 - Analysis of samples of the gut microbiome of the Kazakhstan population with data from international databases. 1a – Beta diversity different nationals group; 1b - Heatmap indicates the degree of change. Asterisks indicate statistical significance. FDR < 0,1; \*: FDR < 0,05; \*\*: FDR < 0,01; \*\*\*: FDR < 0,001.

Projecting the Kazakh samples into enterotype principal component space (showing also 110 MetaHIT samples for comparison) reveals Kazakh samples mostly belong to Enterotype 3. Metabolic syndrome case or control samples do not separate strongly in enterotype space. Eleven (6%) of the 172 samples were assigned to enterotype 1, 71% were assigned to enterotype 2 and the rest (23%) were assigned to enterotype 3 (Figure 2).

Table 1 shows the comparative data on the distribution of enterotypes among the studied population and the MetaHIT (METAgenomics of the Human Intestinal Tract) data, which presents data on the European population. The table shows that the distribution of enterotypes among the Kazakh and European populations is significantly different.

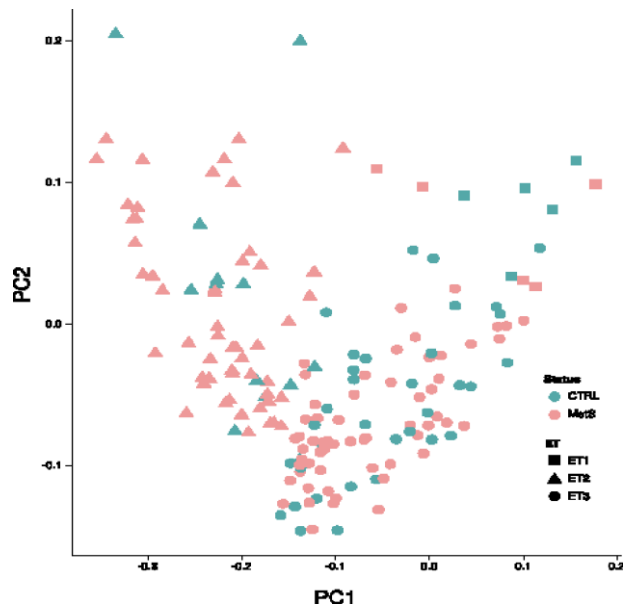


Figure 2. Enterotyping.

Table 1. Comparative analysis of the enterotypes distribution.

Enterotype	Kazakh (%)	MetaHIT (%)
Bacteroidetes-rich	6%	27%
Prevotella-rich	71%	26%
Firmicutes-rich	23%	48%

The compositional structure of the microbiome depends on a number of factors, the leading ones are genotype and nutrition.

An analysis of the Russian cohort (*Tyakht et al.*) showed that the enterotype I Bacteroidetes is rare in this population, and we thus observe the same trend in Kazakh samples. Despite the fact that the first enterotype combines mainly those who prefer red meat in their diet. Moreover, most Europeans belong to the first enterotype, while in our study this number is small. It is generally accepted that in the world red meat is consumed the most in Kazakhstan and Argentina. Why do not Kazakhs belong to the first enterotype? Processing technology matters and what exactly gets into the digestive system. Kazakh cuisine is characterized by careful processing of meat, while in the European cuisine only insignificant heat treatment.

For diet analysis, all study participants completed standard FFQ (Food Frequency Questionnaire) questionnaires. The questionnaire is data on the list of food products and dishes and the frequency of their use by the respondent. All data using a computer program was converted into a quantitative expression of the macro- and microelements consumed. Converting the dietary information available for these samples into a uniform format, the metagenome-derived gut taxonomic composition was tested for significant (Spearman test, BH FDR < 0.1) correlations with dietary features. While more in depth analysis of these results is needed to determine what drives each correlation and to what extent it may be of relevance to any application, already an initial survey reveals significant dependencies of the gut taxonomic composition on host diet, though whether this influence is direct or indirect is unclear. Analysis at the level of large taxonomic groups showed a relatively low level of association. At the same time, at the mOTU level, we found significant (Spearman FDR < 0.05) associations to one or more categories of nutrients (Fig. 3).

Figure 3 shows these correlations as a network view at the level of bacterial taxonomic families. In panel, a significant positive correlations are shown, with the clearest features being Prevotellaceae increasing in relative abundance in a mineral- and vegetable-rich diet, as well as several families, increased in relative abundance with higher consumption of various sugars, fats and alcohol. Panel b shows instead negative correlations, with a set of bacterial families anticorrelated with many of the Prevotella-associated nutrients and food groups. These patterns may reflect overarching bimodal distributions in the gut ecosystem such as Prevotella as an enterotype driver bacterium. Beyond these larger patterns, several smaller features are seen such as an anticorrelation between iodine intake and Fusobacteraceae abundance.

This reveals a broad pattern of dependencies wherein many microbial taxa share similar correlations or anticorrelations with dietary features. Given this structure, a clearer view of the network becomes possible in the form of a power graph, wherein nodes are grouped together as "power nodes" based on the similarities of their interactions with other nodes – a power network made from links between nutrient measures and microbial taxa hence will contain power nodes representing groups of taxa with similar nutrient dependencies and groups of nutrients with

similar effects on the microbiome. This graph is shown in Figure 3.

Most associations are negative, indicating that higher consumption of certain foods is associated with a decrease in the number of certain types of bacteria. The central node (A) includes information on the main nutritional components: proteins, fats, carbohydrates, a number of minerals, and the total energy value of consumed products. increased consumption of fats, sugars, increased total calorie content of foods is inversely proportional to the content of such groups as *Prevotellas*, *Bacteroidetes*, *Clostridiales*. The amount of consumption of fish dishes is negatively correlated with representatives of Clostridia. Consumption of vegetables and vegetable dishes is inversely proportional to cluster 1103: *Bacteroides intestinalis*. Another block (J), combining representatives of Firmicutes, *Methanobrevibacter smithii* and *Alistipes*, correlates on the one hand with the consumption of nuts and seeds, on the other hand with essential fatty acids. Total carbohydrate intake is negatively correlated with the (L) block of *Prevotella*, *Eubacterium*, and *Bacteroidetes*. Only two associations were directly proportional, namely between the consumption of alcohol-containing products (M) and cluster 973: *Bifidobacterium catenulatum*-*Bifidobacterium pseudocatenulatum* complex.

To study the functionality of bacterial genes, the KEGG database (Kyoto Encyclopedia of genes and genomes) was used. 44 KEGG pathways (Fig. 7) showed significant differences and allowed to be grouped according to clinical and laboratory characteristics, as well as an anamnesis. These data will allow in the future to develop non-invasive screening tests for early diagnosis. The most significant differences were determined for the CMP-Kdo biosynthesis (lipopolysaccharide biosynthesis) ( $P \leq 0.01$ ) and KdpD-KdpE (potassium transport) genes of the two-component regulation system ( $P \leq 0.03$ ), gluconeogenesis, oxaloacetate  $\Rightarrow$  fructose-6P ( $P \leq 0.04$ ), phosphate transport system ( $P \leq 0.053$ ), reduced sulfate assimilation ( $P \leq 0.05$ ).

The obtained data and knowledge of the metagenome of the Kazakhstan population allowed us to develop recommendations, diets and functional foods for manipulating the intestinal microbiota, increasing / decreasing certain populations of microorganisms in order to control some physiological processes, prevent the development of diseases and their treatment.

The fact of the absence of significant seasonal changes in the intestinal microbiome is also noteworthy. The city of Nur-Sultan is considered the second coldest capital in the world. In general, the Nur-Sultan climate is sharply continental and is characterized by sharp daily temperature fluctuations of 2-20 degrees throughout the year. Absolute maximum temperature: +41.6 ° C, Absolute minimum temperature: -51.6 ° C [23].

Perhaps the body of Astana residents is so adapted to such changes in temperature and atmospheric pressure that the approach to studying the response of the intestinal microbiome should be different. This is confirmed by the data on the study of the intestinal microbiome of the Mongol among residents of Ulan Bator, characterized by similar climatic conditions (Mongolians core gut microbiota and its correlation with seasonal dietary changes).

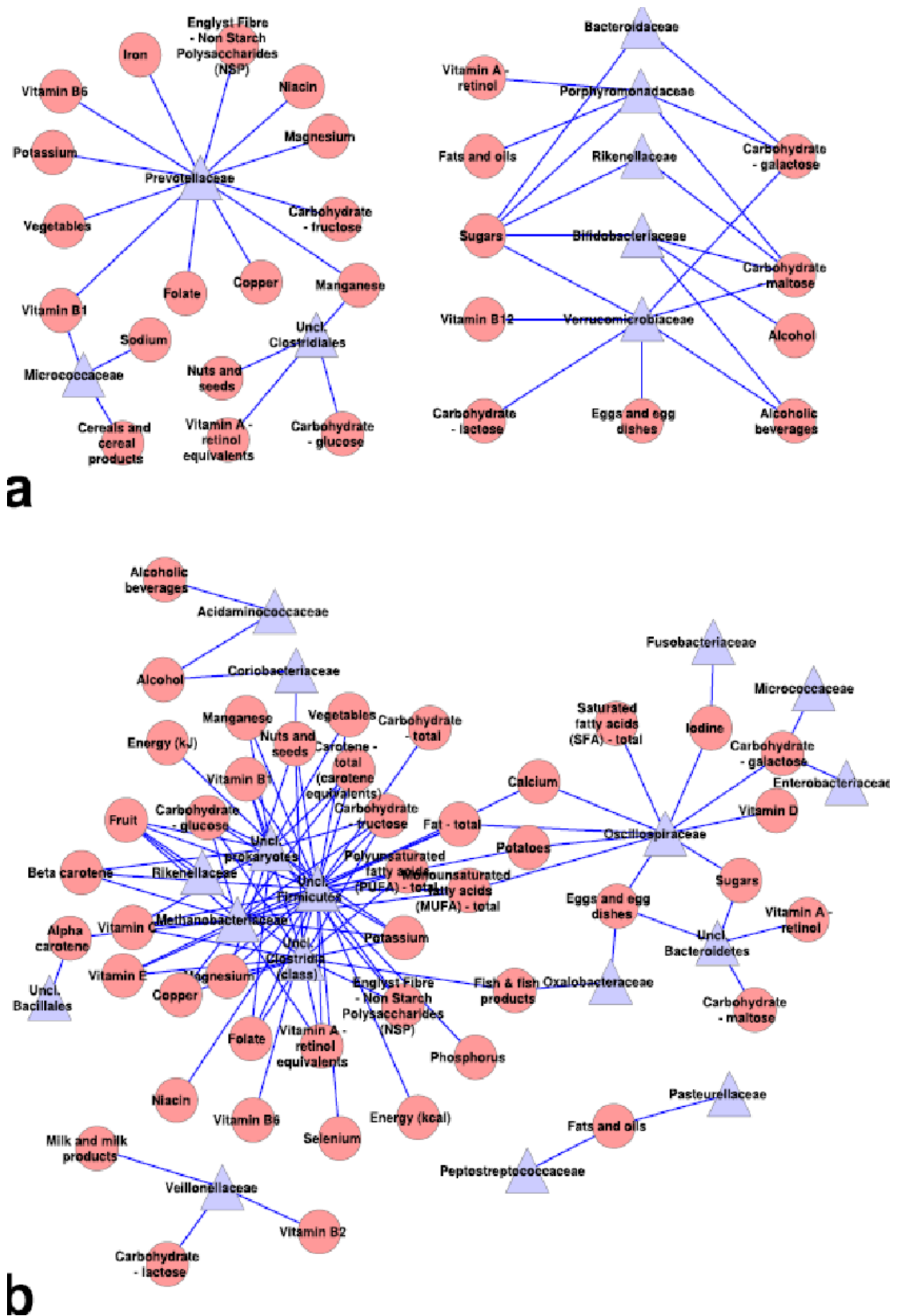


Figure 3. Visualization of the network of consumed micro-macronutrients and the composition of the gut microflora.

The analysis was carried out in comparing data for several months of January, March, June, September and November and little change was noted in their intestinal microbiota composition throughout the year [22]. However, a similar analysis for other Khentii regions of Mongolia, TUW, showed significant seasonal differences. The authors found that the intestinal microbiome in the regions of Khentii, TUW is characterized by a similar pattern in the months of March, June, September and significantly differs from the data for January, November. *Emily R. Davenport et al* in their study of the intestinal microbiome among the Hutterites found seasonal differences in both (i) the abundance of particular taxa (false discovery rate, 0.05), including highly abundant phyla Bacteroidetes and Firmicutes, and (ii) overall gut microbiome diversity (by Shannon diversity;  $P = 0.001$ ). *Zhang J. et al (2014)* associate it with significant seasonal changes in diet [22].

Today, not only the relationship of the microbiome and pathologies such as diabetes type 2, cardiovascular diseases [14], [15], neurodermatitis [2], bronchial asthma [11], neurodegenerative pathologies [19] are determined, and also identified markers that allow highly accurate detection and prediction of disease. Studies by P. Bork showed that markers are not universal, but specific and depend on the genotype, climatic and geographical characteristics, and nutrition [20]. Along with this, it should be mentioned that the metagen is plastic and easily controlled with the help of diet, biological products, including probiotic, as well as new technologies of fecal transplantation and synthetic stool. However, all of these technologies are applicable with knowledge of the characteristics of the microbiome.

### Conclusion

This study is the first metagenome study of representatives of the Central Asian population and demonstrated similarities and differences in the comparison between European and non-European populations. An in-depth study of the microbiome is important for early detection, development of prevention and treatment tools, as well as for the effective selection of probiotic.

### Authors contribution:

- 1) Patient recruiting, clinical and laboratory examination: Raushan Zh. Karabaeva, Roza A. Bakenova, Nazar K. Seidalin, Zhanna O. Ospanova, Togzhan O. Algazina, Gulnar R. Batpenova, Gulnaz A. Nuranova, Abay K. Baigenzhin, Temirlan S. Karibekov, Maya S. Zhumabayeva, Gulmira G. Dossatayeva, Galiya M. Shaimardanova, Larissa V. Kozina, Talgat S. Nurgozhin, Valery V. Benberin;
- 2) Questioning, statistical processing and nutrition analysis: Ayaulym F. Nurgozhina, Laura E. Chulembayeva, Zhanagul R. Khassenbekova;
- 3) Sample collection, DNA extraction: Shynggys D. Sergazy, Madiyar A. Nurgazyiyev;
- 4) Library preparation, sequencing, bioinformatics analysis: Samat S. Kozhakhmetov, Altynai K. Tuyakova, Yermek O. Aitenov
- 5) Statistical processing and data analysis: Alexandr E. Gulyaev, Zhaxybay Sh. Zhumadilov;
- 6) Preparation of documentation and registration of a clinical trial: Bakytgul A. Yermekbayeva;

7) Study design and manuscript preparing: Almagul R. Kushugulova.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Acknowledgment

Financial support for this study was carried out through a system of program funding BR05236508) and scientific grants AP05134659, AP05135277, AP05135585, AP05136218 of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan.

### References:

1. *Alcock J., Maley C.C., Aktipis C.A.* Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms // *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology.* 2014. № 10 (36). C. 940–949.
2. *Algazina T. [u dp.]* Features of microbiota in psoriatic disease: from skin and gut perspectives (review) // *Georgian medical news.* 2019. № 287.
3. *Amedei A., Morbidelli L.* Circulating metabolites originating from gut microbiota control endothelial cell function // *Molecules.* 2019. T. 24. № 21.
4. *Bar-On Y.M., Milo R.* The global mass and average rate of rubisco // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2019. № 10 (116). C. 4738.
5. *Chatelier E. Le [u dp.]* Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers // *Nature.* 2013. № 7464 (500). C. 541–546.
6. *Consortium H.M.J.R.S. [u dp.]* A catalog of reference genomes from the human microbiome // *Science (New York, N.Y.).* 2010. № 5981 (328). C. 994–999.
7. *Consortium H.M.P.* Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // *Nature.* 2012. № 7402 (486). C. 207–214.
8. *Costea P.I. [u dp.]* Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition // *Nature microbiology.* 2018. № 1 (3). C. 8–16.
9. *Eckburg P.B. [u dp.]* Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science (New York, N.Y.).* 2005. № 5728 (308). C. 1635–1638.
10. *Eren A.M. [u dp.]* A single genus in the gut microbiome reflects host preference and specificity // *The ISME journal.* 2015. № 1 (9). C. 90–100.
11. *Frati F. [u dp.]* The Role of the Microbiome in Asthma: The Gut-Lung Axis // *International journal of molecular sciences.* 2018. № 1 (20). C. 123.
12. *Group N.I.H.H.M.P.W. [u dp.]* The NIH Human Microbiome Project // *Genome research.* 2009. № 12 (19). C. 2317–2323.
13. *Karlsson F.H. [u dp.]* Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control // *Nature.* 2013. № 7452 (498). C. 99–103.
14. *Kushugulova A. [u dp.]* Metagenomic analysis of gut microbial communities from a Central Asian population // *BMJ Open.* 2018. № 7 (8). C. 1–12.
15. *Lee Y.S. [u dp.]* Microbiota-Derived Lactate Accelerates Intestinal Stem-Cell-Mediated Epithelial Development // *Cell Host and Microbe.* 2018. № 6 (24). C. 833–846.e6.
16. *Mulligan A.A. [u dp.]* A new tool for converting food frequency questionnaire data into nutrient and food group values: FETA research methods and availability // *BMJ*



Open. 2014. № 3 (4).

17. *Qin J. [u ðp.]*. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes // *Nature*. 2012. № 7418 (490). С. 55–60.

18. *Sender R., Fuchs S., Milo R.* Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body // *PLoS biology*. 2016. № 8 (14). С. e1002533–e1002533.

19. *Sh. Askarova [u ðp.]*. Intestinal Microbiome and Alzheimer's Disease // *Experimental Biology*. 2019. № 4 (77). С. 74–85.

20. *Wirbel J. [u ðp.]*. Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are

specific for colorectal cancer // *Nature medicine*. 2019. № 4 (25). С. 679–689.

21. *Zeller G. [u ðp.]*. Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer // *Molecular systems biology*. 2014. № 11 (10). С. 766.

22. *Zhang J. [u ðp.]*. Mongolians core gut microbiota and its correlation with seasonal dietary changes // *Scientific reports*. 2014. (4). С. 5001.

23. *astana/weather/climate/* [Электронный ресурс]. URL: [www.meteo-tv.ru/kazakhstan/astana/astana/weather/climate/](http://www.meteo-tv.ru/kazakhstan/astana/astana/weather/climate/).

**\*Correspondence:**

**Kushugulova Almagul Rakhimberliyevna** - MD, D.M.Sc., Head of Human Microbiome Laboratory, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

**Mailing address:** Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan city, Kabanbay batyr ave, 53, block S1, 303.

**E-mail:** akushugulova@nu.edu.kz

**Телефон:** +7 777 772 7813

Received: 05 December 2019 // Accepted: 27 January 2020 / Published online: 29 February 2020

DOI:10.34689/SH.2020.22.1.006

UDC 579.262, 579.61

## RETROSPECTIVE EVALUATION OF PATIENTS DIAGNOSED WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

**Meryem Eylül Okay<sup>1</sup>, Ertuğrul Altınbilek<sup>2</sup>, Derya Öztürk<sup>2</sup>, Mustafa Çalik<sup>3</sup>, Çilem Çaltılı<sup>4</sup>, Fatih Çakmak<sup>5</sup>, Dilek Toprak<sup>6</sup>, Cemil Kavalci<sup>7</sup>**

<sup>1</sup> Bolu İzzet Baysal State Hospital Emergency Service, Bolu, Turkey

<sup>2</sup> SBU Sisli Hamidiye Training and Research Hospital Emergency department, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup> Taksim Training and Research Hospital Emergency department, İstanbul, Turkey

<sup>4</sup> Bağcılar Training and Research Hospital Emergency department, İstanbul, Turkey

<sup>5</sup> Cerrahpaşa University Faculty of Medicine, Emergency department, İstanbul, Turkey

<sup>6</sup> Namık Kemal University Faculty of Medicine, Family Practitioners department Tekirdağ, Turkey

<sup>7</sup> SBU Diskapi Training and Research Hospital Emergency department, Ankara, Turkey

### Abstract

**Introduction.** Early diagnosis and treatment of acute coronary syndromes as a life threatening disease group is crucial in emergency departments. Acute coronary syndrome (ACS) term is used to define a disease spectrum including unstable angina pectoris, ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), and non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI).

**The objective** of this study was to compare unstable angina pectoris (USAP), ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), and non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) groups in terms of the blood parameters such as mean platelet volume (MPV), red cell distribution width (RDW), C-reactive protein (CRP), neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios; and data such as patients' sociodemographic and clinical characteristics, time and day of the admission, diagnosis of the admission to coronary intensive care unit, ECG findings, and comorbidity, and to investigate the relationship between them.

**Materials and methods:** A total of 659 patients included in the study. Patients were divided into 3 groups according to the diagnosis of admission as STEMI, NSTEMI, and USAP groups. Patients' age, gender, complaints of presentation to emergency department (ED), presumed diagnosis, hemogram, MPV, RDW, CRP, troponin, neutrophil-to-lymphocyte, and platelet-to-lymphocyte ratios were evaluated.

**Results:** The patients were mostly male (71.8%), the most common age range was 45-59 years (40.2%). Troponin value was significantly lower in USAP group compared to STEMI and NSTEMI group ( $p < 0.05$ ). The median RDW value was lower in the STEMI group than NSTEMI and USAP groups ( $p < 0.05$ ). Neutrophil-to-lymphocyte ratio was significantly lower in USAP compared to STEMI and NSTEMI groups ( $p < 0.05$ ). No significant difference was found between the three groups in terms of platelet-to-lymphocyte ratio ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** In this study, we evaluated data of ACS patients who presented to the emergency department. We believe that such data will be guiding diagnosis and treatment of patients with ACS.

**Keywords:** *Emergency, Acute Coronary Syndromes, NLR, PLR.*

### Резюме

## РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

**Meryem Eylül Okay<sup>1</sup>, Ertuğrul Altınbilek<sup>2</sup>, Derya Öztürk<sup>2</sup>, Mustafa Çalik<sup>3</sup>, Çilem Çaltılı<sup>4</sup>, Fatih Çakmak<sup>5</sup>, Dilek Toprak<sup>6</sup>, Cemil Kavalci<sup>7</sup>**

<sup>1</sup> Болу Иззет Байсал Государственная больница скорой помощи, Болу, Турция

<sup>2</sup> SBU Учебно-исследовательская больница им. Сисли Хамидие, Отделение неотложной помощи, Стамбул, Турция

<sup>3</sup> Учебно-исследовательская больница Таксим, Отделение неотложной помощи, Стамбул, Турция

<sup>4</sup> Учебно-исследовательская больница Ваğcılar, Отделение неотложной помощи, Стамбул, Турция

<sup>5</sup> Медицинский факультет Университета Серахпаша, Отделение неотложной помощи, Стамбул, Турция

<sup>6</sup> Медицинский факультет Университет Немик Кемаль, Отделение семейной практики Текирдаг, Турция

<sup>7</sup> SBU Diskapi Учебно-исследовательская больница, Отделение неотложной помощи, Анкара, Турция

**Актуальность.** Ранняя диагностика и лечение острого коронарного синдрома как группы заболеваний, угрожающих жизни, что имеет решающее значение в отделениях неотложной помощи. Термин «острый коронарный синдром» (ОКС) используется для определения спектра заболеваний, включая нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) и инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (NSTEMI).

**Целью данного исследования** было сравнение групп пациентов с нестабильной стенокардией (USAP), инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (NSTEMI) с точки зрения таких параметров крови, как средний объем тромбоцитов (MPV), ширина распределения эритроцитов (RDW), С-реактивный белок (CRP), отношение нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам. Также сравнивались такие данные, как социально-демографические и клинические характеристики пациентов, время и день поступления, диагноз при поступлении в отделение интенсивной терапии, результаты ЭКГ и сопутствующие заболевания, а также взаимосвязи между ними.

**Материалы и методы:** в исследование включено 659 пациентов. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от диагноза госпитализации: STEMI, NSTEMI и USAP. Были оценены возраст пациентов, пол, жалобы на поступление в отделение неотложной помощи (ED), предполагаемый диагноз, гемограмма, MPV, RDW, CRP, тропонин, соотношение нейтрофил-лимфоцит и соотношение тромбоцитов к лимфоцитам.

**Результаты:** пациенты были в основном мужчины (71,8%), наиболее распространенный возрастной диапазон составлял 45-59 лет (40,2%). Значение тропонина было значительно ниже в группе USAP по сравнению с группами STEMI и NSTEMI ( $p < 0,05$ ). Среднее значение RDW было ниже в группе STEMI, чем в группах NSTEMI и USAP ( $p < 0,05$ ). Отношение нейтрофилов к лимфоцитам было значительно ниже в USAP по сравнению с группами STEMI и NSTEMI ( $p < 0,05$ ). Не было обнаружено существенного различия между тремя группами в отношении соотношения тромбоцитов к лимфоцитам ( $p > 0,05$ ).

**Заключение:** в этом исследовании мы оценили данные пациентов с ОКС, которые были представлены в отделение неотложной помощи. Мы считаем, что такими данными будут руководствоваться при проведении диагностики и лечения пациентов с ОКС.

**Ключевые слова:** чрезвычайная ситуация, острые коронарные синдромы, NLR, PLR.

Түйіндеме

## ЖЕДЕЛ КОРОНАРЛЫҚ СИНДРОМ ДИАГНОЗЫ БАР ПАЦИЕНТТЕРДІ РЕТРОСПЕКТИВТІ БАҒАЛАУ

**Meryem Eylül Okay<sup>1</sup>, Ertuğrul Altınbilek<sup>2</sup>, Derya Öztürk<sup>2</sup>, Mustafa Çalik<sup>3</sup>,  
Çilem Çaltılı<sup>4</sup>, Fatih Çakmak<sup>5</sup>, Dilek Toprak<sup>6</sup>, Cemil Kavalci<sup>7</sup>**

<sup>1</sup> Болу Иззет Байсал Мемлекеттік жедел жәрдем ауруханасы, Болу, Түркия;

<sup>2</sup> SBU Сисли Хамидие атынд. ғылыми-зерттеу ауруханасы., Шұғыл көмек бөлімшесі, Стамбул, Түркия;

<sup>3</sup> Таксим оқу-зерттеу ауруханасы, Шұғыл көмек бөлімшесі, Стамбул, Түркия;

<sup>4</sup> Bagcilar оқу-зерттеу ауруханасы, Шұғыл көмек бөлімшесі, Стамбул, Түркия;

<sup>5</sup> Серрах паша Университетінің Медициналық факультеті, Шұғыл көмек бөлімшесі, Стамбул, Түркия;

<sup>6</sup> Намык Кемаль университеті, Медицина факультеті, Текирдаг Отбасылық практика бөлімшесі, Текирдаг, Түркия;

<sup>7</sup> SBU Diskari оқу-зерттеу ауруханасы, Шұғыл көмек бөлімшесі, Анкара, Түркия.

**Өзектілігі.** Жедел коронарлық синдромды өмірге қауіпті аурулар тобы ретінде ерте диагностикалау және емдеу, бұл жедел медициналық көмек бөлімшесінде шешуші маңызға ие. «Жедел коронарлық синдром» (ЖКС) термині аурулардың спектрін, соның ішінде тұрақсыз стенокардияны, инфаркт миокардасын ST сегментінің жоғарылауымен (STEMI және ST сегментінің жоғарылауынсыз (NSTEMI) инфаркт миокардасын анықтау үшін қолданылады.

**Осы зерттеудің мақсаты** тұрақты емес стенокардиямен (USAP) науқастар тобын, ST сегментінің жоғарылауымен (STEMI) инфаркт миокардасын және ST сегментінің жоғарылауынсыз (NSTEMI) инфаркт миокардасы тромбоциттердің орташа мөлшері (MPV), эритроциттер (RDW таралу ені, С-реактивті ақуыз (CRP), нейтрофилдердің лимфоциттерге және тромбоциттерге лимфоциттерге қатынасы сияқты қан параметрлері бойынша салыстыру болды. Сондай-ақ пациенттердің әлеуметтік-демографиялық және клиникалық сипаттамалары, қабылдау уақыты мен күні, шұғыл терапия бөліміне түскен кездегі диагнозы, ЭКГ нәтижелері және онымен байланысты аурулар, сондай-ақ олардың арасындағы байланыс сияқты мәліметтерді салыстырды.

**Материалдар мен әдістері:** Зерттеуге 659 науқас енгізілген. Емдеуге жатқызу диагнозына байланысты пациенттер 3 топқа бөлінді: STEMI, NSTEMI және USAP. Пациенттің жасы, жынысы, Шұғыл көмек бөлімшесіне түсу кезіндегі (ED), болжам диагнозы, гемограмма, MPV, RDW, CRP, тропонин, нейтрофил-лимфоциттердің арақатынасы және тромбоциттерден лимфоциттерге қатынасы туралы шағымдар бағаланды.

**Нәтижелері:** пациенттер негізінен ер адамдар (71,8%), ең көп кездесетін жас ауқымы 45-59 жас (40,2%). STEMI және NSTEMI топтарымен салыстырғанда USAP тобында тропонин мөлшері айтарлықтай төмен болды ( $p < 0,05$ ). NSTEMI және USAP топтарына қарағанда STEMI тобында RDW орташа көрсеткіші төмен болды ( $p < 0,05$ ). Нейтрофилдердің лимфоциттерге қатынасы USAP-та STEMI және NSTEMI топтарына қарағанда айтарлықтай төмен болды ( $p < 0,05$ ). Үш топ арасында тромбоциттердің лимфоциттерге қатынасына қатысты айтарлықтай айырмашылық табылған жоқ ( $p > 0,05$ ).

**Қорытынды:** Осы зерттеуде біз шұғыл көмек бөлімшесіне ұсынылған ЖКС-ы бар науқастардың деректерін бағаладық. ЖКС-ы бар науқастарды диагностикалау және емдеу осындай деректерді басшылыққа алады деп ойлаймыз.

**Түйінді сөздер:** төтенше жағдай, жедел коронарлық синдромдар, NLR, PLR.

**Bibliographic citation:**

Okay M.E., Altinbilek E., Öztürk D., Çalik M., Çaltılı Ç., Çakmak F., Toprak D., Kavalci C. Ретроспективная оценка пациентов с диагнозом острый коронарный синдром // Наука и Здравоохранение. 2020. 1 (Т.22). С.58-63. doi:10.34689/SH.2020.22.1.006

Okay M.E., Altinbilek E., Öztürk D., Çalik M., Çaltılı Ç., Çakmak F., Toprak D., Kavalci C. Retrospective evaluation of patients diagnosed with acute coronary syndrome // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 1, pp. 58-63. doi:10.34689/SH.2020.22.1.006

Okay M.E., Altinbilek E., Öztürk D., Çalik M., Çaltılı Ç., Çakmak F., Toprak D., Kavalci C. Жедел коронарлық синдром диагнозы бар пациенттерді ретроспективті бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 1 (Т.22). Б. 58-63. doi:10.34689/SH.2020.22.1.006

**Introduction**

Acute coronary syndromes (ACSs) are the leading cause of mortality and morbidity all over the world. ACSs include Unstable Angina Pectoris (USAP), ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), and non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI). In the life-limiting illness list by WHO for 2020, it is stated that ischemic heart disease (IHD) will rank first, and stroke fourth among these diseases (10). According to the results of Coronary Artery Disease Risk Factors in Turkish Adults (TEKHARF) study, there are approximately 2,000,000 patients with coronary artery disease in our country as of 2000 (18). In our country, 65,000 persons die yearly due to sudden death from coronary artery disease. The most common cause of IHD is atherosclerosis which is a chronic, progressive and multifocal intimal disease (10,18).

Currently, the commonly used tests in order to determine myocardial damage include echocardiography which shows left ventricular wall motion disorders and creatine kinase myoglobin (CK MB) isoform which define myocardial necrosis, myoglobin, troponin I and serum levels of troponin T (3). The use of sensitive and specific serum biochemical markers such as cardiac troponins in ACS is helpful in establishment of the diagnosis, and also it is an indicator of increased mortality risk, revascularization need in future, and myocardial infarction (3,7,9,10,29). Since there is not myocardial necrosis in many of ACP patients at high risk, it is impossible to identify these patients with serum troponins. Therefore, newer cardiac biomarkers are needed for risk assessment, that will help a rapid and definitive diagnosis in ACS patients to be used before the traditional markers showing myocardial cellular damage or in cases of these markers are not elevated. For this purpose, biomarkers of hemostasis, thrombosis, oxidative stress, energy homeostasis, inflammation, and plaque instability are being studied.

At the point of theories developed and studies conducted for the pathogenesis of atherosclerosis for more than a century, it is now well known that inflammation plays a critical role at every step of atherosclerosis (10). Today, inflammation theory is the most accepted. The rupture of thrombus materials or thrombus materials occurring with erosion of the overlying endothelium that are developed at the end of this complex process which involves many cells, adhesion molecules, proinflammatory cytokines, and further numerous molecules are the main feature of ACSs (9).

In this study we aimed to compare MPV, C reactive protein (CRP), red cell distribution width (RDW), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) among ACS forms. In addition, considering it would

be helpful for emergency physicians, we examined data such as sociodemographics, clinical features, admission complaints, and time of admission in patients diagnosed with ACS.

**Material and Methods**

A total of 659 patients who presented to the emergency department of Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital with chest pain, who were diagnosed with ACS and admitted to the coronary intensive care unit between 01/05/2015 and 30/04/2016 were retrospectively included in the study. Patients were divided into 3 groups according to the diagnosis of admission as STEMI, NSTEMI, and USAP groups. Patient's sociodemographics such as age and gender, hemogram, MPV, RDW, CRP, troponin, NLR and PLR were obtained from the patient files and evaluated.

**Statistical Analysis:** Descriptive statistics of the data are expressed as frequency (n), ratio (%), median and interquartile range (IQR). Distribution of the variables was measured with Kolmogorov-Smirnov test. Continuous data were analyzed with Kruskal-Wallis tests. Categorical variables were analyzed with Chi-square test, and with Fischer test when Chi-square conditions were not met. Statistical analysis was performed using SPSS 22.0 software.  $p < 0.05$  values were considered statistically significant.

**Results**

Mean age of patients was  $60.01 \pm 13.7$  and 71.8% of patients were male ( $n=473$ ). Age and gender distributions of the patients are given in Table 1.

Table 1.

**Distribution of patients according age groups.**

		n	%
Age groups	18-44	79	12
	45-59	265	40.2
	60-74	206	31.3
	>75	109	16.5
Gender	Male	473	71.8
	Female	186	28.2

Troponin value was significantly lower in USAP group compared to STEMI and NSTEMI groups ( $p < 0.05$ ) (Table 2). Hematologic features of the patients are given in Table 2.

No significant difference was found between STEMI, NSTEMI, and USAP groups in terms of the admission MPV values ( $p > 0.05$ ). There was significant difference found

between STEMI, NSTEMI, and USAP groups in terms of the admission hemoglobin value ( $p < 0.05$ ) The median RDW value was lower in the STEMI group than NSTEMI and USAP groups ( $p < 0.05$ ).

No significant difference was found between the three groups in terms of platelet-to-lymphocyte ratio ( $p > 0.05$ ). Neutrophil-to lymphocyte ratio was significantly lower in

USAP compared to STEMI and NSTEMI groups ( $p < 0.05$ ). There was significant difference found between STEMI, NSTEMI, and USAP groups in terms of the admission CRP and Troponin I value ( $p < 0.05$ ) The median CRP and Troponin values were lower in the USAP group than NSTEMI and STEMI groups ( $p < 0.05$ ).

Table 2.

**Hematologic an demographic features of the patients.**

Variable	USAP	NSTEMI	STEMI	p
Gender (M/F)	62/25	214/105	197/56	<b>0.017</b>
Age	56 (16)	61(23)	57(18)	<b>0.003</b>
MPV	10(1.10)	10.5(1.10)	10.5 (1.10)	0.068
RDW	13.6(1)	13.8(1.8)	13(1.1)	<b>0.000</b>
PLR	104.31(59.44)	103.4 (75.01)	98.61(76.18)	0.481
NLR	2.19(1.52)	2.74(2.75)	2.71(3.64)	<b>0.014</b>
CRP	3.9(6)	5.9 (12.4)	5(11.2)	<b>0.008</b>
Troponin I	0.10(0.05)	1.08(2.68)	0.55(5.06)	<b>0.000</b>

MPV: Mean platelet voume,

RDW: red cell distribution width,

CRP: C reactive protein,

NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio,

PLR: platelet-to-lymphocyte ratio

**Discussion**

In our study, we investigated and compared demographic, hematologic parameters among the patients who presented to the ED, were diagnosed with ACS and admitted to the coronary intensive care unit.

According to the Turkey data, yearly rate of deaths from IHD is 6.5 per thousand in men, and 2.5 per thousand in women (18). This difference is disappeared with ageing, and F/M ratio becomes equal after 75 years of life (18). *Serinken et al.* showed that the rate of experiencing IHD is higher in men (22). Women develop ACS in earlier ages than men, and the symptoms manifest later in women (4, 27). Consistently with the literature, we also found a higher population of male patients by 71.8% (n=473). The rate of female patients was significantly higher in NSTEMI group than in STEMI group.

The incidence and prevalence of coronary artery disease increase by ageing, and thus age can be considered as the most important risk factor (10). Being aged >45 years in men and >55 in women is a strong risk factor for coronary artery disease. It is reported in the literature that CAD is the most commonly seen after 40 years of life (26). In their study conducted in Turkey in 1998, Onat et al. found the prevalence of CAD by age group as 14.4% in 40-49 years age group, 13.3% in 50-59 years age group, and 21.6% in 60-69 years group (18). In our study, the most common age of experiencing ACS was between 45 and 59 years by 40.2% (n=265). According to our results similar to the literature the chance of developing ACS increases after 40 years of life. Again in parallel with the literature, the risk of ACS was shown to increase by aging.

Clinical trials have shown that serum cardiac troponins is a biomarker that can be determined in the earliest period in the diagnosis of acute coronary disease in humans [5]. *Elmalı et al.* showed that both tests have no superiority on each other in the diagnosis of acute coronary syndrome. At the end of the study, although sensitivity of c-Tn-I was high

enough to compared with the previous study, high rate of false negativity was remarkable. It is understood from our results that regardless the test, outcomes should be evaluated along with the clinical parameters of the patient. It has been underlined that considering only laboratory values in both tests could lead to incorrect clinical procedures (6). The authors compared TnI, TnT and CK-MB, and stated that cTnI is the most sensitive indicator of minor myocardial damage at a cut-off value of 0.1 µg/L. Although elevated cTn is an important marker of coronary ischemia, one should be considered that this parameter can be raised also in other conditions, and it should not be interpreted in favour of coronary ischemia. The rate of elevated cTn-T level ( $\geq 0.1$  µg/L) has been found as 0.7% in general population. Among the reason for this are left ventricular dysfunction, diabetes mellitus, left ventricular hypertrophy, and moderate renal failure (25). It is known that cTn levels may be read high in the patients who presented to hospital due to any reason or hospitalized patients, rather than healthy persons. In another study, cTn-T levels were measured in 635 patients who presented to hospital due to any reason within a 10-month period. Acute coronary syndrome was diagnosed with >0.1 µg/L cTn-T value in 53% of the patients, while elevated cTn-T was found to not have thrombotic reasons in 41%, and no any reason was detected in 6% of the patients. The results of the mentioned study indicated that although a considerable portion of the patients had elevated cTn, this may be not caused by coronary artery disease [2]. In our study, troponin level was significantly lower in USAP group compared to STEMI and NSTEMI groups. Our results accordances with literature.

*Nishizaki et al* shown that MPV rather increases during an inflammatory process such as acute coronary syndrome, but basal blood investigations of the IHD patients with angina pectoris (AP) revealed that platelet in these persons were larger than those of normal persons, and platelet aggregation is more compared to normal persons especially

after *in vitro* induction with adrenalin [17]. There are reports showing an association between MPV, ACS occurrence and acute cerebral stroke. In these studies, an increase have been observed platelet volumes, and decrease in platelet count in acute ischemic events, and increased MPV has been proposed to be an independent risk factor in repeating vascular events [23]. *Kilicli-Camur et al.* reported that MPV values were higher in acute MI group compared to USAP group, although the results were not statistically significant [12]. In general, there is an opposite correlation between platelet count and MPV, and this association usually provide a constant platelet mass in the circulation [24]. In our study, admission MPV values were not statistically different among USAP, STEMI, and NSTEMI groups.

There is a strong association between coronary artery diseases and high RDW level, the underlying mechanism is yet to be fully clarified. Studies have shown that neurohumoral system is activated and erythropoiesis process is accelerated because of the increased circulatory levels of neurohumoral mediators, which in turn raises RDW levels in patients with coronary artery diseases and heart failure [14, 20]. Moreover, two large studies have shown that high RDW is a prognostic factor independent from anemia in coronary artery diseases and it may be related to the increased rate of mortality. Mediators that are resulted from the elevated neurohumoral activity during ACS stimulate erythropoiesis, increasing RDW levels. In a large-population study on patients with heart failure, high RDW was found to be an independent risk factor for mortality [17]. Studies have suggested that oxidative stress, inflammation and hemodynamically overload occurring during heart failure increase RDW. *Nishizaki et al.* found very high RDW values in fatal heart failure and stated that this may be associated with inflammation [17,20]. In our study, the median RDW value was lower in the STEMI group than NSTEMI and USAP groups ( $p < 0.05$ ).

It is known that neutrophilia follows myocardial damage, there is an intense neutrophil infiltration in the infarction area at the first and third days, followed by healing of infarction and finally fibrous tissue takes place. Elevated leukocyte level and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) have been associated with short- and long-term mortality in patients with AMI (12,13,16). *Kyne et al.* found a significant correlation between the development of heart failure and elevated NLR at admission during 4-month follow-up of 185 AMI patients (14). However, some studies could not find a significant association such as the known other risk factors (14). In our study, NLR was significantly lower in USAP group than in the other two groups.

In previous studies reported that Platelet to lymphocyte ratio (PLR) was related severity and prognosis of CAD (1,21,28). *İpek et al* reported any relationship between PLR and CAD (11). In our study, there was no statistically significant difference in the median PLR value according to groups ( $p > 0.05$ ). Our results support *İpek et al.*

The generally accepted opinion is that plaques with high lipid content, high inflammation and weak fibrous roof tend to rupture. CRP is a good indicator of inflammation (19). Elevated levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) which is among the inflammatory markers of atherosclerosis have been associated with decreased

coronary collateral circulation in patient populations both with ACS and stable AP (15). These data suggest that increased inflammation induces coronary collateral circulation via unknown mechanisms. In their study, *Habib et al.* found high levels of CRP in patients with ACS (89). In our study, median CRP value was lower in the USAP groups than STEMI and NSTEMI group. We think that CRP levels increase meanwhile vascular occlusion increases.

### Conclusion

In this study, we examined sociodemographics and laboratory outcomes of 659 patients diagnosed with ACS, and compared these parameters among USAP, STEMI and NSTEMI groups.

In conclusion, we believe that the levels of RDW, NLR, and CRP which can be studied as a part of full blood count without requiring additional cost, can be used along the other conventional cardiac parameters in order to determine mortality and morbidity from coronary artery diseases in patients presenting to emergency departments.

### Conflict Interest

The authors declared that no conflict interest.

### References:

1. *Acar G., Kalkan M.E., Avci A., et al.* The Relation of Platelet-Lymphocyte Ratio and Coronary Collateral Circulation in Patients with Stable Angina Pectoris and Chronic Total Occlusion // *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013 (doi: 10.1177/1076029613508599).
2. *Alcalai R., Planer D., Culhaoglu A., Osman A., Pollak A., Lotan C.* Acute Coronary Syndrome vs Nonspecific Troponin Elevation: Clinical Predictors and Survival Analysis // *Arch Intern Med.* 2007; 167: 276-81
3. *Bayes-Genis A., Conover C.A., Overgaard M.T., Bailey K.R., Christiansen M., Holmes D.R. et al.* Pregnancy-associated plasma protein-A As a Marker of Acute Coronary Syndromes // *N Eng J Med.* 2001;345:1022-9.
4. *Cantin B., Gagnon F., Moorjani S, et al.* Is Lipoprotein (A) an independent risk factor for Ischemic Heart Disease in Men? The Quebec Cardiovascular study // *J Am Coll Cardiol.* 1998 Mar 1;31(3):519-25.
5. *Ebell M.H., Flewelling D., Flynn C.A.* A Systematic Review of Troponin T and I for Diagnosing Acute Myocardial Infarction // *J Fam Practice.* 2000; 49(6): 550-6.
6. *Elmalı E., Karaeren Z., Özdöl Ç., Akan Ö.A.* Akut Koroner Sendrom Şüpheli Hastalarda Kardiyak Troponin T ve Troponin I'nın Karşılaştırılması // *Turk J Biochem.* 2005; 30 (3); 212-215.
7. *Genest J.J., Martin-Munley S.S., McNamara J.R. et al.* Familial Lipoprotein Disorders in Patients With Premature Coronary Artery Disease // *Circulation.* 1992;85(6):2025-33.
8. *Habib S.S., Al Masri A.A.* Relationship of high sensitivity C-reactive protein with presence and severity of coronary artery disease // *Pak J Med Sci.* 2013;29(6): 1425–1429.
9. *Haller H.* Endothelial Function, General Considerations // *Drugs.* 1997;53-8.suppl;11-10.
10. *Hollander J.E., Diercks D.B.* Acute Coronary Syndromes: Acute Myocardial Infarction and Unstable

Angina In: Tintinalli J.E., eds. Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide (7th ed). New York, McGraw-Hill. 2011: p.367-85.

11. İpek E., Yıldırım E., Cengiz M., Demirelli S., Emrah Ermiş E., Dilekçi Şahin B., Yolcu M. Neutrophil to Lymphocyte and Platelet to Lymphocyte Ratio and Their Relationship with Canadian Cardiovascular Society Angina Classification in Patients with Chest Pain // Ankara Med J, 2016;16(1):51-60.

12. Kilicli-Camur N., Demirtunc R., Konuralp C. et al. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? // Med Sci Monit 2005;11:CR387- CR392

13. Krieger M., Acton S., Ashkenas J. et al. Molecular Flypaper, Host Defense, and Atherosclerosis. Structure, Binding Properties, and Functions of Macrophage Scavenger Receptors. Biol Chem. 1993 Mar 5;268(7):4569-72.

14. Kyne L., Hausdorff J.M., Knight E., Dukas L., Azhar G., Wei J.Y. Neutrophilia and Congestive Heart Failure After Acute Myocardial Infarction // Am Heart J 2000; 139: 94-100.

15. Libby P., Ridker P.M. Novel Inflammatory Markers of Coronary Risk: Theory Versus Practice // Circulation 1999; 100: 1148-50.

16. Martin J., Shaw T., Heggie J., Penington D. Measurement of The Density of Human Platelets and Its Relationship to Volume // Br J Haematol. 1983;54(3):337-52.

17. Nishizaki Y. et al. Red Blood Cell Distribution Width as an Effective Tool for Detecting Fatal Heart Failure in Super-Elderly Patients // Intern Med 2012;51(17):2271-2276

18. Onat A., Eş İ., Çetinkaya A. ve ark: On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek // Türk Kardiyol Arş. 2001; 29:8-19

19. Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T. Direct Proinflammatory Effect of C-Reactive Protein on Human Endothelial Cells // Circulation. 2000. Oct 31;102(18):2165-8.

20. Sahin D., Elbasan Z., Gur M., et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio is Associated with the Severity of

Coronary Artery Disease in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial infarction // Angiology. 2013; 64:423-9.

21. Sari I., Sunbul M., Mammadov C., et al. Relation of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio with coronary artery disease severity in patients undergoing coronary angiography // Kardiol Pol. 2015 (doi: 10.5603/KP.a2015.0098).

22. Serinken M. Acil Servise Başvuran Akut Koroner Sendrom Tanılı Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri // Tr J Emerg Med. 2012;12(3):117-122.

23. Sönmez O., Ertuş G., Bacaksız A., et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with the presence and complexity of coronary artery disease: an observational study // Anadolu Kardiyol Derg. 2013;13:662-7.

24. Tamhane U.U., Aneja S., Montgomery D., Rogers E.K., Eagle K.A., Gurm H.S. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome // Am J Cardiol 2008;102:653-7.

25. Wallace T.W., Abdullah S.M., Drazner M.H., Das S.R., Khera A., McGuire D.K., et al. Prevalence and Determinants of Troponin T Elevation in The General Population // Circulation, 2006; 113: 1958-65.

26. Weaver W.D., Litwin P.E., Martin J.S., Kudenchuk P.J., Maynard C., Eisenberg M.S., et al. MITI Project Group. Effect Of Age On Use Of Thrombolytic Therapy And Mortality İn Acute Myocardial İnfarction // J Am Coll Cardiol 1991; 18: 657-662.

27. Weksler B.B. Hemostasis and Thrombosis in Douglas PS (ed): Cardiovascular Health and Disease in Women. Philadelphia, WB Saunders. 1993;58:231-38.

28. Yıldız A., Yüksel M., Oylumlu M. et al. The Utility of the Platelet-Lymphocyte Ratio for Predicting No Reflow in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Clin Appl Thromb Hemost. 2015;21: 223-8.

29. Yılmaz M.S., Işık B., Kavalci C., Salt O., Yel C., Demirci B., et al. Can We use Red cell distribution as a marker of mortality in acute myocardial Infarcts? Acta Medica Mediterranea 2015, 31: 717-20.

**Corresponding Author:**

**Cemil Kavalci**, Prof Dr, MD

SBU Diskapi Training and Research Hospital Emergency department, Ankara/Turkey

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

**Телефон:** +903122036868



Received: 21 October 2019 // Accepted: 17 December 2019 / Published online: 29 February 2020

DOI:10.34689/SH.2020.22.1.007

УДК 616.832-004.2

## **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНТИТЕЛ ПРОТИВ ВИРУСА ДЖОНА КАННИНГЕМА У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ – КАК СТРАТИФИКАЦИЯ СТЕПЕНИ РИСКА ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МУЛЬТИФОКАЛЬНОЙ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИИ ПРИ ДАННОМ ЗАБОЛЕВАНИИ**

**Акшолпан М. Шарапханова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5971-1358>

**Салтанат У. Каменова** <sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5285-8469>

**Карлыгаш К. Кужыбаева** <sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7325-5624>

**Аида М. Кондыбаева** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2213-0263>

<sup>1</sup> Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Кафедра нервных болезней с курсом нейрохирургии, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Казахский Национальный университет им. Аль-Фараби, Кафедра клинических дисциплин, г. Алматы, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Введение.** Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) является редким и тяжелым демиелинизирующим заболеванием белого вещества центральной нервной системы (ЦНС) и вызывается вирусом Джона Каннингема (JCV). Инфекция JCV приобрела важность для неврологов после сообщения о двух случаях ПМЛ у пациентов с рассеянным склерозом (РС), получавших натализумаб.

**Цель:** Изучить распространенность антител против вируса Джона Каннингема (JCV) у пациентов с рассеянным склерозом и выявить взаимосвязь между клиническими, демографическими характеристиками и серопозитивностью и серонегативностью к анти-JCV.

**Материалы и методы.** Мы провели ретроспективную оценку базы данных пациентов с РС, состоящих на учете в центре Рассеянного склероза г. Алматы, которые являются кандидатами на натализумаб, в период с апреля 2018 года по июнь 2019 года. Диагноз был диагностирован в соответствии с пересмотренными критериями Макдональда 2017 года. Были изучены несколько факторов, таких как возраст, пол, национальность, длительность заболевания, средний балл по расширенной шкале оценки степени инвалидизации EDSS, для определения когнитивной функции по шкале МОСА во время тестирования на антитела к JCV и предшествующая иммунотерапия. Оценена связь между серопозитивностью анти-JCV-антитела и демографическими характеристиками, и характеристиками заболевания.

**Результаты.** Из 71 обследованных пациентов с РС на наличие антител против вируса JC были женщины 76.1% (54) и мужчин 23.9% (17). Средний возраст составил  $41.2 \pm 11.4$  лет, а длительность заболевания составила  $11.9 \pm 8.7$  лет. Большинство пациентов 77.5% (55) имели рецидивирующий - ремиттирующий РС, а средний балл по шкале EDSS в исследуемой группе составлял  $3.75 \pm 1.45$  баллов. Общая распространенность серопозитивности к антителу против вируса JC составила 85.9% (61), из которых - 73.8% составляли женщины.

**Заключение.** Таким образом, исследование подтвердило высокую распространенность антител против JCV у пациентов с РС на 85.9%. Результаты исследований, проведенных до настоящего времени, подтверждают прогностическую ценность измерения антител против JCV в оценке риска ПМЛ, тем не менее, изменения статуса JCV необходимо учитывать.

**Ключевые слова:** Вирус Джона Каннингема (JCV), прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, рассеянный склероз, натализумаб.

### **Abstract**

## **THE PREVALENCE OF ANTIBODIES AGAINST JOHN CUNNINGHAM VIRUS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS – AS A STRATIFICATION OF THE PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY RISK DEGREE AT THIS DISEASE**

**Aksholpan M. Sharapkhanova** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5971-1358>

**Saltanat U. Kamenova** <sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5285-8469>

**Karlygash K. Kuzhybaeva** <sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7325-5624>

**Aida M. Kondybayeva** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2213-0263>

<sup>1</sup> S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University,  
Department of Nervous Diseases with a course of neurosurgery,  
Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Al-Farabi Kazakh National University, Department of Clinical Disciplines,  
Almaty, Republic of Kazakhstan

**Introduction.** Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a rare and severe demyelinating disease of the white matter of the central nervous system (CNS) and caused by the John Cunningham virus (JCV). JCV infection has become important for neurologists after reporting two cases of PML in patients with multiple sclerosis (MS) treated with natalizumab.

**Aim:** To study the prevalence of antibodies against John Cunningham virus (JCV) in patients with multiple sclerosis and identify the relationship between clinical, demographic characteristics and seropositivity and seronegativity for anti-JCV.

**Materials and methods.** We conducted a retrospective assessment of a database of MS patients registered at the Multiple Sclerosis Center of Almaty, who are candidates for natalizumab, from April 2018 to June 2019. The diagnosis was diagnosed in accordance with 2017 MacDonald's revised criteria. Several factors were studied, such as age, gender, nationality, duration of illness, average score on the advanced EDSS disability rating scale, to determine cognitive function on the MOCA scale during testing for anti-JCV antibodies and previous immunotherapy. The relationship between the seropositivity of the anti-JCV antibody and the demographic characteristics and disease characteristics was evaluated.

**Research results:** Of the 71 examined patients with MS for the presence of antibodies against the JC virus, 76.1% were women (54) and 23.9% were men (17). The average age was  $41.2 \pm 11.4$  years, and the duration of the disease was  $11.9 \pm 8.7$  years. Most patients 77.5% (55) had relapsing - remitting MS, and the average EDSS score in the study group was  $3.75 \pm 1.45$  points. The overall prevalence of seropositivity for anti-JC virus antibody was 85.9% (61), of which 73.8% were women.

**Conclusions:** Thus, the study confirmed the high prevalence of anti-JCV antibodies in patients with MS by 85.9%. The results of studies conducted to date confirm the prognostic value of measuring anti-JCV antibodies in assessing the risk of PML, however, changes in JCV status must be considered.

**Keywords:** John Cunningham virus (JCV), Progressive multifocal leukoencephalopathy Multiple Sclerosis, natalizumab.

Түйіндеме

## ШАШЫРАНДЫ СКЛЕРОЗБЕН НАУҚАСТАРДА ДЖОН КАННИНГЕМ ВИРУСЫНА ҚАРСЫ АНТИДЕНЕЛЕРДІҢ ТАРАЛУЫН АНЫҚТАУ – ОСЫ ДЕРТ КЕЗІНДЕГІ ҮДЕМЕЛІ МУЛЬТИФОКАЛЬДЫ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ҚАУІП –ҚАТЕРІНІҢ СТРАТИФИКАЦИЯСЫ РЕТІНДЕ

Ақшолпан М. Шарапханова <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5971-1358>

Салтанат У. Каменова <sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5285-8469>

Қарлығаш К. Кужыбаева <sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7325-5624>

Аида М. Кондыбаева <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2213-0263>

<sup>1</sup> С.Ж. Асфендияров атындағы «Қазақ Ұлттық Медицина университеті»,  
Нейрохирургия курсымен жүйке аурулары кафедрасы, Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы;  
<sup>2</sup> Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Клиникалық пәндер кафедрасы,  
Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Үдемелі мультифокальды лейкоэнцефалопатия (ҮМЛ) - Джон Каннингем вирусымен шақырылған (JCV) орталық жүйке жүйесінің (ОЖЖ) ақ затының сирек кездесетін және ауыр демиелинизациялық ауруы. Невропатологтар үшін JCV инфекциясы натализумабпен емделген шашыранды склерозбен (ШС) екі науқаста ҮМЛ жағдайы пайда болғаннан кейін маңызды болды.

**Мақсаты:** Шашыранды склерозбен науқастардағы Джонн Каннингем (ДК) вирусына қарсы антиденелердің таралуын зерттеу және оның клиникалық, демографиялық сипаттамасын және ДК вирусына қарсы серопозитивтілік пен серонегативтіліктің арасындағы байланысты анықтау.

**Материалдары мен әдістері.** Біз 2018 жылдың сәуірінен бастап 2019 жылдың маусымына дейін Алматы қаласындағы Шашыранды склероз орталығында тіркелген ШС науқастарының деректер базасына ретроспективті бағалау жүргіздік. Науқастарға диагноз 2017 жылғы MacDonald'sтың қайта қаралған критерийлеріне сүйене қойылған. Бірнеше факторлар қарастырылды, жасы, жынысы, ұлты, ауру ағымының ұзақтығы, сонымен қатар кеңейтілген мүгедектілік дәрежесі EDSS бойынша орташа бағасы, JCV антиденесін анықтауға дейінгі танымдық бұзылыстарын МОСА сынағасы бойынша және ағымдағы иммунотерапиясының байланысы зерттелді. Анти-JCV антиденесінің серопозитивтілігі, оның демографиялық және ауру сипаттамалары арасындағы байланыс бағаланды.

**Нәтижесі.** ШС –бен науқастардағы JC вирусына қарсы антиденелерді зерттеуге қатысқан 71 науқастың 76.1% (54) әйел адам және ер адам 23.9% (17) құрады. Ортаңғы жас көлемі  $41.2 \pm 11.4$ , ал аурудың ұзақтығы  $11.9 \pm 8.7$

жыл. 77.5% (55) ШС рецидивирлеуші – ремиттирлеуші ағымында, ал зерттеу тобындағы EDSS бағамы  $3.75 \pm 1.45$  баллды құрады. JCV қарсы антиденелердің серопозитивтілігінің таралуы 85.9% (61) құрады, оның 73.8% үлесі Әйел науқастарда тиесілі.

**Қорытынды.** Осылайша, зерттеу нәтижесі ШС-бен ауыратын науқастарда JCV – қарсы антиденелердің жоғары таралуын растады, ол 85.9% құрады. Бүгінгі күнге дейін жүргізілген зерттеулер ҮМЛ қауіпін бағалауда JCV -қарсы антиденелерді болжамды анықтаудың мәнінің зор екендігін анықтады, алайда JCV деңгейінің өзгеріп тұратындығын ескеру қажет.

**Түйінді сөздер:** Джон Каннингем вирусы (JCV), Үдемелі мультифокальды лейкоэнцефалопатия, шашыранды склероз, натализумаб.

### Библиографическая ссылка:

Шарапханова А.М., Каменова С.У., Кужыбаева К.К., Кондыбаева А.М. Распространенность антител против вируса Джона Каннингема у пациентов с рассеянным склерозом – как стратификация степени риска прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии при данном заболевании // Наука и Здравоохранение. 2020. 1 (Т.22). С.64-71. doi:10.34689/SH.2020.22.1.007

Sharapkhanova A.M., Kamenova S.U., Kuzhybaeva K.K., Kondybayeva A.M. The prevalence of antibodies against John Cunningham virus in patients with multiple sclerosis – as a stratification of the progressive multifocal leukoencephalopathy risk degree at this disease // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 1, pp. 64-71. doi:10.34689/SH.2020.22.1.007

Шарапханова А.М., Каменова С.У., Кужыбаева К.К., Кондыбаева А.М. Шашыранды склерозбен науқастарда Джон Каннингем вирусына қарсы антиденелердің таралуын анықтау – осы дерт кезіндегі үдемелі мультифокальды лейкоэнцефалопатия қауіп – қатерінің стратификациясы ретінде // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 1 (Т.22). Б. 64-71. doi:10.34689/SH.2020.22.1.007

**Актуальность.** Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) - оппортунистическая вирусная инфекция центральной нервной системы (ЦНС), впервые описанная в 1958 году Астремом и его коллегами [1]. Это вызвано реактивацией вируса Джона Каннингема (JCV), двухцепочечного ДНК-вируса, принадлежащего вместе с вирусами SV-40 и ВК, к семейству полиомавируса [6]. Реактивированная JCV инфекция против олигодендроцитов, астроцитов и нейронов приводит к тяжелой демиелинизации. ПМЛ происходит почти исключительно у пациентов с ослабленным иммунитетом, особенно у тех, у кого имеется нарушения клеточно-опосредованного иммунитета [21].

Ни одно клиническое заболевание не было связано с первичным заражением JCV и воздействие является распространенным явлением, тогда как осложнение ПМЛ встречается крайне редко и, почти во всех случаях, была связана со значительным нарушением клеточного иммунитета. ПМЛ была первоначально описана у пациентов с В-клеточным лимфопролиферативным нарушением [1]. Помимо пациентов с В-клеточными злокачественными новообразованиями, ПМЛ наблюдается у пациентов с другими миелолиферативными заболеваниями, такими как, карцинома, врожденные иммунодефициты, трансплантация органов, реже, при гранулематозном, воспалительном, или других иммуноопосредованных состояниях, отмеченных у многих пациентов, получавших терапию, которая влияет на клеточную иммунную систему до развития ПМЛ. Изначально этиология расстройства была неизвестна, но выделение вируса полиомы из глиальной клетки культуры пациента с ПМЛ была обнаружена в 1971 году, в связи JCV был назван в честь инициалов первого пациента (Джон Каннингем) [12].

Начиная с 1980-х годов с эпидемией ВИЧ / СПИДа, СПИД быстро стал самым распространенным заболеванием, предрасполагающим к развитию ПМЛ. В одном исследовании, проведенном в южной Флориде в период между 1980 и 1994 годами, Berger et al. идентифицировали 154 пациента с ПМЛ, осложняющей СПИД [3].

В 2005 году были высказаны опасения по поводу ПМЛ, поскольку он был выявлен у двух пациентов с рассеянным склерозом (РС) и у одного пациента с болезнью Крона, получавших натализумаб [19,9].

Большинство людей приобретают JCV, как правило, в детстве, так как оно встречается у 70–90% населения. Предполагается, что первоначальная инфекция возникает в миндалинах или желудочно-кишечном тракте, а затем вирус остается латентным, часто в почках или лимфоидных органах, в архетипической форме, которая неспособна продуктивно инфицировать глиальные клетки [5].

В настоящее время наши знания о передаче инфекции JCV и ее жизненном цикле в здоровой человеческой популяции ограничены. Передаваемая форма JCV обычно называется архетипом JCV, так как считается, что все другие генотипы происходят от него. JCV-архетип обнаруживается в моче. Наоборот, тип JCV - ПМЛ выглядит более нейротропным и выделен из мозга пациентов с ПМЛ. Этот патологический вариант характеризуется делециями, дупликацией и точечными мутациями в конкретной регуляторной области JCV. Скорее всего, эпизодически и, на низком уровне, реплицируемый архетип JCV в почках объясняет экскрецию мочи и JCV-ДНК в плазме пациентов с ослабленным иммунитетом. Растет количество доказательств стойкости JCV в ЦНС. Обычно ДНК JCV можно обнаружить в олигодендроцитах и астроцитах, и современная патогенная концепция подразумевает

литическую инфекцию глиальных клеток, вызывающую ПМЛ [13,17].

Недавно описанный фенотип этого заболевания включает прямую инфекцию нейронов. Этот отчетливый клинический и рентгенологический синдром называется нейропатией гранулярных клеток JCV, характеризующейся исключительной или преобладающей атрофией мозжечка [10].

Патогномоничные начальные симптомы ПМЛ не были определены, что часто затрудняет раннюю клиническую диагностику этого расстройства. Некоторые из классических клинических признаков и симптомов ПМЛ включают быстро прогрессирующую деменцию, двугательную дисфункцию и потерю зрения, которые трудно отличить от рецидивов РС [18].

Широкое использование иммуномодулирующих препаратов натализумаб (Тизабри, Биоген, США, 2009г), финголимод (Гиления, Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария, 2015г) и диметилфумарат (ДМФА) (Текфидера, Биоген, Европа, 2013 г) при лечении рассеянного склероза (РС), расширило популяцию пациентов с повышенным риском развития ПМЛ. Они обладают большей эффективностью в снижении рецидивов у многих пациентов с ремиттирующим РС, чем более старые виды лечения, такие как интерферон-β и ацетат глатирамера [22].

Натализумаб является гуманизированным моноклональным антителом иммуноглобулина G4, направленное на α4 молекулы адгезии интегрина, которые предотвращают миграцию иммунных клеток через гематоэнцефалический барьер, и был одобрен для лечения рецидивирующего –ремиттирующего РС (PPPC) с высокой эффективностью [14]. III Фаза испытаний натализумаба при PPPC установила, что, натализумаб уменьшает частоту рецидивов на 68%,

прогрессирование инвалидности на 54% и МРТ с усилением поражений гадолиния > 80% по сравнению с плацебо [15]. Систематический обзор испытаний по оценке натализумаба для PPPC, и объединенные данные безопасности и эффективности натализумаба при PPPC (AFFIRM) и безопасность и эффективность натализумаба в сочетании с интерфероном бета-1а у пациентов с PPPC (SENTINEL) показали, что натализумаб значительно снижает риск рецидива в течение 2 лет (относительный риск 0,57, 95% ДИ 0,47–0,89) [16].

В настоящее время можно определить три различных фактора риска, связанных с риском развития ПМЛ во время лечения натализумабом:

- 1) наличие антител против JCV,
- 2) продолжительность лечения более 24 месяцев и,
- 3) лечение иммунодепрессантом до назначения натализумаба (независимо от используемого иммунодепрессанта, времени его экспозиции и временного интервала между последним применением иммуносупрессивной терапии и началом лечения натализумабом) [20].

Особый интерес представляет стратификация риска, основанная на присутствии так называемого анти-JCV-антитела. Поскольку инфекция JCV является предпосылкой для развития ПМЛ, был разработан, оптимизирован и утвержден иммуносорбентный анализ с фермент-связью, который обнаруживает антитела против JCV в сыворотке или плазме человека. Серопревалентность, о которой сообщают пациенты с РС, находится в диапазоне 50-60% для большинства пациентов [11].

На основании этого анализа стала возможной стратификация риска ПМЛ [4] (Рисунок 1).

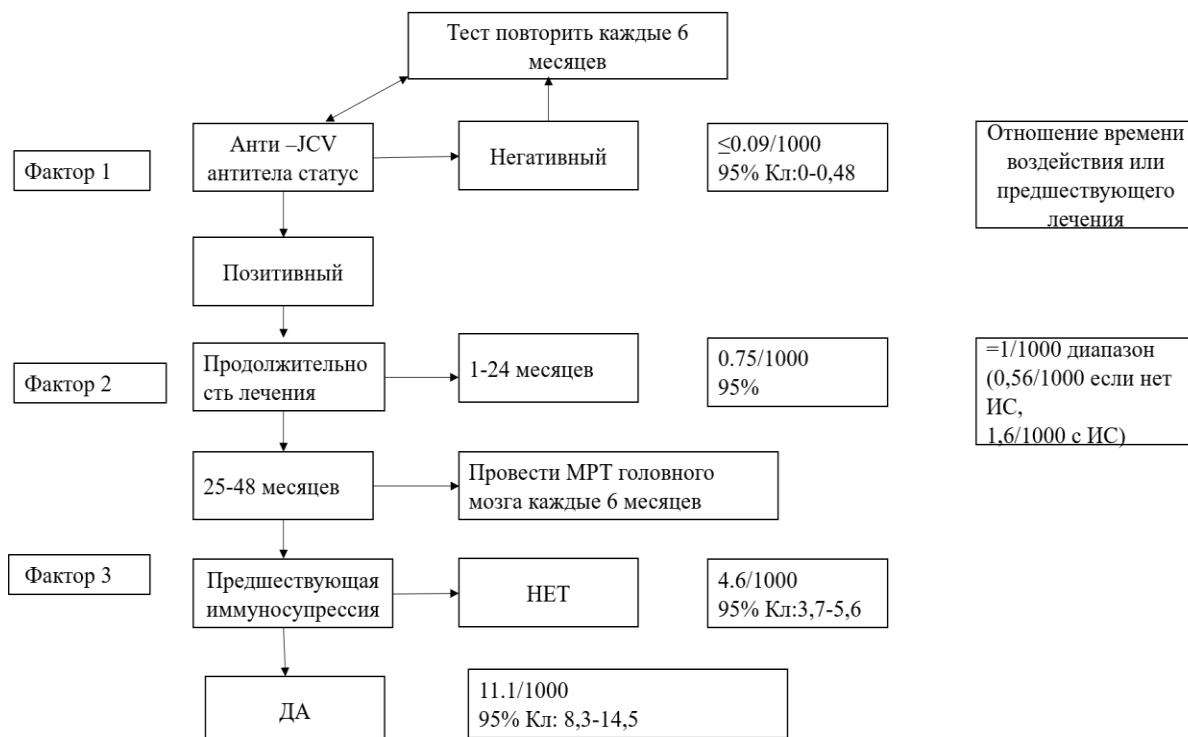


Рисунок 1. Оценка риска развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. (Figure 1. Assessment of the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy).

В случае, если тест на анти-JCV-антитело оказывается отрицательным, риск развития ПМЛ остается очень низким. Тест следует повторять каждые 6 месяцев для выявления возможной сероконверсии. Кроме того, был проведен анализ, чтобы проанализировать, могут ли уровни антител против JCV, измеренные как индекс, дополнительно определять риск ПМЛ у серопозитивных пациентов [14].

Этот анализ основывался на связи между уровнями анти-JCV-антител в сыворотке или плазме крови и риском ПМЛ у пациентов с РС-позитивными анти-JCV-антителами из клинических исследований натализумаба

и постмаркетинговых источников. Для пациентов с ПМЛ и анти-ПМЛ вероятности наличия индекса ниже и выше диапазона порогового значения индекса антитела против JCV были рассчитаны с использованием всех доступных данных и применены к алгоритму стратификации риска ПМЛ.

Ниже приводится (таблица 1) оценки риска ПМЛ по порогу индекса у пациентов с положительным антителом без предварительного использования иммунодепрессантов. Оценки риска ПМЛ для порога индекса анти-JCV антител были рассчитаны на основе текущего алгоритма стратификации риска ПМЛ [14].

Таблица 1.

**Оценка риска прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии.  
(Risk assessment of progressive multifocal leukoencephalopathy).**

Оценка риска ПМЛ (95% Кл) на 1000 пациентов (без предварительного использования ИС)			
Порог индекса	1-24 месяцев	25-48 месяцев	49-72 месяцев
≤ 0.9	0.1 (0-0.41)	0.3 (0.04-1.13)	0.4 (0.01-2.15)
≤ 1.1	0.1 (0-0.34)	0.7 (0.21-1.53)	0.7 (0.08-2.34)
≤ 1.3	0.1 (0.01-0.39)	1.0 (0.48-1.98)	1.2 (0.31-2.94)
≤ 1.5	0.1 (0.03-0.42)	1.2 (0.64-2.15)	1.3 (0.46-2.96)
≥ 1.5	1.0 (0.64-1.41)	8.1 (6.64-9.8)	8.5 (6.22-11.28)

Учитывая продольную стабильность индекса анти-JCV-антител у большинства пациентов, уровни анти-JCV-антител в сыворотке, измеренные как индекс, могут дифференцировать риск ПМЛ у пациентов с РС-позитивными анти-JCV-антителами, однако только у тех, у которых не было предшествующего использования иммунодепрессантов. Эта дополнительная информация может помочь стратифицировать риск ПМЛ у пациентов в группе риска. Однако необходимо собрать дополнительные данные, чтобы лучше понять реальную ценность этого измерения.

Критическим для диагностики ПМЛ являются наличие ПМЛ - ДНК в спинномозговой жидкости (СМЖ), оцениваемое с помощью полимеразной цепной реакции и МРТ.

Тем не менее, биопсия мозга является золотым стандартом для его диагностики [2,8]. Существующие терапевтические стратегии в контексте связанных с натализумабом ПМЛ включают прекращение использования натализумаба и рекомендуется курс плазмафереза [18].

Натализумаб является высокоэффективным средством лечения пациентов с рецидивирующими формами РС, у которых есть риск развития ПМЛ, что позволяет провести оценку рискованного эффекта. Сегодня неврологам приходится принимать сложные решения о лечении вместе со своими пациентами, иногда на основе очень ограниченных клинических данных и доказательств. Таким образом, оптимальная оценка рисков и эффективность терапии остается сложной задачей. Однако отказ от терапии может нанести вред пациентам с инвалидизирующим заболеванием, таким как РС [7].

**Цель.** Изучить распространенность антител против вируса Джона Каннингема (JCV) у пациентов с рассеянным склерозом и выявить взаимосвязь между клиническими, демографическими характеристиками и серопозитивностью и серонегативностью к анти-JCV.

**Материалы и методы**

Тип исследования - обсервационное исследование. Мы провели ретроспективную оценку базы данных пациентов с РС, состоящих на учете в кабинете Рассеянного склероза г. Алматы, которые являются кандидатами на натализумаб, в период с апреля 2018 года по июнь 2019 года. В исследование включены 71 пациент, у которых диагноз был диагностирован в соответствии с пересмотренными критериями Макдональда 2017 года. Были изучены несколько факторов, таких как возраст, пол, национальность, длительность заболевания, степень инвалидизации (средний балл по расширенной шкале оценки степени инвалидизации EDSS, предложенной Дж. Куртцке в 1983 году). Для определения когнитивной функции (шкала МОСА (Монреальская когнитивная шкала), созданная в 1996 году Зиадом Насреддином) во время тестирования на антитела к JCV и предшествующая иммунотерапия. Оценена связь между серопозитивностью анти - JCV-антитела и демографическими характеристиками, и характеристиками заболевания.

Данные были проанализированы с помощью статистического пакета R, версия 3.4.0 для Mac. Для сравнения JCV позитивных и негативных были использованы тесты для сравнения количественных данных: *t*-test для независимых групп (Тест Стьюдента) для сравнения средних, Mann-Whitney U test (Wilcoxon) для сравнения медиан.

Для анализа таблиц сопряженности 2\*2 был использован Fisher - exact test, так как он используется для анализа категориальных данных с малым количеством пациентов в ячейках.

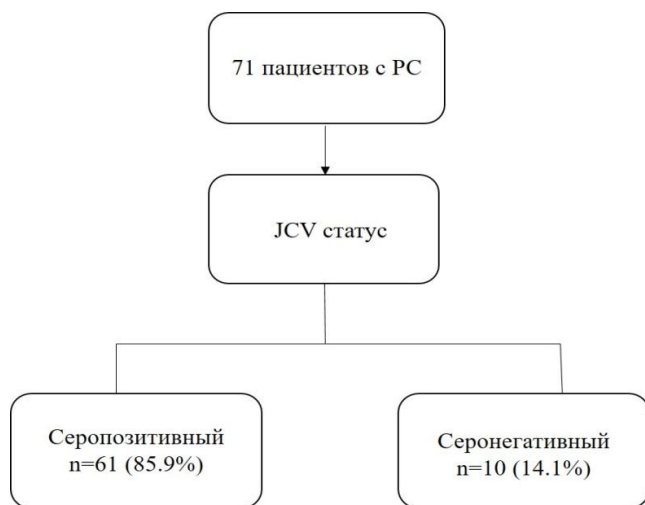
Для определения ассоциации между наличием JCV статусом (серопозитивный / серонегативный) и демографическими и клиническими характеристиками были рассчитаны отношение шансов и 95% Доверительные интервалы. Уровень значимости p-value был установлен на уровне 0.05.

**Результаты**

Из 71 обследованных пациентов с РС (Рисунок 2) на наличие антител против вируса JC были женщины 76.1% (54) и мужчин 23.9% (17).

Средний возраст составил  $41.2 \pm 11.4$  лет, а

длительность заболевания составила  $11.9 \pm 8.7$  лет. Большинство пациентов 77.5% (55) имели рецидивирующий - ремиттирующий РС, вторично - прогрессирующий РС - 14.1% (10), первично - прогрессирующий РС - 8.5% (6).



**Рисунок 2. JCV- статус пациентов с РС. (Figure 2. JCV- status of patients with MS).**

Общая распространенность серопозитивности к антителу против вируса JC составила 85.9% (61), из которых 73.8% составляли женщины. Серопозитивный индекс  $\leq 1.5$  у пациентов - 44.3% (27), индекс  $> 1.5$  у пациентов - 55.7% (34).

Следует отметить, что полученные значения p-value были больше критического 0.05 и 95% доверительные интервалы содержали 1. Возможно,

это было связано с небольшим количеством пациентов в выборке и при увеличении n мы можем получить интересные ассоциации.

Например, шансы быть JCV-позитивными у лиц старше 30 примерно на 27% больше, чем лиц младше 30 (Таблица 2). Но p-value = 0.673 > критического 0.05, следовательно, статистически не значимый результат.

*Дебют заболевания:* пирамидные функции - 18 (25.4), функции мозжечка - 10 (14.1), функции ствола головного мозга - 8 (11.3), функции зрения - 26 (36.6), чувствительность - 9 (12.6). Средний балл по шкале EDSS в исследуемой группе составлял  $3.75 \pm 1.45$  баллов.

*Терапия иммуномодуляторами:* на ИНФ бета -1 b (Бетаферон) - 35 (49.3), ИНФ бета 1 а 44 мкг (Ребиф) - 15 (21.1), ИНФ бета 1 а 30 мкг (Авонекс) - 27 (38.0), Глатирамера ацетат 20 мг (Копаксон) - 13 (18.3).

*Терапия интерферонами:* Интерферон принимали - 63 (88.7), не принимали - 8 (11.3). Длительность терапии иммуномодуляторами (в месяцах, межквартильный размах) - 48 (24-84).

Таблица 2.

**Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от JCV статуса.**

(Comparative characteristics of patients depending on JCV status).

Характеристики		Серопозитивный JCV-статус (n = 61) n (%)	Серонегативный JCV-статус (n = 10) n (%)	Отношение шансов OR	95% Доверительный интервал	p-value <0.05
<b>Возраст</b>	$\geq 30$ лет	51 (83.6)	8 (80.0)	1	0.12-7.86	0.673
	<30 лет	10 (16.4)	2 (20.0)	1.27		
<b>Пол</b>	Мужской	16 (26.2)	1 (10.0)	1	0.38-148.80	0.433
	Женский	45 (73.8)	9 (90.0)	3.16		
<b>Национальность (раса)</b>						
Европеоидная		53 (86.9)	7 (70.0)	1	0.39-15.86	0.180
Азиатская		8 (13.1)	3 (30.0)	2.79		
<b>Длительность заболевания</b>						
Менее 5 лет		12 (19.7)	1 (10.0)	1	0.26-104.5	0.676
5 лет и более		49 (80.3)	9 (90.0)	2.18		
<b>Терапия интерферонами</b>						
Не применяли		7 (11.5)	1 (10.0)	1	(0.12-58.34)	1
Принимали		54 (88.5)	9 (90.0)	1.16		

Серопозитивный результат у пациентов РС европейской расы 86.9%, у пациентов азиатской расы 13.1%. Серопозитивность у пациентов РС европейской расы в 2.79 раза выше, чем у пациентов азиатской расы (p=0.180).

Серопозитивность у мужчин была в 3,16 раза выше, чем у женщин, имела тенденцию к увеличению с возрастом и не была затронута различными иммуномодулирующими терапиями.

Интересно, что у больных с длительностью заболевания менее 5 лет шансы JCV-позитивного статуса в 2.18 раза больше, чем более длительно страдающими РС (p=0.676).

Та же картина с наличием когнитивных нарушений, здесь, возможно у серопозитивных пациентов с длительностью заболевания менее 5 лет, когнитивные нарушения еще не успели развиваться.



Таблица 3.

Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от JCV статуса.  
(Comparative characteristics of patients depending on JCV status).

Характеристики	Серопозитивный JCV - статус (n = 61)	Серонегативный JCV- статус (n = 10)	t-value/ U	p-value
Длительность заболевания (в годах), среднее (стандартное отклонение) медиана [межквартильный интервал]	10.8 (6.9) 10.0 [6.0-14.8]	18.6 (14.4) 13.5 [9.0-20.0]	-2.05* 201.5**	0.045 0.088
Длительность терапии иммуномодуляторами (в месяцах), медиана [межквартильный размах]	42 [24.0-72.0]	96 [58.5-117.0]	200.5**	0.085
Шкала EDSS, Среднее (стандартное отклонение) Медиана [межквартильный размах]	3.9 (1.7) 3.5 [3.0-5.0]	4.6 (1.4) 4.7 [3.5-5.9]	-1.36* 217**	0.177 0.146

На коробчатых диаграммах (Рисунок 3) графически представлена разница в длительности заболевания РС у JCV-позитивных и JCV- негативных пациентов. Медиана длительности заболевания РС у серопозитивных пациентов составляла 10 лет и межквартильный интервал от 6.0-14.8 лет.

Медиана длительности заболевания РС у серонегативных пациентов составляла 13.5 лет и межквартильный интервал от 9.0-20.0 лет (Таблица 3).

Выявленная разница между серопозитивными и серонегативными пациентами (у серопозитивных медиана ниже) была оценена с помощью теста Манна-Уитни и было установлено, что разница была статистически не значимой (p-value=0.088). Данное значение p-value является пограничным и, возможно, при увеличении выборки мы бы увидели статистически значимую разницу.

Подобная картина наблюдается по данным длительности иммуномодулирующей терапии (Рисунок 4).

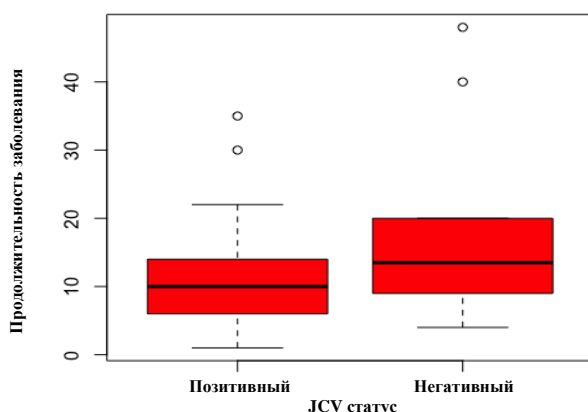


Рисунок 3. Коробчатые диаграммы длительности заболевания РС (в годах) у JCV-позитивных и JCV- негативных пациентов.

(Figure 3. Boxed Duration Charts MS disease (years) in JCV-positive and JCV-negative patients).

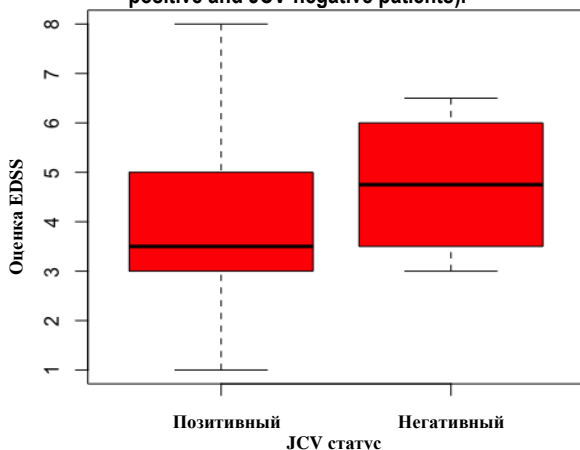


Рисунок 5. Коробчатые диаграммы баллов по шкале EDSS у JCV-позитивных и JCV- негативных пациентов (Figure 5. Box diagrams of points on the EDSS scale in JCV-positive and JCV-negative patients).

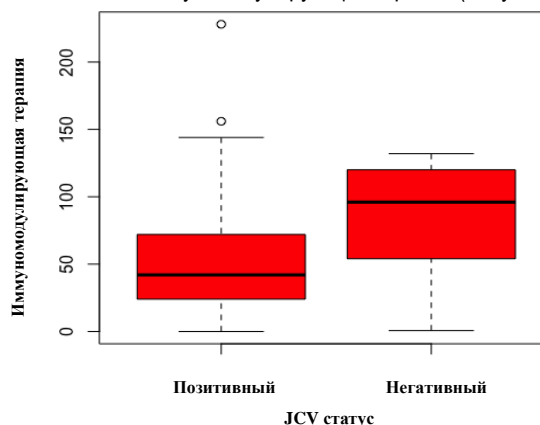


Рисунок 4. Коробчатые диаграммы терапии иммуномодуляторами (в месяцах) у JCV-позитивных и JCV- негативных пациентов (Figure 4. Box diagrams of immunomodulator therapy (in months) in JCV-positive and JCV-negative patients).

На 5-м рисунке видно, что медиана общего балла по шкале EDSS ниже JCV-позитивных пациентов по сравнению с JCV-негативными пациентами, но разница статистически не значима на уровне критического альфа 0.05 (Рисунок 5).

#### Обсуждение результатов

Мы определили распространенность антител против JCV у пациентов с РС, который составил - 85,9%, что является самым высоким из зарегистрированных в мире, в Турции 68%, в Гонконге 80%, в Норвегии 47%, в Италии 58%. Эти результаты могут повлиять на рекомендации препаратов изменяющие течения РС (ПИТРС) для пациентов с РС.

Наше исследование показало, что серопозитивность у мужчин выше, чем у женщин, и имела тенденцию к увеличению с возрастом и не была затронута различными иммуномодулирующими препаратами, течением и обострениями заболевания, когнитивными



нарушениями. Следует отметить, что полученные значения *p*-value были больше критического 0.05 и 95% доверительные интервалы содержали 1. Возможно это было связано с небольшим количеством пациентов в выборке и при увеличении *n* мы можем получить интересные ассоциации.

**Заключение.** Таким образом, исследование подтвердило высокую распространенность антител против JCV у пациентов с РС на 85.9%. Результаты исследований, проведенных до настоящего времени, подтверждают прогностическую ценность измерения антител против JCV в оценке риска ПМП, тем не менее, изменения статуса JCV необходимо учитывать.

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

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

**Сведения о публикации:** ни один фрагмент данной статьи не был опубликован в других журналах и не находится на рассмотрении другими издательствами.

#### Литература:

1. *Aström K.E., Mancall E.L., Richardson E.P. Jr.* Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease // *Brain*. 1958; 81:1.
2. *Berger J.R., Aksamit A.J., Clifford D.B. et al.* PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section // *Neurology*. 2013; 80: 1430–8.
3. *Berger J.R., Pall L., Lanska D., Whiteman M.* Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection // *J Neurovirol* 1998; 4(1):59-68.
4. *Bloomgren G., Richman S., Hotermans C. et al.* Risk of natalizumab – associated progressive multifocal leukoencephalopathy // *N Engl J Med*. 2012; 366:1870-1880.
5. *Brew B.J., Davies N.W., Cinque P., Clifford D.B., Nath A.* Progressive multifocal leukoencephalopathy and other forms of JC virus disease // *Nat Rev Neurol* (2010) 6(12):667–79.10.1038/nrneurol.2010.164
6. *Frisque R.J., Bream G.L., Cannella M.T.* Human polyomavirus JC virus genome // *J Virol*. 1984; 51:458-469.
7. *Heesen C., Kleiter I., Nguyen F. et al.* Risk perception in natalizumab –treated multiple sclerosis patients and their neurologists // *Mult Scler*. 2010; 16:1507-1512.
8. *Katsuchi M.* Prion Disease and Late Infection Research Group: 2017 Treatment Guide for Progressive Multifocal Leucoencephalopathy (PML). [http://prion.umin.jp/guideline/guideline\\_PML\\_2017.pdf](http://prion.umin.jp/guideline/guideline_PML_2017.pdf). Japan.№4879 (28.10.2017)
9. *Kleinschmidt-DeMasters B.K., Tyler K.L.* Progressive multi-focal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis // *N Engl J Med*. 2005; 353: 369–74.
10. *Koralnik I.J., Wuthrich C., Dang X. et al.* JC virus granule cell neuronopathy: a novel clinical syndrome distinct from progressive multifocal leukoencephalopathy // *Ann. Neurol*. 2005; 57:576-580.
11. *Lee P., Plavina T., Castro A. et al.* A second – generation ELISA (STRATIFI JCV DxSelect) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification // *J. Clin Virol*. 2013; 57:141-146.
12. *Padgett B.L., Walker D.L., Zu Rhein G.M. et al.* Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy // *Lancet*. 1971; 1:1257-60.
13. *Perez-Liz G., Del Valle L., Gentilella A., Croul S., Khalili K.* Detection of JC virus DNA fragments but not proteins in normal brain tissue // *Ann Neurol*. 2008; 64:379-387.
14. *Plavina T., Subramanyam M., Bloomgren G. et al.* Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab – associated progressive multifocal leukoencephalopathy // *Ann Neurol*.2014; 76:802-812.
15. *Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. et al.* A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis // *N Engl J Med*. 2006; 354:899–910.
16. *Pucci E., Giuliani G., Solari A. et al.* Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 5: CD007621.
17. *Rollison D.E., Utaipat U., Ryschkewitsch C. et al.* Investigation of human brain tumors for the presence of polyomavirus genome sequences by two independent laboratories // *Int J Cancer*. 2005; 113:769-774.
18. *Ruth A., Ariel V.* Translation neuroimmunology in Multiple sclerosis. Elsevier; 2016. 223-224. ISBN: 978-0-12-801914-6.
19. *Sandborn W.J., Colombel J.F., Enns R., et al.* Natalizumabinduction and maintenance therapy for Crohn's disease // *N Engl J Med*. 2005; 353:1912–25.
20. *Sorensen P.S.* New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27:246-259.
21. *Tan C.S., Koralnik I.J.* Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis // *Lancet Neurol*. 2010;9: 425–37.
22. *Vargas D.L., Tyor W.R.* Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis // *J Investig Med* (2017) 65(5):883–91.10.1136/jim-2016-000339

#### Контактная информация:

**Шарапханова Акшолпан Мейрхановна** – PhD докторант 3-го года обучения по специальности «Медицина» Казахский Национальный Медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** г. Алматы, ул. Утеген батыра 17/4, кв. 29.

**E-mail:** sham8725@mail.ru

**Телефон:** 87014559558

Received: 03 October 2019 // Accepted: 24 November 2019 / Published online: 29 February 2020

DOI: 10.34689/SH.2020.22.1.008

UDC 579.262, 579.61

## THE ROLE OF COMPUTED TOMOGRAPHY IMAGING IN THE TRAINING PROGRAM AND MONITORING THE EFFECTIVENESS OF RADIATION THERAPY FOR CERVICAL NEOPLASMS

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

**Alexandr V. Rakhimbekov** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3894-2397>

**Marat N. Sandybayev** <sup>2</sup>,

**Tatyana I. Belikhina** <sup>2</sup>,

**Alexandra V. Lepikhina** <sup>1</sup>,

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

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

**Natalya Yu. Karnakova** <sup>2</sup>,

**Aygerim S. Omarbayeva** <sup>1</sup>,

**Gaukhar S. Kamzina** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4246-9961>

**Nurgul S. Zhumakanova** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0455-8346>

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

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

### Abstract

**Relevance:** cervical cancer occupies a leading position among the most common types of cancer pathology in the female population worldwide. According to the results of clinical studies, the use of 3D-visualized brachytherapy sessions in the program of complex treatment of cervical cancer at the stage of planning and conducting brachytherapy creates clinically favorable conditions for effective therapy: the risk of displacement of applicators is reduced, the load for the patient and medical staff is reduced, and the stage of brachytherapy is accelerated. The use of computed tomography imaging in a comprehensive approach to diagnosis and treatment provides good indicators of local control in patients with cervical cancer, regardless of tumor size and clinical stage, without increasing the frequency of severe late toxic effects, which is important and remains relevant today.

The purpose of this study is to determine the role of computed tomography in the planning and control of radiation therapy for cervical cancer.

**Materials and methods:** the present study included 18 patients with a verified diagnosis of squamous cell carcinoma of the cervix, who underwent radiation therapy for the pelvic region, the area of regional metastasis up to 50 Gy, preventive irradiation of paraaortic lymph nodes up to 36-40 Gy TFD (total focal dose), followed by brachytherapy under the control of computer tomography imaging.

**Results:** an analysis of the effectiveness of brachytherapy under the control of computed tomographic imaging was performed. After comparing computed tomography images before and after radiation treatment, positive changes were detected in the patients included in the study – a decrease in the volume of the tumor, a decrease in the number and size of regional lymph nodes

**Conclusions:** the use of computed tomography for cervical cancer provides the radiologist with objective information about the state of the primary tumor, the zones of parametral and lymphogenic metastasis.

Thus, the use of computed tomographic imaging for planning and dynamic monitoring during radiation therapy in cervical cancer allows individualizing the radiation conditions, reducing the radiation load on the risk organs, and provides a guarantee of the quality of radiation therapy.

**Keywords:** cervical cancer, radiation therapy, brachytherapy.

Резюме

**РОЛЬ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ  
В ПРОГРАММЕ ПОДГОТОВКИ И КОНТРОЛЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ШЕЙКИ МАТКИ****Тасболат А. Адылханов** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>**Александр В.Рахимбеков** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3894-2397>**Марат Н. Сандыбаев** <sup>2</sup>, **Татьяна И. Белихина** <sup>2</sup>, **Александра В. Лепихина** <sup>1</sup>,**Алмагуль С. Жабагина** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8956-6286>**Ольга Б. Андреева** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2802-9441>**Наталья Ю. Карнакова** <sup>2</sup>, **Айгерим С. Омарбаева** <sup>1</sup>,**Гаухар С. Камзина** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4246-9961>**Нургуль С. Жумаканова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0455-8346><sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан<sup>2</sup> Центр ядерной медицины и онкологии, г. Семей, Республика Казахстан

**Актуальность:** Рак шейки матки (РШМ) занимает лидирующие позиции среди наиболее распространенных видов онкопатологии женского населения во всем мире. По результатам клинических исследований применение 3D-визуализируемых сеансов брахитерапии в программе комплексного лечения рака шейки матки на этапе планирования и проведения брахитерапии создает клинически выгодные условия для эффективной терапии: уменьшен риск смещения аппликаторов, снижена нагрузка для пациента и медицинского персонала, а также ускорен этап проведения брахитерапии. Применение компьютерно-томографической визуализации в комплексном подходе к проблемам диагностики и лечения обеспечивает хорошие показатели локального контроля у пациентов с РШМ независимо от размера опухоли и клинической стадии без увеличения частоты тяжелых поздних токсических эффектов, что имеет важное значение, и остается актуальным на сегодняшний день.

**Целью** настоящего исследования является определение роли компьютерной томографии в планировании и контроле лучевой терапии рака шейки.

**Материалы и методы:** В настоящее исследование было включено 18 пациенток с верифицированным диагнозом плоскоклеточной карциномы шейки матки, которым проведена лучевая терапия на область малого таза, зоны регионарного метастазирования до СД 50 Гр, профилактическое облучение парааортальных лимфатических узлов до СОД 36-40 Гр с последующей брахитерапией под контролем визуализации компьютерной томографии.

**Результаты:** Был проведен анализ эффективности проведения брахитерапии под контролем компьютерной томографической визуализации. После сравнения компьютерных томографических изображений до и после проведенного лучевого лечения у пациентов, включенных в исследование были выявлены положительные изменения – уменьшение объема опухоли, уменьшение количества и размеров региональных лимфатических узлов

**Выводы:** Применение компьютерной томографии при раке шейки матки, обеспечивает врача-радиолога объективной информацией о состоянии первичной опухоли, зон параметрального и лимфогенного метастазирования.

Таким образом, использование компьютерной томографической визуализации для планирования и динамического контроля в ходе лучевой терапии при РШМ позволяет индивидуализировать условия облучения, снизить лучевую нагрузку на органы риска и обеспечивает гарантию качества лучевой терапии.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, лучевая терапия, брахитерпия

Түйіндеме

**ЖАТЫР МОЙЫНЫ ОНЫ БИРАСЫНДА ТЕРАПИЯСЫНЫҢ  
ТИІМДІЛІГІН БАҚЫЛАУ ЖӘНЕ ДАЯРЛАУДАҒЫ  
КОМПЬЮТЕРЛІК ТОМОГРАФИЯНЫҢ РӨЛІ****Тасболат А. Адылханов** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>**Александр В.Рахимбеков** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3894-2397>**Марат Н. Сандыбаев** <sup>2</sup>, **Татьяна И. Белихина** <sup>2</sup>, **Александра В. Лепихина** <sup>1</sup>,**Алмагуль С. Жабагина** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8956-6286>**Ольга Б. Андреева** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2802-9441>**Наталья Ю. Карнакова** <sup>2</sup>, **Айгерим С. Омарбаева** <sup>1</sup>,**Гаухар С. Камзина** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4246-9961>**Нургуль С. Жумаканова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0455-8346><sup>1</sup> КеАҚ «Семей медициналық университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы;<sup>2</sup> Ядролық медицина және онкология орталығы, Семей қаласы, Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі:** жатыр мойны қатерлі ісігі (жатыр мойны обыры) бүкіл әлемде әйелдер популяциясының онкопатологиясының кең таралған түрлерінің арасында жетекші орын алады. Клиникалық зерттеулердің нәтижелері бойынша жоспарлы-брахитерапиялық сатысында жатыр мойны обырын кешенді емдеу бағдарламасында 3D-визуальды брахитерапия сеанстарын қолдану тиімді терапия үшін клиникалық қолайлы жағдай туғызады: аппликатордың орнын ауыстыру қаупі азаяды, науқас пен медициналық персоналға жүктеме азаяды, брахитерапия сатысы жеделдетіледі. Диагностика және емдеу проблемаларына интегралды көзқараста компьютерлік томографиялық бейнені қолдану ісік мөлшері мен клиникалық кезеңіне қарамастан, жатыр мойны обыры бар пациенттерде жергілікті токсикалық әсердің жиілігін арттырмай-ақ маңызды болып табылады, бұл маңызды және маңызды болып қала береді.

**Зерттеудің мақсаты** - жатыр мойны обырына арналған сәулелік терапияны жоспарлау мен бақылаудағы компьютерлік томографияның рөлін анықтау.

**Материалдар мен әдістер:** Бұл зерттеуге жатыр мойнының сквамустық жасушалық карциномасының анықталған диагнозы бар 18 науқас кірді, олар жамбас аймағында, SD 50 Gy дейін аймақтық метастаз аймағында, SOD 36-40 Gy дейін параорталық лимфа түйіндеріне профилактикалық сәулелену, содан кейін брахитерапия жүргізілді. компьютерлік томографияның көмегімен бақылау.

**Нәтижелері:** компьютерлік томографиялық бейнелеуді бақылаудағы брахитерапияның тиімділігіне талдау жасалды. Есептелген томографиялық суреттерді радиациялық емдеуден бұрын және одан кейін салыстырғаннан кейін зерттеуге енгізілген пациенттер оң өзгерістерді анықтады - ісік көлемінің азаюы, аймақтық лимфа түйіндерінің саны мен мөлшерінің төмендеуі

**Қорытынды:** жатыр мойны обырына арналған компьютерлік томографияны қолдану рентгенологқа бастапқы ісіктің жағдайы, параметрлік және лимфогендік метастаздың аймақтары туралы объективті ақпарат береді.

Осылайша, жатыр мойны обырына арналған радиациялық терапия кезінде жоспарлы және динамикалық бақылау үшін компьютерлік томографиялық бейнені қолдану сәулелену жағдайларын жекелендіруге, қауіпті органдарға радиациялық жүктемені азайтуға мүмкіндік береді және радиациялық терапия сапасының кепілі болып табылады.

**Негізгі сөздер:** жатыр мойны обыры, сәулелік терапия, брахитерапия.

#### Bibliographic citation:

Адылханов Т.А., Рахымбеков А.В., Сандыбаев М.Н., Белыхина Т.И., Лепихина А.В., Жабагина А.С., Андреева О.Б., Карнакова Н.Ю., Омарбаева А.С., Камзина Г.С., Жумаканова Н.С. Роль компьютерно-томографической визуализации в программе подготовки и контроле эффективности лучевой терапии при новообразованиях шейки матки // Наука и Здравоохранение. 2020. 1 (Т.22). С.72-79. doi:10.34689/SH.2020.22.1.008

Adykhanov T.A., Rakhimbekov A.V., Sandybayev M.N., Belikhina T.I., Lepikhina A.V., Zhabagina A.S., Andreyeva O.B., Karnakova N.Yu., Omarbayeva A.S., Kamzina G.S., Zhumakanova N.S. The role of computed tomography imaging in the training program and monitoring the effectiveness of radiation therapy for cervical neoplasms // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 1, pp. 72-79. doi:10.34689/SH.2020.22.1.008

Адылханов Т.А., Рахымбеков А.В., Сандыбаев М.Н., Белыхина Т.И., Лепихина А.В., Жабагина А.С., Андреева О.Б., Карнакова Н.Ю., Омарбаева А.С., Камзина Г.С., Жумаканова Н.С. Жатыр мойны обыры сәулелік терапиясының тиімділігін бақылау және даярлаудағы компьютерлік томографияның рөлі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 1 (Т.22). Б. 72-79. doi:10.34689/SH.2020.22.1.008

#### Introduction

Malignant neoplasms are important problem of our time, not only in medicine and biology, but also in the public life of each state. This problem affects the interests of all mankind living on the Globe. According to the International Agency for research on cancer (IARC), more than 12 million new cases of cancer and about 6.2 million deaths from it are registered annually in the world. The annual growth rate of malignant neoplasms is approximately 2%, which exceeds the growth of the world population by 0.3-0.5% [8].

At the same time, malignant neoplasms of the reproductive system organs has the largest share in the structure of women's cancer incidence [12].

Cervical cancer occupies a leading position among the most common types of cancer pathology in the female population worldwide [14], which accounts for 7.9% of all cases of cancer. Malignant neoplasm is the most common cause of death for women in developing countries. In Africa, which has a population of 267.9 million women, approximately 80,372 women are registered with cervical

cancer every year and about 60,000 women die from it, according to these indicators, Africa is the country with the highest incidence and mortality rates from cervical cancer. For comparison, in Western Europe, with a total population of 96 million women, there are 9318 cases and 3794 deaths from cervical cancer each year. In 2008, in America, with a total of 175 million women, there were about 12,000 cases of cancer and 4413 deaths [6].

According to the IARC-International Agency for Research on Cancer more than 500,000 new cases of cervical cancer are diagnosed worldwide each year, which is becoming a common cause of death among women: more than 280,000 cases per year [12].

In Kazakhstan, invasive forms of breast cancer are the most common form of malignant neoplasms of the female genital area. Cervical cancer ranks 5th among all neoplasms and 10th in mortality in the General population of the Republic of Kazakhstan. According to the National Cancer registry, the standardized incidence rate of cervical cancer in 2011 was 22.0 per 100,000 population, and the

mortality rate was 9.0 per 100,000 population [4]. The indicator of the ratio of mortality to the incidence of cervical cancer in 2008 for the Republic of Kazakhstan was 0.55, which corresponded to the level of the countries of the Central Asian region [7]. Since 2008, the national program for screening of cervical cancer in the Republic of Kazakhstan has been using a cytological study (PAP test), which is conducted free of charge in women aged 30-60 years with an interval of 5 years. Three times this program has been supplemented and changed in order to improve it, and in order to improve the quality, liquid Cytology has been introduced since 2011 [15].

Since 2011, the country has been systematically implementing a number of measures within the framework of the state program "Salamatty Kazakhstan" and, subsequently, the program "Densaulyk", which could not but affect the improvement of early diagnosis and timely treatment, and inevitably led to a decrease in this indicator. According to Kaidarova D.R. and co-authors, 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 [2].

According to 2012 data, a total of 9965 women were registered with cervical cancer, 1625 new cases were registered, and 650 people died. There was a fairly high proportion of the 3-4 stages of the disease, which was 30%, by age composition, the most cases were in the 30-58-year-old cohort, and the annual mortality rate was 21.0% [10].

The main problem is the late remains to treatment of patients for medical care and, accordingly, the increase in the number of cases of cervical cancer in the advanced stage of the process. Locally advanced forms of cervical cancer were and still are a serious social threat and the main cause of death among the female population after breast cancer. For women with locally advanced cervical cancer, the standard of care has evolved from remote radiotherapy alone (RRT) to combined remote radiotherapy and brachytherapy (BT) with parallel chemotherapy [9]. Accordingly, effective treatment of locally common forms of cervical cancer is one of the most important tasks of modern oncogynecology [1, 3].

Thanks to the introduction of new computer technologies, the development of brachytherapy planning also does not stand still. The recommendations of the European Organization for research And Treatment of Cancer (GEC-ESTRO) support the strategy of adaptive brachytherapy, since this treatment method is based on irradiation of the volume, in which the goal changes with each fraction of brachytherapy, based on the response to treatment [5, 11]. According to the results of clinical studies, the use of 3D-visualized brachytherapy sessions in the program of complex treatment of cervical cancer at the stage of planning and conducting brachytherapy creates clinically favorable conditions for effective therapy: the risk of displacement of applicators is reduced, the load for the patient and medical staff is reduced, and the stage of brachytherapy is accelerated.

Thus, the use of computed tomography imaging in a comprehensive approach to diagnosis and treatment provides good indicators of local control in patients with cervical cancer, regardless of tumor size and clinical stage, without increasing the frequency of severe late toxic effects [13], which is important and remains relevant today.

**Objective:** to determine the role of computed tomography in the planning and control of radiation therapy for cervical cancer.

**Materials and methods:** This study was carried out within the framework of the "Grant funding for research" of Semey Medical University, agreement No. 26 of 23.05.2018, which is directed by one of the fragments of the gratuitous multicenter project Forum for Nuclear Cooperation of Asia (FNCA). The clinical base of the research is the Center of nuclear medicine and Oncology, Semey city, Republic of Kazakhstan.

The object of the study is patients with squamous cell carcinoma of the cervix of stages IIB and IIIB, who do not have confirmed metastases and without previous chemotherapy (CT), radiation therapy (RT) and surgical interventions for this localization, who underwent complex chemo radiotherapy.

*Inclusion criteria:*

1. Squamous cell carcinoma of the cervix.
2. Stage IIB (4 cm diameter) and IIIB (according to the international classification FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics).
3. Age: from 20 to 70 years.
4. The General condition of the patient (Performance status (PS) on the Karnovsky's scale and ECOG - who-0-2.
5. Without previous ChT, RT and surgical interventions for this localization.
6. Written informed consent.
7. No metastases to the paraaortic lymph nodes

*Exclusion criteria:*

1. Concomitant somatic diseases in severe form.
2. A history of other malignancies over the past 5 years, with the exception of basal cell carcinoma or squamous cell carcinoma of the skin.
3. Tumor with infiltration of the lower 1/3 of the vagina.
4. Pregnancy or lactation.

The features of modern radiation therapy of tumors of the female reproductive system are:

1. Irradiation of large volumes of tissue;
2. Simultaneous or sequential use of systemic (often toxic) medications (cytostatics, hormones) with radiation therapy);
3. the use of radiation therapy after surgical treatment (radical, palliative and organ-preserving), which requires an individual approach to planning radiation therapy from the position of individualization of its timing, the volume of radiation, single and total absorbed doses.

**Results**

This study included 18 patients with a verified diagnosis of squamous cell carcinoma of the cervix, who underwent radiation therapy for the pelvic region, regional metastasis zones up to 50 Gy, and preventive radiation of paraaortic lymph nodes up to 36-40 Gy TFD, followed by brachytherapy under the control of computed tomography imaging.

Radiation plans were calculated using appropriate computer programs (Varian radiotherapy complex, which includes the ECLIPSE planning system, 2015).

The residual tumor volume of the cervix and risk organs (bladder, rectum, and sigmoid colon) were determined using a series of computer tomographic images in relation to the installed applicator system, respectively, in three image projections – axial, sagittal, and coronary.



Figure 1. Computed tomography of the patient B. 1962, patient with cervical cancer before radiation therapy: a sharp hypertrophy of the supravaginal part of the cervix, deformation of the bladder, which is attached to the cervix throughout; the iliac lymph nodes are visualized.

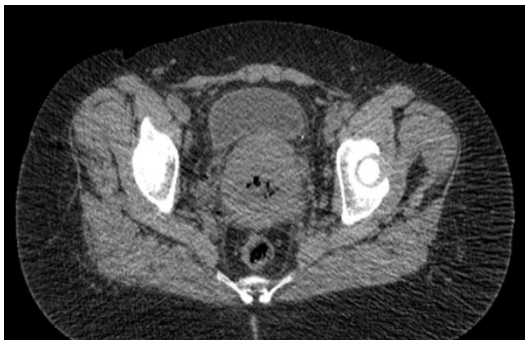


Figure 2. Computed tomography of the patient L. 1960: enlarged supravaginal part of the cervix, not pronounced deformation of the posterior wall of the bladder; external and internal inguinal lymph nodes are visualized.



Figure 3. Computed tomography of patient B. 1962, a patient with cervical cancer after radiation therapy: reduction of the volume of the supravaginal part of the uterus, reduction of the deformation of the bladder; lymph nodes are not visualized.



Figure 4. Assessment of the correct location of the tandem and ovoids. On tomograms of a patient born in 1959 with cervical cancer, the installed Central applicator in the uterine cavity and ovoid applicators in the vagina, axial and sagittal sections are visualized. The neck applicator is indicated by a white arrow.

The correct location of the central applicator and two side ovoid applicators was evaluated using a series of tomographic images. The correct and precise location of the applicators is necessary, since this determines the efficiency and uniformity of the distribution of the specified radiation dose. At this stage, it is very important that the radiologist critically assess the location of the tandem and ovoids and determine the optimal placement of sources used in brachytherapy. The cervical limiter should be at the level of the cervix, and the tandem should be in the middle of the distance between the two ovoids, thus separating them, as shown in figure 4. The same picture of the location of the applicators must be obtained on the side tomograms to confirm the correct location of the applicators, which will guarantee the uniformity and correct distribution of the radiation dose.

After that, the cervical tumor and critical organs were delineated using CT images according to GEC-ESTRO recommendations.

CT images were used to distinguish:

\* HR-CTV (high risk, high risk zone) - a zone that includes a cervical tumor and possible spread of the tumor beyond the cervix (residual infiltration of parametral / paravesical / pararectal tissue)

\* IR-CTV (Intermediate risk, intermediate risk zone)- microscopic spread of the tumor process, covering HR-CTV with a margin.

Critical organs: the bladder, rectum, and sigmoid colon.

An analysis of the effectiveness of brachytherapy under the control of computed tomographic imaging was performed. After comparing computed tomography images before and after the treatment, positive changes were detected in all cases – a decrease in the volume of the tumor, a decrease in the number and size of regional lymph nodes.

#### Discussion

The tasks that are solved when planning radiation therapy for cervical cancer have significant differences and also depend on many factors.

These factors include:

- treatment method (combined, complex, radical / palliative, combined radiotherapy, etc.);
- morphological structure of the tumor, which indirectly "reflects and affects" the radiosensitivity of the tumor;
- functional state of the body and radiation-risk organs located near the tumor.

The above is dependent on the General clinical concept of special treatment and the actual course of radiation therapy. At the same time, it should be noted that individual planning of radiation therapy largely depends on the location of the tumor itself.

Based on the above, it is necessary to clearly select the irradiation area when planning 3D-visualized BT sessions, which is carried out strictly under the control of computed tomography.

At stage 1, all patients with cervical cancer received conformal radiation therapy for the pelvic area and regional metastasis zones up to a total focal dose (TFD) of 50 Gy against the background of weekly administration of chemotherapy using the Cisplatin 40 mg (Cisplatin Pharmachemie, B.V. (Netherlands) scheme at week 5, remote radiation therapy was performed to assess the residual volume of the cervical tumor, all patients underwent

a control CT examination of the pelvic area. At stage 2, prophylactic irradiation of paraaortic lymph nodes was performed by remote radiation therapy, TFD 36-40 Gy.

At 3 stage, BT was performed with three-dimensional dosimetric planning based on computer tomographic images.

Before choosing a specific system type applicator for a particular patient were evaluated by anatomy-pathological situation when the recto vaginal examination: it was determined a residual tumor volume of the cervix at the time of BT planning, the severity of the arches, the length of the uterine cavity during the preliminary sensing. Additional information about the residual volume of the cervical tumor was analyzed using pre-performed computed tomography of the pelvic organs at the end of the course of remote irradiation.

In our study, taking into account the available capabilities, all patients used a uterine endostat with different angles of inclination along the Central axis of 30, 45, 60 degrees with two ovoid applicators.

The introduction of endostats into the uterine cavity was performed under General sedation in order to ensure good relaxation of the pelvic muscles, provide comfort for the patient and facilitate the introduction of the endostat for the doctor. Prior to the introduction of applicators, a Foley catheter was inserted into the bladder with a contrast of the last 1.5-2 ml of 76% urographin for subsequent CT examination. Under general anesthesia, the cervical canal was expanded with Geger dilators to no. 5-6. A uterine endostat of the selected length was inserted into the uterine cavity, then ovoid applicators were inserted into the vaults of the vagina, which were fixed together with a lock.

The next stage is computed tomography preparation for planning and monitoring radiation therapy in patients diagnosed with cervical cancer.

The study was carried out on a 16-slice computer tomography device by General Electric "Optima" (2014, Germany).

At the first stage, computed tomography was performed as a diagnostic method included in the General research algorithm to clarify the organ and non-organ spread of the tumor, especially in patients with adverse prognosis factors. In the future, computed tomography was performed in the mode of computer tomographic planning and computer tomographic control.

As shown by our research and subsequent data analysis the following methodological principles must be followed for optimal planning of radiation therapy and subsequent computed tomography control:

1. the position of the patient on her back, using an individual vacuum mattress with fixation, and identical conditions were met, both during planning and during therapy;
2. scan parameters: the thickness of the slice and the step of the tomograph is 5mm
3. reducing the size of the image field.

All patients were examined with a full bladder.

The volume of the study was determined depending on the clinical diagnosis and the task of computer tomography - from the level of the Th12 - L1 vertebral bodies to the upper third of the femur bones, which was in accordance with the nature of metastasis of these tumors.



When a clinically determined lesion of the vaginal tube to the lower third (or including it along the vulvar edge) - the beginning of a CT scan-the first scan was oriented to the entrance to the vagina.

Next, several scans were performed at the level of the maximum tumor size with a tomograph step of 5 and a slice thickness of 5 mm to clarify the spread to neighboring organs and to the surrounding tissue. Further, the study was performed according to the usual program for the pelvic area.

After the diagnostic stage of the computed tomography study, the further study was completed according to the topometric study program: two "marking" scans were oriented along the upper, lower borders and the center of the planned radiation field in front and behind with marking on the skin and marking the study levels on the front topogram for computer tomographic control and correction of the radiation program if there are appropriate clinical indications.

Computed tomographic examination of regional metastasis zones with signs of metastatic lymph node lesions performed to clarify the localization of pathological lymph nodes relative to the bone structures of the pelvis and to make their projection on the patient's skin.

At the same time, computed tomography allows us to determine the linear dimensions and volumes of the visualized lesions, as well as "areas of medical interest" (organs located near the tumor).

The radiation load during computer tomography was 4.8 mSv-5.6 mSv.

When monitoring the effectiveness of radiation therapy using computed tomography for cervical cancer and drawing up a Protocol for describing the study, the following algorithm for analyzing the data of a computed tomography study must be followed:

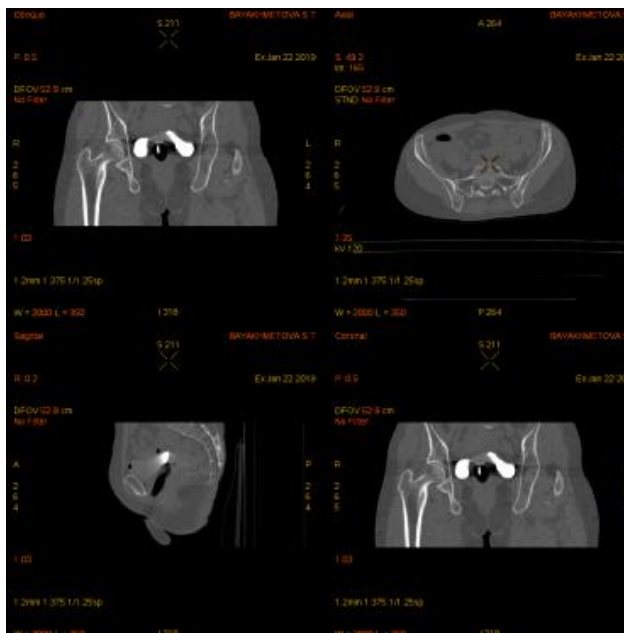
- the size of the cervix and the body of the uterus with manifestations that characterize the accompanying non-oncological pathology (fibroids, cysts and other similar formations);
- signs of tumor spread to the lower segment of the uterus;
- signs of infiltration of parametral and / or retrovesical fiber;
- signs of growth of the tumor in the bladder;
- visualized groups of metastatic lymph nodes of the pelvis and paraaortic group.

According to the computer tomographic study, the conclusion was made about the decrease or increase in the pathological formation, which could be caused by the phenomena of edema as a manifestation of the radiation reaction or the progression of the main process.

### Conclusions

The use of computed tomography for cervical cancer provides the radiologist objective information about the state of the primary tumor, the zones of parametral and lymphogenic metastasis.

Thus, the use of computed tomographic imaging for planning and dynamic monitoring during radiation therapy in cervical cancer allows individualizing the radiation conditions, reducing the radiation load on the risk organs, and provides a guarantee of the quality of radiation therapy.



**Figure 5. Patient placement during planning of radiation therapy.**

*This research was carried out within the framework of the "Grant funding for research" of Semey Medical University, no. 26 of 23.05.2018.*

**Conflict of interest** - not declared.

### Contribution of authors:

*Adylkhanov T.A. - scientific management; Rakhimbekov A.V. - chief author, processing and analysis of the material; Zhabagina A.S. - chief author, set of material; Andreyeva O.B. - material processing; Zhumakanova N.S. - English translation, material processing; Kamzina G.S. - English translation, stylistic correction; Sandybayev M.N., Belikhina T.I., Lepikhina A.V. - scientific support; Kamakova N.Yu., Omarbayeva A.S. - set of material.*

### Литература:

1. *Ашрафян Л.А. и др.* Современные лучевые методы диагностики (сонография и магнитно-резонансная томография) в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки IIb-IIIb стадии // Сибирский онкологический журнал. 2008. №5. С.16-22.
2. *Кайдарова Д.Р., Кайрбаев М.Р., Болатбекова Р.О.* Эпидемиология рака шейки матки в республике Казахстан за 10 лет (2007-2016 гг.) // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63. №. 4. С. 572-579.
3. *Крейнина Ю.М.* Современные тенденции и методы визуально-контролируемой лучевой терапии в лечении местнораспространенного рака шейки матки // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2011. Т.4. №11.
4. *Нургазиев К.Ш. и др.* Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 год (статистические материалы) // Статистические материалы. Алматы. 2012. Т. 201. С. 108.
5. *Banerjee R., Kamrava M.* Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review // International journal of women's health. 2014. Vol. 6. Pp. 555.
6. *Darlin L.* studies on Cervical cancer prevention and treatment // Department of Obstetrics and Gynecology, Lund University, 2013. Vol. 2013. No. 142.

7. Igissinov N. et al. Epidemiological aspects of morbidity and mortality from cervical cancer in Kazakhstan // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012. Vol. 13. no. 5. Pp. 2345-2348.

8. Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *International journal of cancer*. 2015. Vol. 136. No. 5. P. 359-386

9. Green J. A. et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterus cervix: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet*. 2001. Vol. 358. no. 9284. P. 781-786.

10. 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. 217: 11-15. 9.

11. Kirisits C., Erickson B., Pötter R. Gynecologic radiation therapy // Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011. P. 382-386.

12. National Comprehensive Cancer Network et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical cancer [Internet]. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; [cited 2018 Mar 22].

13. Ohno T. et al. In-room computed tomography-based brachytherapy for uterine cervical cancer: results of a 5-year retrospective study // *Journal of radiation research*. 2016. Vol. 58. No. 4. Pp. 543-551.

14. Parkin D. M. et al. Global cancer statistics, 2002 // *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005. Vol. 55. No. 2. P. 74-108.

15. Rogovskaya S.I. et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western countries of the former Soviet Union, Caucasus region and Central Asia // *Vaccine*. 2013. Vol. 31. C. H46-H58.

#### References:

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

2. Kaidarova D.R., Kajrbaev M.R., Bolatbekova R.O. Epidemiologiya raka sheiki matki v Respublike Kazakhstan za 10 let (2007-2016 gg.) [Epidemiology of cervical cancer in the Republic of Kazakhstan for 10 years (2007-2016)]. *Voprosy onkologii* [Questions of Oncology]. 2017. T. 63. № 4. pp. 572-579. [in Russian]

3. Kreinina Yu. M. Sovremennye tendentsii i metody vizual'no-kontroliruemoi luchevoi terapii v lechenii mestno-

rasprostrannogo raka sheiki matki [Current trends and methods of visually-controlled radiation therapy in the field of locally advanced cervical cancer]. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii* [Bulletin of the Russian Scientific Center for Radiological Radiology of the Ministry of Health of Russia]. 2011. T. 4. №.11. [in Russian]

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

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

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

7. Igissinov N. et al. Epidemiological aspects of morbidity and mortality from cervical cancer in Kazakhstan. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012. T. 13. № 5. C. 2345-2348.

8. Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015. – Vol. 136. №5. P. 359-386

9. Green J.A. et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2001. Vol. 358. №. 9284. P. 781-786.

10. Kausova G., Eleubaeva J., Shibanova A., Kusainova B. (2013) The problem of early detection of cervical cancer in the Republic of Kazakhstan. *Georgian Med News*; 217: 11-15.9.

11. Kirisits C., Erickson B., Pötter R. *Gynecologic radiation therapy*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011. P.382-386.

12. National Comprehensive Cancer Network et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical cancer [Internet]. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; [cited 2018 Mar 22].

13. Ohno T. et al. In-room computed tomography-based brachytherapy for uterine cervical cancer: results of a 5-year retrospective study. *Journal of radiation research*. 2016. T. 58. №4. C. 543-551.

14. Parkin D.M. et al. Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005. Vol. 55. №2. P. 74-108.

15. Rogovskaya S.I. et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western countries of the former Soviet Union, Caucasus region and Central Asia. *Vaccine*. 2013. T. 31. C. H46-H58.

#### \*Correspondence:

**Rakhimbekov Alexandr V.** - MD, Assistant, Department of Radiology and Nuclear Medicine, Semey, Kazakhstan.

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

**E-mail:** Rakhimbekov85av@mail.ru

**Телефон:** +7 747 9846299

Получена: 18 октября 2019 / Принята: 04 декабря 2019 / Опубликовано online: 29 февраля 2020

DOI:10.34689/SH.2020.22.1.009

УДК 617.635

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СУХОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ ВИТАМИНО-МИНЕРАЛЬНЫМ КОМПЛЕКСОМ, СОДЕРЖАЩИМ ЛЮТЕИН

Юлия М. Семенова <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1324-7806>

Улжан К. Турусбекова <sup>1</sup>, Айгерим Е. Кайрбекова <sup>1</sup>, Динара Д. Магауина <sup>1</sup>, Анселм Кампик <sup>2</sup>, Антон О. Юрковский <sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Клиника Офтальмологии Университета Людвиг Максимилиана, г. Мюнхен, Германия;

<sup>3</sup> Новосибирский Государственный медицинский университет, студент, г. Новосибирск, Российская Федерация.

### Резюме

**Актуальность:** Возрастная макулярная дегенерация является основной причиной слепоты в развитых странах мира.

**Цель:** оценить клиническую эффективность применения препарата Слезавит в лечении пациентов с сухой формой возрастной макулярной дегенерации (ВМД).

**Методы исследования:** Контролируемое клиническое исследование, в которое вошли 34 пациента из основной группы и 29 пациентов из контрольной группы, которые были обследованы методами визометрии, субъективной рефрактометрии, прямой офтальмоскопии, оптической когерентной томографии (ОКТ) и опрошены на предмет состояния центрального зрения до начала исследования и после его завершения (через 1 год). Исследование проводилось на базе Учреждения "Офтальмохирургия" г. Семей, с 19.12.2018 по 25.12.2019 гг.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью статистического пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, лицензия ГМУ г. Семей). Для описания количественных данных использовались доли, среднее значение и стандартная ошибка (SE). Уровень статистической значимости используемых тестов был определен как 5% ( $p \leq 0,05$ ).

**Результаты:** отмечалось незначительное повышение остроты зрения у пациентов в группе, принимавших Слезавит по 1 капсуле 1 раз в день в течение 3 месяцев. Одновременно, отмечалось незначительное ухудшение остроты зрения у пациентов в группе, не принимавшей никаких витаминно-минеральных комплексов. Также, у пациентов в контрольной группе наблюдалось прогрессирование заболевания, что проявлялось как утяжеление категории ВМД. У пациентов в группе «Слезавита» отмечалось уменьшение толщины макулы в зоне 3 мм по данным ОКТ, улучшение субъективного восприятия собственных зрительных функций по сравнению с пациентами из контрольной группы, у которых была выявлена отрицательная динамика.

**Заключение:** прием препарата Слезавит у пациентов с сухой ВМД оказывает благотворное воздействие на состояние зрительных функций, уменьшение отека макулы и субъективное восприятие центрального зрения, по сравнению с пациентами, не принимавшими никаких витаминно-минеральных комплексов.

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация, витамины, минералы, лютеин.

### Abstract

## TREATMENT OF PATIENTS WITH DRY AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION WITH LUTEIN-CONTAINING VITAMIN-MINERAL COMPLEX: THE OUTCOMES OF ONE-YEAR STUDY

Yuliya M. Semenova <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1324-7806>

Ulzhan K. Turusbekova <sup>1</sup>, Aigerim E. Kairbekova <sup>1</sup>, Dinara D. Magauina <sup>1</sup>, Anselm Kampik <sup>2</sup>, Anton O. Yurkovskiy <sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Ophthalmology Clinic of the University of Ludwig Maximilian, Munich, Germany;

<sup>3</sup> Novosibirsk State Medical University, student, Novosibirsk city, Russian Federation.

**Background:** Age-related macular degeneration is the major cause of blindness in developed world nations.

**Aim:** to evaluate the clinical effectiveness of Slezavit in the treatment of patients with dry of age-related macular degeneration.

**Methods:** This was a controlled clinical trial that included 34 patients from the study group and 29 patients from the control group who were examined by visometry, subjective refractometry, direct ophthalmoscopy, optical coherence tomography (OCT) and were interviewed for self-appraisal of their central vision (at the beginning of the study and one year later). The study hold at "Ophthalmic Microsurgery" Hospital, Semey, in the period from 19 December, 2016 to 25 December, 2017.

The statistical data treatment was carried out with the help of SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, licenced by Semey Medical University). Proportions, means and standard error (SE) were used for the analysis of quantitative data. The level of statistical significance was preset at  $p \leq 0,05$ .

**Results:** There was a slight increase in visual acuity in patients from the study group, who consumed one capsule of Slezavit once a day per 3 months. At the same time, there was a slight deterioration in visual acuity of patients in the control group, who did not take any vitamin-mineral complexes. Also, patients from the control group witnessed the ARMD progression, which was manifested as deterioration of the ARMD category. Patients in the "Slezavit" group had a decrease in the thickness of the macula within 3 mm zone, based on OCT, and experienced improvement in the subjective perception of the state of their visual functions compared to the patients from the control group in whom negative dynamics were detected.

**Conclusion:** prescription of Slezavit to the patients with dry AMD has a beneficial effect on the state of their visual functions, reduction of macula swelling and subjective perception of central vision, compared with the patients who did not take any vitamin-mineral complexes.

**Key words:** age-related macular degeneration, vitamins, minerals, lutein.

Түйіндеме

## ҚҰРҒАҚ ЫЛҒАЛДЫ МАКУЛЯРЛЫ ДЕГЕНЕРАЦИЯСЫ БАР НАУҚАСТАРДЫ ҚҰРАМЫНДА ЛЮТЕИН БАР ДӘРУМЕНДІ- МИНЕРАЛДЫ КЕШЕНМЕН ЕМДЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ

Юлия М. Семенова <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1324-7806>

Улжан К. Турусбекова <sup>1</sup>, Айгерим Е. Кайрбекова <sup>1</sup>, Динара Д. Магауина <sup>1</sup>,  
Анселм Кампик <sup>2</sup>, Антон О. Юрковский <sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Людвиг Максимилиан Университетінің Офтальмология клиникасы, Мюнхен қ., Германия

<sup>3</sup> Новосибирск қаласының мемлекеттік медицина университеті,  
Новосибирск қ., Ресей Федерациясы.

**Өзектілігі:** Жас ерекшелігіне байланысты макулярлы дегенерация әлемнің дамыған елдерінде соқырлықтың негізгі себебі болып табылады.

**Мақсаты:** жасқа байланысты макулярлы дегенерацияның құрғақ түрімен науқастарды емдеу кезінде Слезавит препаратының клиникалық тиімділігін бағалау.

**Зерттеу әдістері:** Өзіндік дизайны бойынша бұл визометрия, субъективті рефрактометрия, тікелей офтальмоскопия, оптикалық когеренттік томография (ОКТ) әдістерімен қаралған және зерттеуге дейін және зерттеу аяқталғаннан кейін (1 жылдан кейін) орталық көру жүйесінің жағдайы туралы сұрастырылған негізгі топтағы 34 науқас және бақылау тобынан 29 науқасты қамтитын клиникалық зерттеу болып табылады. Зерттеу Семей қаласының "Офтальмохирургия" Мекемесінің базасында 19.12.2018 дан 25.12.2019 жж аралығында жүргізілді.

Зерттеу нәтижелерін статистикалық өңдеу SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Семей мемлекеттік медицина университетімен лицензияланған) статистикалық бағдарламалық қамтамасыздандырудың көмегімен жүзеге асырылды. Сандық мәліметтерді сипаттау үшін фракциялар, орташа және стандартты қателер (SE) қолданылды. Пайдаланылған сынақтардың статистикалық маңыздылығы 5% ( $p \leq 0,05$ ) анықталды.

**Нәтижелер:** Слезавит препаратының 1 капсуласын күніне 1 рет 3 ай бойы қабылдаған топтағы науқастардың көру қабілетінің шамалы жоғарылауы байқалды. Сонымен қатар, ешқандай дәруменді-минералды кешен қабылдамайтын топтағы науқастардың көру өткірлігінің біршама нашарлауы байқалды. Сондай-ақ, бақылау тобындағы науқастарда аурудың өршуі байқалды, бұл жасқа байланысты макулярлы дегенерация (ЖБМД) санатының жоғарылауы ретінде көрінді. «Слезавит» тобының науқастарында ОСТ мәліметтеріне сәйкес макула аймағының қалыңдығының 3мм төмендегенін, теріс динамика анықталған бақылау тобындағы науқастармен салыстырғанда көру функцияларының субъективті қабылдауының жақсарғанын көрсетті.

**Қорытынды:** Құрғақ жасқа байланысты макулярлы дегенерациясы бар науқастарда «Слезавит» препаратын қабылдау витаминді-минералды кешендер қабылдамаған науқастармен салыстырғанда көру функцияларының жағдайына, макулярлы ісінудің төмендеуіне және орталық көру қабілетінің субъективті қабылдауына жағымды әсер етеді.

**Негізгі сөздер:** жасқа байланысты макулярлы дегенерация, дәрумендер, минералдар, лютеин, возрастная макулярная дегенерация, витамини, минералы, лютеин.

**Библиографическая ссылка:**

Семенова Ю.М., Турусбекова У.К., Кайрбекова А.Е., Магауина Д.Д., Кампик А., Юрковский А.О. Результаты лечения пациентов с сухой возрастной макулярной дегенерацией витамино-минеральным комплексом, содержащим лютеин // Наука и Здравоохранение. 2020. 1 (Т.22). С.80-87. doi:10.34689/SH.2020.22.1.009

Semenova Yu.M., Turusbekova U.K., Kairbekova A.E., Magauina D.D., Kampik Anselm, Yurkovskiy A.O. Treatment of patients with dry age-related macular degeneration with lutein-containing vitamin-mineral complex: the outcomes of one-year study // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 1, pp. 80-87. doi:10.34689/SH.2020.22.1.009

Семенова Ю.М., Турусбекова У.К., Кайрбекова А.Е., Магауина Д.Д., Кампик А., Юрковский А.О. Құрғақ ылғалды макулярлы дегенерациясы бар науқастарды құрамында лютеин бар дәруменді-минералды кешенмен емдеу нәтижелері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 1 (Т.22). Б. 80-87. doi:10.34689/SH.2020.22.1.009

**Актуальность**

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является основной причиной необратимой слепоты в развитых странах мира. Всего в мире насчитывается около 8 миллионов слепых, из них только в США проживает 1,75 миллиона человек [1]. На долю сухой формы, которая характеризуется перераспределением пигмента, появлением друз и истончением пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) приходится 80-90% всех случаев ВМД. К сухой ВМД первой категории относят наличие не менее пяти мелких друз (размером  $\leq 62$  мкм), второй категории – несколько мелких друз, несколько друз среднего размера (63-124 мкм) и/или пигментные изменения. Третья категория сухой ВМД представляет собой промежуточную стадию, которая характеризуется большим количеством друз среднего размера, одной или несколькими крупными друзами ( $\geq 125$  мкм) или не центрально расположенным очагом географической атрофии. В то же время, четвертая категория ВМД представляет собой далеко зашедшую стадию с центральной географической атрофией или хориоидальной неоваскуляризацией [14].

В основе патофизиологических процессов развития сухой ВМД лежит воздействие фотодинамического стресса, воспаления и реактивных форм кислорода, которые нарушают фагоцитоз наружных сегментов фоторецепторов клетками ПЭС. Накопление липофусцина приводит к образованию друз, гибели клеток ПЭС и снижению остроты зрения [9]. Гистопатологически, друзы в глазах с макулярной дегенерацией содержат окисленные липиды, мембраноатакующий комплекс С5b-9, бета-амилоиды, аполипопротеин Е и легкие цепи иммуноглобулинов [5;11]. Бета-амилоид активирует компоненты комплементарного каскада, что токсично для клеток ПЭС и стимулирует развитие ВМД [2,15,18].

В последние десятилетия был успешно апробирован ряд методик лечения влажной ВМД, которые включали в себя лазерную коагуляцию, фотодинамическую терапию, интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза (анти-VEGF) и стероидов. В результате, стабилизации зрительных функций удается достичь у 70% пациентов, а порядка 30% пациентов улучшают свое зрение [13]. Несмотря на революционный прорыв в сфере лечения влажной ВМД, не существует общепризнанной методики, способной гарантировать успешный исход в лечении сухой ВМД, но есть несколько перспективных методов лечения, в том числе на стадии исследований.

Факторы, снижающие воспаление и окислительный стресс, такие как витамины, имеют потенциал в лечении ВМД. Витамины обладают защитным действием в отношении фоторецепторов и клеток ПЭС, а каротиноиды поглощают сине-фиолетовую часть спектра, нейтрализуют окислители и свободные радикалы [7]. Исследование возрастных заболеваний глаза (Age-Related Eye Disease Study – AREDS) показало, что высокие дозы витаминов С и Е, бета-каротина и цинка замедляют прогрессирование ВМД и значительно снижают риски ее развития [10]. В мае 2013 года, по итогам дополнительных исследований, были внесены изменения в состав формулы, апробированной в ходе AREDS, а лютеин с зеаксантином оказались безопасной и эффективной альтернативой бета-каротину [17].

**Целью** данного исследования стала оценка клинической эффективности комплекса веществ, включающих в себя витамины группы В, С, Е, а также лютеин, зеаксантин, цинк, хром, селен, медь, (препарат Слезавит) в лечении пациентов с сухой формой возрастной макулярной дегенерации.

**Материалы и методы.** По своему дизайну данное исследование было проспективным контролируемым клиническим. Материалами исследования стали 63 пациента (126 глаз), наблюдавшихся с возрастной макулярной дегенерацией в Учреждении «Офтальмохирургия» города Семей за период с 19 декабря 2018 года по 25 декабря 2019 года. В состав основной группы вошли 34 пациента (68 глаз), в состав контрольной – 29 пациентов (58 глаз). Все пациенты из основной группы получали препарат «Слезавит» (Украина, Киев) по 1 капсуле 1 раз в день, в течение 3 месяцев (с 19 декабря 2018 года по 19 марта 2019 года), пациенты из контрольной группы не получали никаких витаминно-минеральных комплексов.

Критериями включения пациентов стали наличие сухой ВМД и желание принять участие в исследовании, критериями исключения – отказ от участия в исследовании и прием любых витаминно-минеральных комплексов.

Все пациенты были обследованы методами визометрии, субъективной рефрактометрии, прямой офтальмоскопии, оптической когерентной томографии (ОКТ) и опрошены на предмет состояния центрального зрения [6]. Обследования пациентов проводились дважды – до начала приема препарата и спустя один год. Необходимо отметить, что первоначальное число пациентов, вошедших в исследование, составило 66

человек, однако 3 пациента (2 человека из основной и 1 человек из контрольной группы) по неустановленным причинам не явились на последний осмотр. Перед началом исследования пациенты дали информационное согласие на участие в нем.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью статистического пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, лицензия ГМУ г. Семей). Для описания количественных данных использовались доли, среднее значение и стандартная ошибка (SE). Уровень статистической значимости используемых тестов был определен как 5% ( $p \leq 0,05$ ).

**Результаты**

В Таблице 1 представлена демографическая характеристика пациентов, вошедших в основную и контрольную группы, по результатам последнего осмотра.

Как следует из Таблицы 1, обе исследуемые группы были сопоставимы по своим демографическим характеристикам. Самому молодому пациенту в основной группе было 47 лет, в контрольной группе – 46 лет; самому старшему пациенту в основной группе

было 86 лет, в то время как в контрольной группе – 83 года. Пациенты женского пола преобладали как в группе исследования, так и группе контроля (67,7% и 58,6%, соответственно). Казахи были преобладающим этносом в обеих группах исследования (50% пациентов в основной группе и 55,2% – контрольной).

Таблица 1.

**Демографические данные пациентов, вошедших в исследование.**

(Demographic characteristics of study population).

Показатели	Основная группа (n=34)	Контрольная группа (n=29)
Средний возраст	64,3	62,4
Пол:	мужской	11 (32,3%)
	женский	12 (41,4%)
Национальность:	казахи	17 (50%)
	русские	12 (41,4%)
	другие	1 (3,4%)

Результаты офтальмологического обследования пациентов перед началом исследования представлены в Таблице 2.

Таблица 2.

**Клиническая характеристика пациентов до начала исследования.**

(Clinical characteristics of patients before the study beginning).

Показатели	Основная группа (n=34) SE	Контрольная группа (n=29) SE
<b>Средняя острота зрения с коррекцией:</b>		
правый глаз	0,5 (±0,1)	0,5 (±0,1)
левый глаз	0,5 (±0,1)	0,6 (±0,1)
<b>Средняя острота зрения без коррекции:</b>		
правый глаз	0,2 (±0,1)	0,2 (±0,1)
левый глаз	0,3 (±0,1)	0,4 (±0,1)
<b>Категория ВМД:</b>		
I	29 (85,3%)	26 (89,6%)
II	3 (8,9%)	2 (6,9%)
III	1 (2,9%)	1 (3,5%)
IV	1 (2,9%)	-
<b>Средняя толщина макулы в зоне 3 мм:</b>		
правый глаз	280,1 (±20,4)	270,7 (±22,0)
левый глаз	271,2 (±18,1)	280,7 (±21,9)

Таблица 2 показывает, что обе группы были сопоставимы перед началом исследования по таким параметрам, как острота зрения, категория ВМД и толщина макулы в зоне 3,0 мм. При этом категория ВМД оценивалась по состоянию глаза с наименьшими проявлениями патологического процесса. В случае если ВМД присутствовала только на одном глазу, оценивалось состояние этого глаза. Необходимо отметить, что подавляющее большинство пациентов в основной и контрольной группах (31/34 пациентов – 91,2% и 27/29 пациентов – 93,1%, соответственно) имели двусторонний процесс.

Наряду с объективной оценкой состояния органа зрения, пациенты были подвергнуты анкетированию с целью самооценки состояния зрительных функций с акцентом на центральном зрении. В основу самооценки легла анкета, описанная Hogg R.E. с соавторами [6] – Таблица 3.

Таблица 3 показывает, что перед началом исследования наибольшее число трудностей было связано с распознаванием мелкого текста и других мелких предметов – треть пациентов сообщили, что с трудом различают объекты маленького размера или не различают их совсем (32,4% в основной группе и 34,5% в контрольной группе). Соответственно, наименьшее число трудностей возникло с распознаванием лиц родственников и знакомых – почти 2/3 пациентов ответили, что легко узнают других людей (67,6% в основной группе и 69% в контрольной группе).

После комплексного обследования пациентов, 34 человека (основная группа) начали принимать препарат Слезавит по 1 капсуле, 1 раз в день в течение 3 месяцев подряд, а 29 пациентов (контрольная группа) не принимали никаких витаминных комплексов.

Таблица 3.

**Самооценка состояния зрительных функций пациентами с ВМД до начала исследования.**  
(Self-evaluation of visual functions before the study beginning).

Показатели	Основная группа Абс. (%)	Контрольная группа Абс. (%)
<b>Самооценка состояния остроты зрения:</b>		
Очень хорошая	9 (26,5%)	2 (6,9%)
Хорошая	14 (41,2%)	17 (58,6%)
Средняя	6 (17,6%)	6 (20,7%)
Плохая	4 (11,8%)	3 (10,3%)
Очень плохая	1 (2,9%)	1 (3,5%)
<b>Сложность распознавания лиц:</b>		
Отсутствует	11 (32,3%)	6 (20,7%)
Легкая	12 (35,3%)	14 (48,3%)
Средняя	8 (23,5%)	6 (20,7%)
Тяжелая	2 (5,9%)	3 (10,3%)
Лица не различимы	1 (2,9%)	-
<b>Сложность просмотра телевидения:</b>		
Отсутствует	10 (29,4%)	7 (24,2%)
Легкая	13 (38,2%)	16 (55,2%)
Средняя	7 (20,6%)	3 (10,3)
Тяжелая	4 (11,8%)	3 (10,3%)
Не возможно	-	-
<b>Сложность различения мелкого текста (объектов):</b>		
Отсутствует	5 (14,7%)	3 (10,3%)
Легкая	7 (20,6%)	7 (24,2%)
Средняя	11 (32,3%)	9 (31%)
Тяжелая	7 (20,6%)	6 (20,7%)
Мелкий текст не различим	4 (11,8%)	4 (13,8%)

Окончательное обследование пациентов было произведено через год после первого осмотра (спустя 9 месяцев после завершения приема препарата). В Таблице 4 представлены результаты окончательного офтальмологического обследования пациентов из основной и контрольной групп.

Как следует из Таблицы 4, отмечалось незначительное повышение остроты зрения у пациентов в основной группе, что отчасти можно объяснить проведением оперативного вмешательства

по поводу катаракты на 5 глазах. Одновременно, отмечалось незначительное ухудшение остроты зрения у пациентов в контрольной группе, где оперативное вмешательство по поводу катаракты проводилось только в 2 случаях. Также, у пациентов в контрольной группе наблюдалось прогрессирование заболевания, что проявлялось как утяжеление категории ВМД. Хотя эти различия и не были статистически значимыми ( $P=0,13$ ), можно говорить о наличии отрицательной тенденции.

Таблица 4.

**Клиническая характеристика пациентов по завершению исследования.**  
(Clinical characteristics of patients after the study ending).

Показатели	Основная группа (n=34) SE	Контрольная группа (n=29) SE
<b>Средняя острота зрения с коррекцией</b>		
правый глаз	0,6 ( $\pm 0,1$ )	0,5 ( $\pm 0,1$ )
левый глаз	0,5 ( $\pm 0,1$ )	0,5 ( $\pm 0,1$ )
<b>Средняя острота зрения без коррекции</b>		
правый глаз	0,3 ( $\pm 0,1$ )	0,2 ( $\pm 0,1$ )
левый глаз	0,3 ( $\pm 0,1$ )	0,3 ( $\pm 0,1$ )
<b>Категория ВМД:</b>		
I	29 (85,3%)	24 (89,6%)
II	3 (8,9%)	3 (6,9%)
III	1 (2,9%)	2 (3,5%)
IV	1 (2,9%)	-
<b>Средняя толщина макулы в зоне 3 мм</b>		
правый глаз	272,2 ( $\pm 18,2$ )	272,4 ( $\pm 21,3$ )
левый глаз	269,7 ( $\pm 18,1$ )	280,4 ( $\pm 11,8$ )



Помимо этого, отмечалось уменьшение толщины макулы в зоне 3 мм по данным ОКТ у пациентов, получивших курс Слезавита, в сравнении с пациентами, не получавшими витаминно-минеральные комплексы. Таким образом, можно прийти к выводу, что стабилизация зрительных функций с небольшой тенденцией к улучшению, которая наблюдалась в основной группе, была связана не только с

проведением хирургического вмешательства по поводу катаракты у части пациентов, но и имела под собой реальную морфологическую основу, подтверждением чего являются данные ОКТ.

В Таблице 5 отображено субъективное мнение пациентов о состоянии их центрального зрения по итогам годичного наблюдения.

Таблица 5.

**Самооценка состояния зрительных функций пациентами с ВМД по завершению исследования.**  
(Self-evaluation of visual functions after the study ending).

Показатели	Основная группа Абс. (%)	Контрольная группа Абс. (%)
<b>Самооценка состояния остроты зрения:</b>		
Очень хорошая	13 (38,2%)	2 (6,9%)
Хорошая	18 (52,9%)	14 (48,3%)
Средняя	1 (2,9%)	8 (27,6%)
Плохая	1 (2,9%)	4 (13,8%)
Очень плохая	1 (2,9%)	1 (3,5%)
<b>Сложность распознавания лиц:</b>		
Отсутствует	12 (35,3%)	5 (20,7%)
Легкая	15 (44,1%)	14 (48,3%)
Средняя	5 (14,7%)	6 (20,7%)
Тяжелая	1 (2,9%)	3 (10,3%)
Лица не различимы	1 (2,9%)	1 (3,5%)
<b>Сложность просмотра телевидения:</b>		
Отсутствует	11 (32,3%)	6 (20,7%)
Легкая	17 (50,0%)	14 (48,3%)
Средняя	4 (11,8%)	5 (20,7%)
Тяжелая	2 (5,9%)	3 (10,3%)
Не возможно	-	1 (3,5%)
<b>Сложность различения мелкого текста (объектов):</b>		
Отсутствует	5 (14,7%)	2 (6,9%)
Легкая	9 (26,5%)	5 (20,7%)
Средняя	10 (29,4%)	10 (34,4%)
Тяжелая	7 (20,6%)	7 (24,1%)
Мелкий текст не различим	3 (11,8%)	5 (20,7%)

Таким образом, по завершению исследования, 91,1% пациентов в основной группе оценили свою остроту зрения как «хорошую» и «очень хорошую», по сравнению с лишь 55,2% в контрольной группе (P=0,05). Если сравнить долю пациентов в основной группе, которые считали свою остроту зрения «хорошей» и «очень хорошей» до начала исследования (67,7%) с долей пациентов, давших равнозначную оценку своей остроте зрения после курса лечения Слезавитом, то можно выявить, что прирост этой доли составил 23,4% (P=0,05).

В целом, как следует из Таблицы 5, у пациентов в основной группе повысилась самооценка состояния центрального зрения, что выразилось в снижении доли пациентов, испытывающих трудности с распознаванием лиц, просмотром телевизора и различением мелкого текста и объектов. В противовес этому, у пациентов в группе, не получавшей никаких витаминно-минеральных комплексов, ухудшилось субъективное восприятие своих зрительных функций.

**Обсуждение результатов**

По данным нашего исследования прием препаратов, содержащих лютеин и другие витаминно-

минеральные комплексы, благотворно влияют на течение ВМД, а именно на замедление прогрессирования заболевания, улучшает состояние сетчатки, что проявляется уменьшением отека центральной зоны, а также повышает остроту зрения, субъективное восприятие своих зрительных функций, что, предположительно, повышает качество жизни пациентов.

В базах данных доказательной медицины имеется большое количество исследований, изучающих эффективность приема витаминно-минеральных комплексов при сухой ВМД. Так, в исследовании, опубликованном в журнале Optometry, участники с ранней ВМД, которые употребляли 8 мг зеаксантина в день в течение одного года, улучшили свое ночное зрение, а их острота зрения повысилась в среднем на 10-15% [8].

В феврале 2008 года было проведено итальянское исследование, в которое были включены 27 пациентов с прогрессирующей ВМД, 15 из которых принимали перорально добавки витамина С (180 мг) и витамина Е (30 мг), цинк (22,5 мг), медь (1 мг), лютеин (10 мг), зеаксантин (1 мг) и астаксантин (4 мг), ежедневно в

течение 12 месяцев (группа лечения; средний возраст  $69,4 \pm 4,31$  года; 15 глаз); а 12 пациентов не получали никаких пищевых добавок в течение того же периода (группа без лечения; средний возраст  $69,7 \pm 6,23$  года; 12 глаз). В результате, в глазах с ВМД селективная дисфункция в центральной зоне сетчатки (0–5 градусов) продемонстрировала свое улучшение при добавлении каротиноидов и антиоксидантов. Никаких функциональных изменений в более периферических (5–20 градусов) областях сетчатки не отмечалось [12].

По данной проблеме был опубликован и ряд мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний. Так, в 2004 году в «Journal of the royal society of medicine» была опубликована статья об антиоксидантных добавках. Анализ подгрупп в ходе этого исследования AREDS показал, что прогрессирование заболевания у пациентов с высоким риском может быть снижено при ежедневном приеме витаминов С (500 мг) и Е (400 МЕ), цинка (80 мг) и бета-каротина (15 мг). Этот подход основан на гипотезе, что свободные радикалы участвуют в патогенезе возрастной макулярной дегенерации и что окислительное повреждение сетчатки может быть предотвращено с помощью антиоксидантных добавок. На основании этих результатов исследовательская группа AREDS сделала рекомендации проводить расширенные обследования глаз лицам старше 55 лет, чтобы определить риск развития прогрессирования заболевания. Впоследствии те пациенты, которые обладают характеристиками высокого риска или потерю зрения из-за прогрессирующего ВМД на одном глазу и не имеют противопоказаний к приему добавок, таких как курение, должны получать препараты на основе антиоксидантов и цинка [3].

Еще одно исследование в AREDS, опубликованное в 2001 году, проводимое в течение нескольких лет в Соединенных Штатах Америки, в котором приняли участие около 3600 человек с уже диагностированной ВМД разных степеней тяжести (включая многих людей с ранней ВМД) показало, что вероятность прогрессирования ВМД была на 25–30 % ниже у лиц, принимавших «формулу AREDS». Прием этой формулы также снизил риск развития потери центрального зрения на 19%. В состав «формулы AREDS» входят: 500 мг (мг) витамина С, 400 международных единиц витамина Е, 15 мг бета-каротина, 80 мг цинка в виде оксида цинка, 2 мг меди в виде оксида меди (которая была добавлена потому что высокий уровень цинка может уменьшить количество меди в организме). В то время как проводилось исследование AREDS, также выдвигались теории, что лютеин, зеаксантин и омега-3 жирные кислоты помогают замедлить развитие ВМД. Поэтому было проведено второе испытание, AREDS2, для подтверждения этой гипотезы. В ходе AREDS2 было обнаружено, что когда лютеин и зеаксантин заменили бета-каротином в оригинальной формуле AREDS, риск развития прогрессирующей ВМД снизился на 10%. Для испытуемых, у которых было низкое потребление лютеина и зеаксантина с пищей, этот риск увеличился до 20 %. В исследовании также

рассматривалось добавление омега-3 жирных кислот, чтобы понять, имеют ли они значение для профилактики прогрессирования заболевания, но выяснилось, что они не снижают риска развития прогрессирующей ВМД, и поэтому не были включены в новую формулу. Также в исследовании AREDS2 было установлено, что у бывших курильщиков существует риск развития рака легких при приеме бета-каротина. Поэтому было рекомендовано, чтобы бета-каротин также был удален из первоначальной формулы AREDS. [16].

Некоторых источники утверждают, что прием лютеина способен предотвратить катаракту, подавляя пролиферацию и миграцию клеток хрусталика, а также предотвращать попадание ультрафиолета, повреждающего хрусталик глаза. Несколько обсервационных исследований обнаружили значительную корреляцию между высокими концентрациями лютеина в плазме и низким риском развития катаракты. В частности, более 30 000 участников Brown et al. наблюдали значительное снижение (19%) риска катаракты в самом высоком квинтиле потребления лютеина по сравнению с самым низким квинтилем. [4].

Сильные стороны нашей работы заключаются, во-первых, в сопоставимом количестве участников в обеих группах исследования (основной и контрольной), их равной сортировке по демографическим, гендерным, возрастным показателям. Во-вторых, другой сильной стороной нашего исследования явилась его длительность, которая составила 12 месяцев. Из слабых сторон можно отметить относительно небольшой размер выборки и то, что наше исследование не являлось полноценным рандомизированным контролируемым испытанием.

#### **Заключение.**

Таким образом, проведение данного исследования позволило установить, что по итогам годового наблюдения, прием препарата Слезавит в дозировке по 1 капсуле один раз в день в течение трех месяцев у пациентов с сухой ВМД оказывает благотворное воздействие на состояние зрительных функций, уменьшение отека макулы и субъективное восприятие центрального зрения, по сравнению с пациентами, не принимавшими никаких витаминно-минеральных комплексов.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли равный вклад в подготовку и написание статьи.

**Финансирование:** Данное исследование не получило никакого финансирования.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Сведения о публикации:** ни один фрагмент данной статьи не был опубликован в других журналах и не находится на рассмотрении другими издательствами.

#### **Литература:**

1. Aronow M.E., Chew E.Y. Age-related Eye Disease Study 2: perspectives, recommendations, and unanswered questions // Curr Opin Ophthalmol. 2014. № 25. P.186-190.

2. Bradley D.T., Zipfel P.F., Hughes A.E. Complement in age-related macular degeneration: a focus on function // Eye. 2011. № 25. P.683–693.
3. Brown A.C., Amoaku W.M., Dua H.S. Treatment of age-related macular degeneration // J R Soc Med. 2004. № 97. P.166–169.
4. Buscemi S., Corleo D., Di Pace F., Petroni M.L., Satriano A., Marchesini G. The Effect of Lutein on Eye and Extra-Eye Health // 2018. doi: 10.3390/nu10091321.
5. Damico F.M., Gasparin F., Scolari M.R., Pedral L.S., Takahashi B.S. New approaches and potential treatments for dry age-related macular degeneration // Arq Bras Oftalmol. 2012. №75(1). P.71–76.
6. Hogg R.E., Chakravarthy U. Visual function and dysfunction in early and late age-related maculopathy // Prog. Retin Eye Res. 2006. №25. P.249-76.
7. Landrum J.T., Bone R.A., Joa H., Kilburn M.D., Moore L.L., Sprague K.E. A one-year study of the macular pigment: the effect of 140 days of a lutein supplement // Exp Eye Res. 1997. № 65. P.57-62.
8. Capogna L., Pelletier M.B. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) // Optometry. 2013 Available at: <http://HYPERLINK> "http://hyperlink%20%22http://www.allaboutvision.com/nutrition/lutein.htm%22www.allaboutvision.com/nutrition/lutein.htm"www.allaboutvision.com/nutrition/lutein.htm
9. Ma L., Dou H.L., Huang Y.M. Et al. Improvement of retinal function in early age-related macular degeneration after lutein and zeaxanthin supplementation: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial // Am. J. Ophthalmol. 2012. № 154. P.625–634.
10. McBee W.L., Lindblad A.S., Ferris F.L. Who should receive oral supplement treatment for age-related macular degeneration? // Cochrane Database Syst Rev. 2017. 7:CD000254.
11. Mullins R.F., Russell S.R., Anderson D.H., Hageman G.S. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease // FASEBJ. 2000. №14. P. 835–846.
12. Parisi V., Tedeschi M., Gallinaro G., Varano M., Saviano S., Piermarocchi S. Carotenoids and antioxidants in age-related maculopathy italian study: multifocal electroretinogram modifications after 1 year // Ophthalmology. 2008. №115(7). P.324-333.
13. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S. Et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // N Engl J. Med. 2006. №355(14). P. 1419–1431.
14. Schmier J.K., Covert D.W., Lau E.C. Patterns and costs associated with progression of age-related macular degeneration // Am. J. Ophthalmol. 2012. №154. P.675–681.
15. Souied E.H., Delcourt C., Querques G. Et al. Oral Docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the nutritional AMD Treatment 2 Study. Ophthalmology. 2013. doi:10.1016/j.opht.2013.03.001
16. Baiyrkhanova A., Ismailova A., Botabekova T., Enin E., Semenova Y. Crosslinked Chitosan / PVA film, saturated with 5-Fluorouracil for the prevention of proliferative vitreoretinopathy // Internal Journal of Drug Delivery Technology. 2016. №2(6). P. 561-574
17. Wong P., Markey M., Rapp C.M., Darrow R.M., Ziesel A., Organisciak D.T. Enhancing the efficacy of AREDS antioxidants in light-induced retinal degeneration // Mol Vis. 2017. №10. P.718-739.
18. Wong W.T., Kam W., Cunningham D. Treatment of geographic atrophy by the topical administration of OT-551: results of a phase II clinical trial // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010. №51(12). P.6131–6139.

**Контактная информация:**

**Семенова Юлия Михайловна** – к.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии, офтальмологии и оториноларингологии НАО «Медицинский Университет Семей».

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

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

**Телефон:** +77011508293

Получена: 02 декабря 2019 / Принята: 27 января 2020 / Опубликовано online: 29 февраля 2020

DOI:10.34689/SH.2020.22.1.010

УДК: 616.89

## ПОДРОСТКОВАЯ СУИЦИДАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ И ИНТЕРНЕТ-ТЕХНОЛОГИИ: ОПЫТ АНАЛИЗА НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

**Акерке А. Калиева <sup>1</sup>, Тимур М. Молдагалиев <sup>1</sup>,  
Айдынбек К. Нурдыбаев <sup>2</sup>, Николай А. Негай <sup>3</sup>,**

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

<sup>2</sup> «Восточно-Казахстанский Областной Центр психического здоровья» УЗ ВКО,  
Отдел психиатрической службы по городу Семей,  
г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Республиканский научно-практический центр психического здоровья Министерства  
здравоохранения Республики Казахстан,  
г. Алматы, Республика Казахстан.

### Резюме

**Актуальность.** Суицидальная активность подростков является весьма высокой, в большинстве развитых стран мира суицид сделался одной из двух основных причин смерти в данной возрастной категории. Одним из возможных направлений негативного влияния на психическое здоровье, повышающих риск суицида, может быть избыточное использование информационных технологий.

**Цель:** оценка роли информационной среды как фактора риска суицидальной активности подростков Восточно-Казахстанской области.

**Материалы и методы:** Сплошное поперечное аналитическое с популяционным контролем исследование проведено в 2015-2019 гг. на материалах анкетирования, собеседований специалистов с подростками, совершавшими серьезные суицидальные попытки, в гг. Усть-Каменогорск и Семей, их родителями (опекунами) и персоналом школ. Всего проанализировано 477 попыток суицида, в т.ч. 321 – у лиц мужского и 156 – женского пола, средний возраст  $16,3 \pm 1,1$  года. Контрольную группу составили 500 человек с аналогичным возрастным распределением.

Сравнение частотных показателей осуществлялось путем применения критерия  $\chi^2$  Пирсона, а также двустороннего точного критерия Фишера при наличии ограничений критерия Пирсона. Сравнение числовых рядов осуществлялось с использованием критерия Манна-Уитни.

**Результаты исследования:** При анализе продолжительности использования информационных технологий респондентами было выявлено ее значимое превышение в основной группе. Значимые различия по общему объему использования информационных систем в сторону превышения у суицидентов были определены во всех возрастных и гендерных подгруппах и в целом. Наиболее существенными они оказались в возрастной категории 14-16 лет ( $RR=1,55$  по данным подростков и  $RR=1,49$  по данным родителей) и у лиц мужского пола ( $RR=1,23$  по данным подростков и  $RR=1,29$  по данным родителей). В группе несовершеннолетних, совершивших суицидальные попытки, существенно выше оказалась частота интернет-зависимости. Эти различия проявлялись во всех возрастных категориях и обеих гендерных группах. Наиболее существенно это проявлялось в возрасте 16-18 лет, когда относительное число подростков с интернет-зависимостью в основной группе было на 74,2% выше. Отмечалось превышение частоты посещения сайтов и интернет-сообществ с депрессивным/суицидальным контентом в группе подростков, совершивших суицидальные попытки. Наиболее четко различия прослеживались в возрастной категории 16-18 лет. Не было зарегистрировано преобладания преимущественного потребления потенциально суицидального контента в основной группе.

### Заключение:

1. У детей и подростков в возрасте до 18 лет, совершивших серьезные суицидальные попытки, прослеживается превышение общей длительности использования информационных систем в течение суток как по данным самих опрошенных, так и родителей (опекунов) в сравнении с популяционным контролем.

2. Не выявлено значимых различий частоты потребления информационного контента с потенциально суицидальной и депрессивной направленностью между сравниваемыми группами суицидентов и популяционного контроля.

**Ключевые слова:** дети и подростки; суицид; информационные технологии.

Abstract

**TEENAGE SUICIDAL ACTIVITY AND INTERNET TECHNOLOGIES:  
REGIONAL ANALYSIS EXPERIENCE****Akerke A. Kaliyeva<sup>1</sup>, Timur M. Moldagaliev<sup>1</sup>,  
Aidyndebek K. Nurdybaiyev<sup>2</sup>, Nicolai. A. Negay<sup>2</sup>**<sup>1</sup> NCJSC «Semey Medical University», Semey city, Republic of Kazakhstan;<sup>2</sup> "East Kazakhstan Regional Center for Mental Health", Department of Psychiatric Services in the city of Semey, Semey city, Republic of Kazakhstan;<sup>3</sup> Republican Scientific and Practical Center for Mental Health of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Relevance:** Suicidal activity of adolescents is very high; in most developed countries of the world, suicide has become one of the two main causes of death in this age category. One of the possible areas of negative impact on mental health, increasing the risk of suicide, may be excessive use of information technology.

The purpose of the study is to assess the role of the information environment as a risk factor for suicidal activity of adolescents in the East Kazakhstan region.

**Materials and methods:** Continuous transverse analytical with population control study was conducted in 2015-2019. Based on questionnaires, interviews of specialists with adolescents who have committed serious suicidal attempts, in Ust-Kamenogorsk and Semey, their parents (guardians) and school personnel. A total of 477 suicide attempts were analyzed, including 321 - in males and 156 - in females, the average age is  $16.3 \pm 1.1$  years. The control group consisted of 500 people with a similar age-sex distribution.

Comparison of the frequency indicators was carried out by applying the Pearson  $\chi^2$  criterion, as well as the two-sided Fisher exact criterion in the presence of limitations of the Pearson criterion. Numerical series were compared using the Mann-Whitney test.

**The results of the study:** When analyzing the duration of the use of information technology by respondents, its significant excess in the main group was revealed. Significant differences in the total use of information systems in the direction of excess for suicides were identified in all age and gender subgroups and in general. They turned out to be the most significant in the age group of 14-16 years (RR = 1.55 according to adolescents and RR = 1.49 according to parents) and in males (RR = 1.23 according to adolescents and RR = 1.29 according to parents). In the group of minors who committed suicide attempts, the frequency of Internet addiction was significantly higher. These differences appeared in all age categories and both gender groups. This was most significant at the age of 16-18, when the relative number of adolescents with Internet addiction in the main group was 74.2% higher. There was an excess of the frequency of visits to sites and online communities with depressive / suicidal content in the group of teenagers who made suicidal attempts. The differences were most clearly observed in the age group of 16-18 years. The prevalence of predominant consumption of potentially suicidal content in the main group was not recorded.

**Conclusion:**

1. In children and adolescents under the age of 18 who have made serious suicidal attempts, the total duration of using information systems during the day is exceeded both according to the data of the respondents themselves and their parents (guardians) in comparison with population control.

2. There were no significant differences in the frequency of consumption of information content with a potentially suicidal and depressive orientation between the compared groups of suicides and population control.

**Key words:** children and adolescents; suicide; information technology.

Түйіндеме

**ЖАСӨСПІРІМДЕР СУИЦИДАЛДЫ БЕЛСЕНДІЛІГІ МЕН ИНТЕРНЕТ-  
ТЕХНОЛОГИЯЛАР: ӨНІРЛІК ДЕҢГЕЙДЕГІ ТАЛДАУ ТӘЖІРИБЕСІ****Акерке А. Калиева<sup>1</sup>, Тимур М. Молдағалиев<sup>1</sup>,  
Айдынбек К. Нурдыбаев<sup>2</sup>, Николай А. Негай<sup>3</sup>,**<sup>1</sup> КеАҚ «Семей медициналық университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы;<sup>2</sup> ШҚО ДБ "Шығыс Қазақстан облыстық психикалық денсаулық орталығы", Семей қаласы бойынша Психиатриялық Қызмет бөлімі, Семей қ., Қазақстан Республикасы;<sup>3</sup> Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау министрлігінің Республикалық психикалық денсаулық ғылыми-практикалық орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі.** Жасөспірімдер суицидтік белсенділігі өте жоғары болып табылады, әлемнің көптеген дамыған елдерінде суицид осы жас категориясында өлімнің екі негізгі себептерінің бірі болды. Өз-өзіне қол жұмсау қаупін арттыратын психикалық денсаулығына теріс әсер етудің ықтимал бағыттарының бірі ақпараттық технологияны шамадан тыс пайдалану болуы мүмкін.

**Мақсаты:** Шығыс - Қазақстан облысындағы жасөспірімдердің суицидтік белсенділігінің қауіп факторы ретіндегі ақпараттық орта рөлін бағалау.

**Материалдар мен әдістер:** 2015-2019 жж. мамандардың суицидтік әрекеттерді жасаған жасөспірімдермен сұхбаттары, сауалнамалар материалдарында негізінде, Өскемен және Семей ққ., олардың ата-аналарымен (қамқоршыларымен) және мектеп қызметкерлерімен популяциялық бақылаумен үздіксіз көлденең аналитикалық зерттеу жүргізілді. Барлығы 477 суицид әрекеті талданды, соның ішінде 321 - ерлерде және 156 - әйелдерде, орташа жасы -  $16,3 \pm 1,1$  жас. Бақылау тобын жасы-жынысы бірдей 500 адам құрады. Жілік көрсеткіштерін салыстыру Пирсон  $\chi^2$  критерийін, сондай-ақ Пирсон критерийлері шектеулі болған жағдайда екі жақты Фишердің нақты тестін қолдану арқылы жүргізілді. Сандық қатарлар Манн-Уитни критерийлерін қолданумен салыстыру жүргізілді.

**Зерттеу нәтижелері:** Респонденттермен ақпараттық технологияны қолдану ұзақтығын талдау кезінде оның негізгі топтағы едәуір артық екендігі анықталды. Ақпараттық жүйелерді суициденттер үшін шамадан тыс пайдалану бағытындағы айтарлықтай айырмашылықтар барлық жас және гендерлік кіші топтарда және жалпы көлемі бойынша анықталды. Олар 14-16 жас аралығындағы ең маңызды болды (жасөспірімдер мәліметтері бойынша  $RR = 1,55$  және ата-аналар мәліметтері бойынша  $RR = 1,49$ ) және ер адамдарда (жасөспірімдерде  $RR = 1,23$  және  $RR = 1,29$ ) ата-аналар мәліметтері бойынша). Өз-өзіне қол жұмсауға әрекет жасаған кәмелетке толмағандар тобында Интернетке тәуелділік жиілігі едәуір жоғары болды. Бұл айырмашылықтар барлық жас санаттарында да, гендерлік топтарда да байқалды. Бұл 16-18 жас аралығындағыларда барынша анықталды, бұл кезде негізгі топтағы Интернетке тәуелді жасөспірімдердің саны 74,2% жоғары болды. Өз-өзіне қол жұмсауға тырысқан жасөспірімдер тобында депрессиялық/суицидтік контентімен сайттар мен интернет-қауымдастықтарға кіру жиілігінің артуы байқалды. Айырмашылықтар 16-18 жас аралығындағы жас тобында айқын байқалды. Негізгі топтағы ықтимал суицидтік мазмұнды барынша тұтынудың таралуы тіркелмеген.

#### **Қорытынды:**

1. 18 жасқа толмаған балалар мен жасөспірімдерде суицидтік әрекеттерді жасағандарда тәулігіне ақпараттық жүйелерді қолданудың жалпы ұзақтығы популяциялық бақылаумен салыстырғанда сұрау салғандардың да, олардың ата-аналарының (қамқоршыларының) мәліметтері бойынша да асып түсетіні белгілі болды.

2. Өз-өзіне қол жұмсау мен популяциялық бақылаудың салыстырмалы топтары арасында ықтимал суицидтік және депрессиялық бағыттағы ақпараттық контентті тұтыну жиілігінде айтарлықтай айырмашылықтар анықталған жоқ.

**Негізгі сөздер:** балалар мен жасөспірімдер; өзін-өзі өлтіру; ақпараттық технологиялар.

#### **Библиографическая ссылка:**

Калиева А.А., Молдағалиев Т.М., Нурдыбаев А.К., Негай Н.А. Подростковая суицидальная активность и интернет-технологии: опыт анализа на региональном уровне // Наука и Здравоохранение. 2020. 1 (Т.22). С.88-97. doi:10.34689/SH.2020.22.1.010

Kaliyeva A.A., Moldagaliev T.M., Nurdybayev A.K., Negay N.A. Teenage suicidal activity and Internet technologies: regional analysis experience // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 1, pp. 88-97. doi:10.34689/SH.2020.22.1.010

Калиева А.А., Молдағалиев Т.М., Нурдыбаев А.К., Негай Н.А. Жасөспірімдер суицидалды белсенділігі мен интернет-технологиялар: өңірлік деңгейдегі талдау тәжірибесі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 1 (Т.22). Б. 88-97. doi:10.34689/SH.2020.22.1.010

#### **Введение**

В последние годы резко возросло влияние информационной среды на все аспекты жизни и деятельности человека. Особенностью современного периода является тотальное проникновение информационных технологий во все области жизни. Кроме большого числа положительных эффектов, рассматривается возможность и реализация ряда негативных моментов. В частности, вероятным считается потенциальное воздействие информатизации на психику детей и подростков, способное давать результаты, представляющие общественную опасность [6,8,18].

Примером последнего является возможность увеличения риска самоубийств среди детей и подростков. Об этом, в частности, было заявлено в ряде недавних резонансных публикаций в российских СМИ [7]. С другой стороны, оппоненты данной точки

зрения небезосновательно утверждают, что само по себе возникновение депрессивных и суицидальных ресурсов в компьютерных сетях связано с наличием соответствующей потребности в социуме [16,24]. При этом ни одно, ни другое мнение не имеет существенной доказательной базы.

В международной практике имеются лишь крайне немногочисленные примеры изучения роли информационных систем в отношении суицидальной активности [17]. Подтвержденные сведения о связи наличия суицидальных групп и соответствующей активности у подростков были получены в Южной Корее. Следует указать на наличие комплекса особенностей, как в отношении развития информационных технологий, так и социокультуральной среды, имеющих место в данном случае [21]. Методология, использованная в указанном исследовании, не может быть в полном объеме

применима при изучении проблемы в менее информатизированных обществах. Тем не менее, проведение соответствующего исследования в нашей стране может внести определенный вклад в изучение данной проблемы и иметь практическое значение для разработки программ профилактики суицидального и аутодеструктивного поведения среди подростков.

**Цель исследования** – оценка роли информационной среды как фактора риска суицидальной активности подростков Восточно-Казахстанской области.

**Материалы и методы:**

Исследование проведено в 2015-2019 гг. на материалах анкетирования, собеседований специалистов с подростками, совершившими серьезные суицидальные попытки, в гг. Усть-Каменогорск и Семей, а также анкетирования и собеседований с их родителями (опекунами) и персоналом школ, в которых обучались респонденты. Всего проанализировано 477 попыток суицида, в т.ч. 321 – у лиц мужского и 156 – женского пола, средний возраст 16,3±1,1 года.

**Дизайн исследования:** сплошное поперечное аналитическое с популяционным контролем.

**Критерии включения.** Возраст 14-18 лет; наличие суицидальной попытки в период с 2013 по 2017 год; наличие информированного согласия респондента и его родителей (опекунов) на участие в исследовании и анонимное использование данных; полнота обследования (анкета суицидента, собеседование у специалиста-психолога, оформленное в виде опросника, соответствующего протоколу исследования, наличие материалов собеседования не менее чем с одним взрослым лицом, в течение длительного времени непосредственно общавшимся с респондентом (родители, опекуны, классный руководитель).

**Критерии исключения.** Наличие психической патологии суицидента; отказ от участия в исследовании на любом этапе до завершения анализа данных.

В таблице 1 представлено распределение обследованных по возрасту и полу.

Таблица 1.

**Распределение обследованных основной группы (незавершенный суицид) по возрасту и полу.**

(The distribution of the main group (incomplete suicide) by age and gender).

Возрастная категория	Пол				Всего	
	мужской		женский			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 14 лет	11	2,3	9	1,9	20	4,2
14-16 лет	102	21,4	59	12,4	161	33,8
16-18 лет	208	43,6	88	18,4	296	62,1
Всего	321	67,3	156	32,7	477	100

Из представленных данных видно, что число суицидальных попыток увеличивалось с возрастом. Распределение по полу свидетельствовало о превышении числа юношей, совершивших суицидальные попытки за период исследования, над девушками.

В качестве основных источников первичных данных служили: специально разработанная анкета случая подросткового суицида, заполняемая самим подростком с участием и под контролем исследователя, либо

медицинского работника или психолога, прошедшего инструктаж исследователя; протокол собеседования с подростком, совершившим попытку суицида, заполняемый психологом (психиатром); анкета родителей (опекунов), учителей, непосредственно связанных с подростком, совершившим суицидальную попытку, сведения об участии подростка в различных интернет-группах верифицировались посредством ретроспективного анализа контента его информационных устройств.

Полученные первичные данные вносились в специально созданную базу. Обработка результатов включала их проверку исследователем вручную и с использованием алгоритмов, направленную на выявление несоответствий в сведениях, полученных от суицидентов и из других источников информации. При выявлении таковых проводилось дополнительное собеседование психолога с подростками для уточнения полученных сведений.

В качестве контрольной группы были опрошены 500 подростков в возрасте 14-18 лет (средний возраст – 16,1±1,0 года), мужского пола – 350 (70,0%), женского пола – 150 (30,0%), не имевших суицидальных попыток и других вариантов аутодеструктивного поведения в анамнезе, подвергнутых анкетированию в 2016-2017 гг. с параллельным опросом родителей/опекунов (таблица 2).

Таблица 2.

**Распределение обследованных контрольной группы по возрасту и полу**

(The distribution examined of the control group by age and gender).

Возрастная категория	Пол				Всего	
	мужской		женский			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 14 лет	20	4,0	10	2,0	30	6,0
14-16 лет	100	20,0	50	10,0	150	30,0
16-18 лет	230	46,0	90	18,0	320	64,0
Всего	350	70,0	150	30,0	500	100

**Критериями исключения** было наличие психических заболеваний и отказ от участия в исследовании.

Подбор контрольной группы осуществлялся из числа лиц, находящихся под наблюдением семейных врачей СВА г.Семей.

**Статистический анализ.** Сравнение частотных показателей осуществлялось путем применения критерия  $\chi^2$  Пирсона, а также двустороннего точного критерия Фишера при наличии ограничений критерия Пирсона. Сравнение числовых рядов осуществлялось с использованием критерия Манна-Уитни [2]. Для опровержения нулевой гипотезы принят уровень статистической значимости  $p < 0,05$ ,  $\alpha < 0,05$ .

**Результаты исследования.**

Первой задачей, стоявшей перед исследованием, являлось определение интенсивности использования информационных технологий в сравниваемых группах. Отдельно определялась примерная (средняя) продолжительность использования стационарного или портативного компьютера, планшета, смартфона.

Следует указать, что абсолютное большинство обследованных основной и контрольной группы пользовались хотя бы одним из названных устройств



(94,5% и 91,4% соответственно), а более 40% - всеми тремя их категориями.

В таблице 3 представлены данные о примерной структуре и средней продолжительности использования информационных систем в сравниваемых группах.

При сравнении данных об объеме использования различных средств доступа к информации и современных информационных технологий в целом были получены результаты, свидетельствующие о превышении таковой в основной группе и всех ее подгруппах.

Таблица 3.

**Данные об интенсивности использования информационных систем в группах обследованных (час/сутки).**

(Data on the intensity of information systems use in the examined groups (hour per day).

Возраст и пол	Основная группа		Контрольная группа	
	сведения детей и подростков	сведения родителей (опекунов)	сведения детей и подростков	сведения родителей (опекунов)
<b>Стационарный компьютер/ноутбук</b>				
До 14 лет	1,2±0,1	1,7±0,1*	1,0±0,1	1,3±0,1
14-16 лет	1,8±0,1*	2,4±0,2*	1,4±0,1	1,8±0,1
16-18 лет	2,4±0,2*	2,8±0,2*	1,9±0,1	2,4±0,2
Мужской пол	2,1±0,2*	2,6±0,1*	1,8±0,1	2,3±0,1
Женский пол	1,7±0,1	2,3±0,1	1,5±0,1	2,1±0,1
По всей группе	2,1±0,2	2,5±0,2	1,7±0,1	2,2±0,2
<b>Планшет</b>				
До 14 лет	0,5±0,1	1,1±0,1*	0,3±0,1	0,6±0,1
14-16 лет	0,7±0,1	1,2±0,1*	0,5±0,1	0,8±0,1
16-18 лет	0,8±0,1	1,2±0,1	0,8±0,1	1,0±0,1
Мужской пол	0,7±0,1	1,1±0,1	0,7±0,1	0,9±0,1
Женский пол	0,6±0,1	1,2±0,1*	0,5±0,1	0,9±0,1
По всей группе	0,7±0,1	1,2±0,1	0,7±0,1	0,9±0,1
<b>Смартфон</b>				
До 14 лет	0,7±0,1*	1,1±0,1	0,5±0,0	1,0±0,0
14-16 лет	1,5±0,1**	2,2±0,1**	0,7±0,0	1,3±0,1
16-18 лет	2,1±0,1**	2,7±0,2**	1,6±0,1	2,0±0,2
Мужской пол	1,9±0,1**	2,5±0,2**	1,2±0,1	1,7±0,1
Женский пол	1,8±0,1*	2,5±0,1**	1,5±0,1	2,0±0,1
По всей группе	1,8±0,2	2,5±0,2*	1,4±0,1	1,9±0,1
<b>Итого</b>				
До 14 лет	2,4±0,1**	3,9±0,2**	1,8±0,1	2,9±0,1
14-16 лет	4,0±0,2**	5,8±0,3**	2,6±0,2	3,9±0,3
16-18 лет	5,0±0,3*	6,7±0,4**	4,3±0,3	5,4±0,4
Мужской пол	4,4±0,2**	6,2±0,4**	3,6±0,2	4,8±0,3
Женский пол	4,1±0,3*	6,0±0,3**	3,6±0,2	5,0±0,2
По всей группе	4,3±0,3*	6,1±0,4*	3,6±0,3	4,9±0,4
<p><i>Примечание:</i> представлены средние данные по всей группе обследованных, включая детей и подростков, не использующих те или иные виды информационных систем</p> <p>* - различия между основной и контрольной группами значимы, <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p>** - <math>p &lt; 0,01</math></p>				

Так, по данным самих детей и подростков отмечалось значимое превышение времени использования стационарного компьютера в возрастных группах до 14 лет и 14-16 лет, а также у лиц мужского пола и в целом по группе совершивших суицидальные попытки (RR=1,30, RR=1,27, RR=1,17 соответственно). По сведениям родителей или опекунов значимое превышение было выявлено во всех подгруппах, кроме лиц женского пола и в целом по группе. Несколько меньший объем использования и менее выраженные различия были определены для мобильных устройств. Так, различия по продолжительности использования устройств типа планшета были определены по сведениям родителей несовершеннолетних в категориях до 14 лет, 14-16 лет, у лиц женского пола

(RR=1,82, RR=1,51, RR=1,32 соответственно). Использование смартфона существенно превышало группу сравнения у совершивших суицидальные попытки в возрасте 14-16 лет и 16-18 лет по обеим категориям данных (RR=2,05, RR=1,33), также аналогичные различия были выявлены у лиц мужского и женского пола и в целом по группе (RR=1,68, RR=1,22, RR=1,30 соответственно).

Значимые различия по общему объему использования информационных систем между группами были определены во всех возрастных и гендерных подгруппах и в целом по обеим категориям полученных результатов. Наиболее существенными они оказались в возрастной категории 14-16 лет (RR=1,55 по данным подростков и RR=1,49 по данным родителей)

и у лиц мужского пола (RR=1,23 по данным подростков и RR=1,29 по данным родителей).

При анализе данных анкетных опросов и собеседований с подростками, совершившими

суицидальные попытки, были выделены случаи интернет-зависимости и зависимости от компьютерных игр. Их распределение по группам представлено в таблице 4.

Таблица 4.

**Наличие интернет-зависимости и компьютерной игромании среди обследованных сравниваемых групп.**

(The presence Internet addiction and computer games addiction among the examined compared groups).

Возраст и пол	Основная группа				Контрольная группа			
	Интернет-зависимость		зависимость от компьютерных игр		Интернет-зависимость		зависимость от компьютерных игр	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 14 лет	2	10,0	0	0	1	3,3	0	0
14-16 лет	19	11,8	1	0,6	12	8,0	2	1,3
16-18 лет	66	22,3	14	7,1	41	12,8	9	2,8
Мужской пол	68	21,2	12	3,7	40	11,4	10	2,9
Женский пол	19	12,2	3	1,9	11	7,3	1	0,7
Всего	87	18,2	15	3,1	54	10,8	11	2,2

В группе несовершеннолетних, совершивших суицидальные попытки, существенно выше оказалась частота интернет-зависимости. Эти различия проявлялись во всех возрастных категориях и обеих гендерных группах. Наиболее существенно это проявлялось в возрасте 16-18 лет, когда относительное число подростков с интернет-зависимостью в основной группе было на 74,2% выше.

Также большая распространенность и различия между группами были выявлены у лиц мужского пола (85,9%), тогда как у женского пола – 67,1%. В целом по группе различия по частоте интернет-зависимости составили 68,5%.

В таблице 5 представлены данные об отношении обследованных к т.н. суицидальным (депрессивным) интернет-группам.

Таблица 5.

**Отношение обследованных к интернет-группам потенциально суицидальной (депрессивной) направленности.**

(Attitude of the surveyed to Internet groups of potentially suicidal (depressive) orientation).

Возраст и пол	Основная группа		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Сведения детей и подростков				
До 14 лет	1	5,0	0	0
14-16 лет	8	5,6	5	3,3
16-18 лет	16	5,4	11	3,4
Мужской пол	18	5,6	12	3,4
Женский пол	7	4,5	4	2,7
Всего	25	5,2	16	3,2
Сумма полученных сведений и результатов анализа информационных систем				
До 14 лет	2	10,0	0	0
14-16 лет	12	7,5	6	4,0
16-18 лет	20	6,8	13	4,1
Мужской пол	21	6,5	13	3,7
Женский пол	13	8,3	6	4,0
Всего	34	7,1	19	3,8

При анализе данных показателей возник вопрос об отнесении тех или иных интернет-сообществ в соответствующие категории. Для его решения мы воспользовались экспертным мнением специалистов Министерства информации и общественного развития Республики Казахстан.

При данном распределении между группами также были выявлены существенные различия. Отмечалось превышение частоты посещения сайтов и интернет-сообществ с депрессивным/суицидальным контентом в группе подростков, совершивших суицидальные попытки. Наиболее четко различия прослеживались в возрастной категории 16-18 лет. Более того, отмечалось превыше-

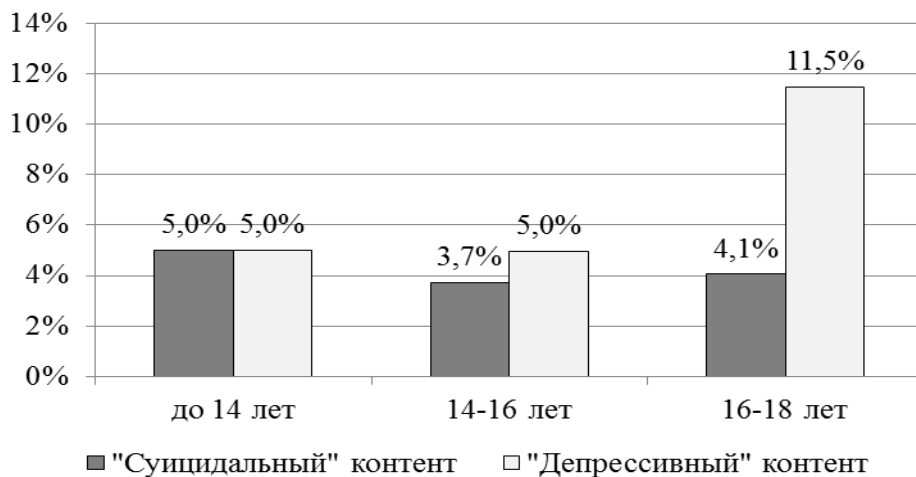
ние частоты в этой возрастной категории над младшими (14-16 лет). При этом большинство обследованных основной группы и группы сравнения не скрывали фактов участия в депрессивных и суицидальных сообществах и посещения соответствующего контента. Тем не менее, различия между группами ни в одной из подгрупп и в целом не достигали уровня статистической значимости.

Тем не менее, вопрос о первичности или вторичности воздействия информационных факторов на суицидальную активность остается открытым. Простая констатация превышения частоты потребления соответствующего контента может свидетельствовать как о его негативной роли, стимулирующей

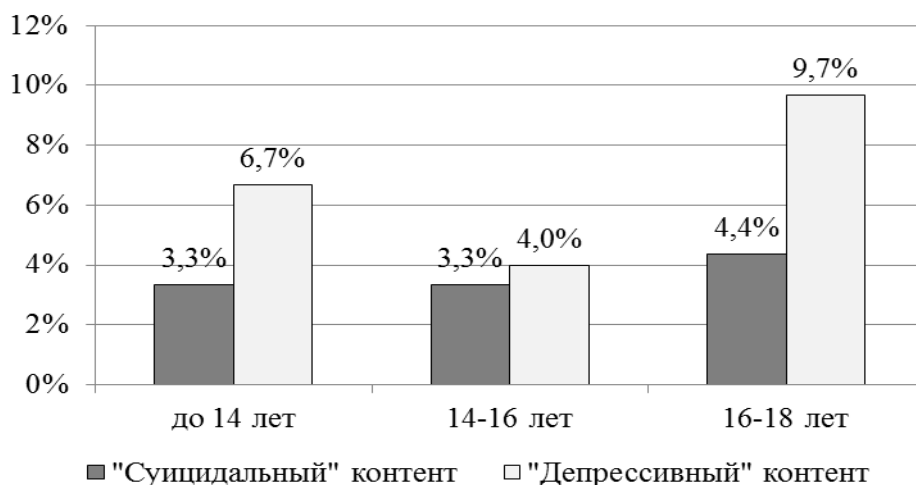
суицидальную активность, так и о соответствии предсуществовавшего настроения личности суицидента данному контенту.

Для проверки гипотезы о прямом влиянии суицидального контента на риск совершения попытки суицида нами был проведен расчет сравнительной частоты преобладания суицидального и депрессивного контента в группах обследованных. Результаты представлены на рисунке 1.

Общая частота наличия потенциально суицидального и депрессивного контента была невысокой в обеих группах обследованных и не имела существенных различий. В возрасте до 16 лет случаи его преобладания в структуре информации, получаемой из Internet, можно охарактеризовать как единичные. В старшей возрастной категории частота возрастает, главным образом за счет источников депрессивной направленности.



А



Б

**Рисунок 1. Сравнительная частота потребления потенциально «суицидального» и «депрессивного» контента Internet у несовершеннолетних, совершивших попытку суицида (А), и в группе сравнения (Б).**

(Comparative frequency of consumption of potentially "suicidal" and "depressive" Internet content in minors who attempted suicide (A) and in the control group (B)).

Из представленных сведений также видно, что различия частоты посещения депрессивных и потенциально суицидальных интернет-ресурсов в основной группе оказалось даже ниже, чем в группе сравнения. Такие наиболее известные суицидальные интернет-группы, как «Синий кит», «Тихий дом», «Море китов» и аналоги в составе информационного контента, потребляемого подростками, совершившими суицидальные попытки, не были выявлены вовсе.

#### **Заключение.**

Выявление причины детского и подросткового суицида в большом числе случаев является сложной задачей, зачастую не имеющей однозначного решения.

Во множестве эпидемиологических исследований показано, что суицидальные попытки и завершённые случаи самоубийства встречаются со сравнимой частотой в развитых и развивающихся странах, зажиточных и бедных слоях населения, благополучных и неблагополучных семьях [22]. Не всегда совершённые суицидальные попытки можно объяснить и с точки зрения биологических теорий суицида [12].

В последнее время одним из факторов, стимулирующих суицидальную активность у подростков, стали считать негативное воздействие информатизации общества [14,20]. При этом авторами рассматриваются как неспецифические механизмы информатизации

(увеличение интеллектуальных нагрузок и дисбаланс развития личности), так и непосредственное влияние отдельных ресурсов на психику, стимулирующее депрессию, тревогу, а в ряде случаев и якобы диктующее необходимость совершения самоубийства. Однако в большинстве национальных и социальных групп данные эффекты, по крайней мере, наличие исключительно негативного влияния, до настоящего времени не доказано [11,13,17,19].

В своем исследовании мы исходили из предположения о возможности комбинированного негативного воздействия информационных технологий на психофизиологическое состояние ребенка (подростка). К негативным факторам при этом могут быть отнесены:

- высокая нагрузка на все компоненты зрительного анализатора;
- прямое воздействие электромагнитных полей и излучений;
- гиподинамия в сочетании с психоэмоциональной перегрузкой;
- непосредственное влияние содержания компьютерных программ (игр) и интернет-сообществ.

Безопасный уровень нагрузки на зрительный анализатор прямо зависит от возраста лиц, ей подвергающихся [5,10].

В нашем исследовании имеющиеся гигиенические рекомендации были значительно превышены в подавляющем большинстве случаев в обеих группах обследованных. Кроме того, имелось превышение средней продолжительности пользования всеми видами информационных систем в группе детей и подростков, совершивших суицидальные попытки.

Значительный уровень электромагнитных излучений при работе с компьютером был характерен для использования мониторов с электронно-лучевыми трубками. Замена их на LCD-системы позволила добиться практически полной безопасности стационарных компьютеров. С другой стороны, активное развитие систем сотовой связи определило наличие другого источника потенциально опасных электромагнитных излучений. До настоящего времени ведутся дискуссии о наличии и степени этой опасности [4,9]. Вдобавок, следует учитывать, что значительную часть времени сотовые устройства эксплуатируются в локальных беспроводных сетях, характеризующихся безопасными характеристиками излучения.

Общение в сетях и особенно участие в сетевых компьютерных играх зачастую сопровождается высоким эмоциональным напряжением, в том числе с преобладанием отрицательных эмоций. Эта ситуация усугубляется гиподинамией, нахождением зачастую в неудобной, напряженной позе [1,15]. Подобные варианты психоэмоционального стресса следует, вероятно, считать наиболее опасными.

Наконец, в качестве существенного фактора опасности в отношении развития суицидального поведения в последнее время выступает содержание интернет-ресурсов. В ряде отечественных публицистических выступлений этот фактор был прямо назван ведущим в отношении многих случаев детского и

подросткового суицида [3,7]. Сходные данные имеются и в единичных зарубежных исследованиях [23].

Важным условием выявления отношения к суицидальным (депрессивным) Интернет-группам на основании анализа контента устройств является сохранность последнего. В ряде случаев подростки прямо заявляли о его полном удалении, но недостатком примененного подхода к исследованию является невозможность проверки негативных утверждений в случае полного удаления контента пользователем с локального устройства. Возможный путь улучшения точности исследования путем предоставления данных провайдером не мог быть использован ввиду отсутствия законных оснований для запроса, что является методическим ограничением работы и может рассматриваться как возможная причина системной ошибки.

Однако, во-первых, устранение этого недостатка чрезвычайно затруднительно в рамках популяционного исследования, так как в каждом индивидуальном случае для получения полного доступа требуется судебное решение. Во-вторых, мы имеем основания полагать, что отношение к предоставлению доступа к ресурсам, представляющимся негативными с точки зрения семьи и общества, у подростков, совершивших и не совершивших суицидальные попытки, является однозначно отрицательным. При значительном объеме исследования наиболее вероятно нивелирование различий и получение данных, хотя и не соответствующих реальности, но сходным в плане соотношения рисков в основной группе и группе сравнения.

В целом проведенный анализ не имеет прямых аналогов в отечественных исследованиях и за рубежом. Есть данные о роли сетевых ресурсов в отношении суицидальной активности, но не о соотношении общего объема использования сотовых и компьютерных технологий с риском суицида. Наша гипотеза, заключающаяся в наличии негативного влияния совокупной нагрузки информационных технологий на нервную систему подростков, совершивших суицидальные попытки, по крайней мере, не была опровергнута в результате проведенного анализа. Требуются дополнительные данные исследований различных механизмов нервной регуляции и психического статуса для уточнения патогенеза данного состояния и определения мероприятий, направленных на профилактику и коррекцию.

#### **Выводы:**

1. У детей и подростков в возрасте до 18 лет, совершивших серьезные суицидальные попытки, прослеживается превышение общей длительности использования информационных систем в течение суток как по данным самих опрошенных, так и родителей (опекунов) в сравнении с популяционным контролем.

2. Не выявлено существенных различий частоты потребления информационного контента с потенциально суицидальной и депрессивной направленностью между сравниваемыми группами суицидентов и популяционного контроля.

**Литература:**

1. Васильев С.В. К проблеме безопасного использования персонального компьютера в школе // Вестн. Челяб. гос. пед. ун-та. Сер. 10. 2004. № 5. С. 139–146.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика (пер. с англ.). – М., Практика, 1998. – 459 с.
3. Девочку из Бурятии довели до самоубийства «группы смерти» // Байкал Daily [Internet-ресурс]. - <https://www.baikal-daily.ru/news/20/225666/> (дата обращения 10.12.2019).
4. Ейст Н.А., Мухаметсафин В.Е. Измерение электромагнитного излучения от мобильных телефонов и планшетов и его влияние на здоровье человека // Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире. 2015. № 10-1. С.64-68.
5. Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Захарова И.Н., Макарова С.Г., Маслова О.И. Синдром высоких учебных нагрузок у детей школьного и подросткового возраста // Педиатрическая фармакология. 2017. №14(1). С.7-23.
6. Коваль Т.В. Личностная сфера подростков, склонных к развитию компьютерной зависимости: Дис. канд. психол. наук. – М., 2013. 160с.
7. Мурсалиева Г. Группы смерти // Новая газета [Internet-ресурс]. - №51 (16.05.2016): <https://novayagazeta.ru/articles/2016/05/16/68604-gruppy-smerti-18>. (дата обращения 03.12.2019).
8. Прихожан А.М. Влияние электронной информационной среды на развитие личности детей младшего школьного возраста [Электронный ресурс] // Психологические исследования: электронный научный журнал, 2010, № 1(9). <http://psystudy.ru/index.php/num/2010n1-9/283-prikhozhan9.html> (дата обращения – 03.12.2019).
9. Семенова Н.В., Денисов А.П., Денисова О.А., Кун О.А., Кузюкова А.В. Влияние электромагнитного излучения от сотовых телефонов на здоровье детей и подростков (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 6-4. С. 701-705.
10. Хасанова Н.Н., Агиров А.Х., Филимонова Т.А. Особенности влияния работы за компьютером на функциональное состояние центральной нервной системы и зрительного анализатора студентов в зависимости от состояния зрения // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки. 2012. №7. С.25-29.
11. Best P., Manktelow R., Taylor B. Online communication, social media and adolescent wellbeing: A systematic narrative review. Children and Youth Services Review. 2014; 41: 27–36.
12. Bilsen J. Suicide and Youth: Risk Factors // Front Psychiatry. 2018. Oct 30; 9:540.
13. Jones R., Sharkey S., Ford T., Emmens T., Hewis E., Smithson J., et al. Online discussion forums for young people who self-harm: user views // The Psychiatrist Online. 2011. 35(10):364-368.
14. Kann L., McManus T., Harris W.A., Shanklin S.L., Flint K.H., Queen B., Lowry R., Chyen D. et al. Youth Risk Behavior Surveillance - United States, 2017. MMWR Surveill Summ. 2018 Jun 15; 67(8):1-114.
15. Limtrakul N., Louthrenoo O., Narkpongphun A., Boonchooduang N., Chonchaiya W. Media use and psychosocial adjustment in children and adolescents // J Paediatr Child Health. 2018. Vol.54(3). P.296-301.
16. Mar M.Y., Neilson E.K., Torchalla I., Werker G.R., Laing A., Krausz M. Exploring e-Mental Health Preferences of Generation Y // Journal of Technology in Human Services. 2014. 32(4). 312-327.
17. Marchant A., Hawton K., Stewart A., Montgomery P., Singaravelu V., Lloyd K., Purdy N., Daine K., John A. A systematic review of the relationship between internet use, self-harm and suicidal behaviour in young people: The good, the bad and the unknown // PLoS One. 2017; 12(8): e0181722.
18. Park S., Hong K.E., Park E.J., Ha K.S., Yoo H.J. The association between problematic internet use and depression, suicidal ideation and bipolar disorder symptoms in Korean adolescents // Australian and New Zealand journal of psychiatry. 2013; 47(2): 153-159.
19. Pirkis J., Neal L., Dare A., Blood R.W., Studdert D. Legal Bans on Pro-Suicide Web Sites: An Early Retrospective from Australia // Suicide and Life-Threatening Behavior. 2009;39(2):190–3.
20. Rostad W.L., Basile K.C., Clayton H.B. Association Among Television and Computer/Video Game Use, Victimization, and Suicide Risk Among U.S. High School Students // J Interpers Violence. 2018 Mar 1:886260518760020.
21. Seo Yoon Lee, Eun-Cheol Park, Kyu-Tae Han, Seung Ju Kim, Sung-Youn Chun, Sohee Park. The Association of Level of Internet Use with Suicidal Ideation and Suicide Attempts in South Korean Adolescents: A Focus on Family Structure and Household Economic Status // Can J Psychiatry. 2016 Apr; 61(4): 243–251.
22. Soole R., Kölves K., De Leo D. Suicide in Children: A Systematic Review // Arch Suicide Res. 2015; 19(3):285-304.
23. Sternudd H.T. Photographs of self-injury: Production and reception in a group of self-injurers // Journal of Youth Studies. 2012;15(4):421-436.
24. Tsitsika A., Janikian M., Schoenmakers T.M., et al. Internet Addictive Behavior in Adolescence: a cross-sectional study in seven European countries // Cyberpsychol Behav Soc Netw. 2014; 17(8):528–535.

**References:**

1. Vasil'ev S.V. K probleme bezopasnogo ispol'zovaniya personal'nogo komp'yutera v shkole [To the problem of safe use of a personal computer at school]. Vestn. Chelyab.gos. ped. un-ta. Ser. 10. 2004. № 5. pp. 139–146. [in Russian]
2. Glantz S. Mediko-biologicheskaya statistika [Primers of Biostatistics]. M., Praktika, 1998. 459 p. [in Russian]
3. Devochku iz Buryatii doveli do samoubiistva «gruppy smerti» [The girl from Buryatia was brought to suicide "death group"]. Baikal Daily [Internet]. - <https://www.baikal-daily.ru/news/20/225666/> (accessed 10.12.2019). [in Russian]
4. Eist N.A., Mukhametsafin V.E. Izmerenie elektromagnitnogo izlucheniya ot mobil'nykh telefonov i

planshetov i ego vliyanie na zdorov'e cheloveka [Measurement of electromagnetic radiation from mobile phones and tablets and its impact on human health]. *Fundamental'nye i prikladnye issledovaniya v sovremennom mire* [Fundamental and applied research in the modern world]. 2015. № 10-1. pp.64-68. [in Russian]

5. Karkashadze G.A., Namazova-Baranova L.S., Zaharova I.N., Makarova S.G., Maslova O.I. Sindrom vysokikh uchebnykh nagruzok u detei shkol'nogo i podrostkovogo vozrasta [Syndrome of high educational loads in school and adolescent children]. *Pediatricheskaya farmakologiya* [Pediatric pharmacology]. 2017. №14(1). pp.7-23. [in Russian]

6. Koval' T.V. Lichnostnaya sfera podrostkov, sklonnykh k razvitiyu komp'yuternoj zavisimosti [The personal sphere of adolescents prone to the development of computer addiction]: dis. kand. psihol. nauk. – M., 2013. 120p. [in Russian]

7. Mursalieva G. Gruppy smerti [Death groups]. *Novaya gazeta* [The New Newspaper]. - №51 (16.05.2016): <https://novyagazeta.ru/articles/2016/05/16/68604-gruppy-smerti-18>. (accessed – 03.12.2019). [in Russian]

8. Prikhozhan A.M. Vliyanie elektronnoi informatsionnoi sredy na razvitie lichnosti detei mladshogo shkol'nogo vozrasta [The influence of the electronic information environment on the development of the personality of primary school children]. *Psihologicheskie issledovaniya: elektronnyi nauchnyi zhurnal*, 2010, № 1(9). <http://psystudy.ru/index.php/num/2010n1-9/283-prikhozhan9.html> (accessed – 03.12.2019). [in Russian]

9. Semenova N.V., Denisov A.P., Denisova O.A., Kun O.A., Kuzjukova A.V. Vliyanie elektromagnitnogo izlucheniya ot sotovykh telefonov na zdorov'e detei i podrostkov (obzor literatury) [The effect of electromagnetic radiation from cell phones on the health of children and adolescents (review)]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Basic and Applied Research]. 2016. № 6-4. pp. 701-705. [in Russian]

10. Hasanova N.N., Agirov A.H., Filimonova T.A. Osobennosti vliyaniya raboty za komp'yuterom na funktsional'noe sostoyanie tsentral'noi nervnoi sistemy i zritel'nogo analizatora studentov v zavisimosti ot sostoyaniya zreniya [Features of the impact of working at a computer on the functional state of the central nervous system and the visual analyzer of students depending on the state of vision]. *Vestnik Adygeiskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 4: Estestvenno-matematicheskie i tekhnicheskie nauki* [Bulletin of the Adygea State University. Series 4: Natural and Mathematical and Technical Sciences]. 2012. №7. pp.25-29. [in Russian]

11. Best P., Manktelow R., Taylor B. Online communication, social media and adolescent wellbeing: A systematic narrative review. *Children and Youth Services Review*. 2014; 41: 27–36.

12. Bilsen J. Suicide and Youth: Risk Factors. *Front Psychiatry*. 2018. Oct 30; 9:540.

13. Jones R., Sharkey S., Ford T., Emmens T., Hewis E., Smithson J., et al. Online discussion forums for young people who self-harm: user views. *The Psychiatrist Online*. 2011. 35(10):364-368.

14. Kann L., McManus T., Harris W.A., Shanklin S.L., Flint K.H., Queen B., Lowry R., Chyen D. et al. Youth Risk Behavior Surveillance - United States, 2017. *MMWR Surveill Summ*. 2018 Jun 15;67(8):1-114.

15. Limtrakul N., Louthrenoo O., Narkpongphun A., Boonchooduang N., Chonchaiya W. Media use and psychosocial adjustment in children and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2018. Vol.54(3). P.296-301.

16. Mar M.Y., Neilson E.K., Torchalla I., Werker G.R., Laing A., Krausz M. Exploring e-Mental Health Preferences of Generation Y. *Journal of Technology in Human Services*. 2014. 32(4). 312-327.

17. Marchant A., Hawton K., Stewart A., Montgomery P., Singaravelu V., Lloyd K., Purdy N., Daine K., John A. A systematic review of the relationship between internet use, self-harm and suicidal behaviour in young people: The good, the bad and the unknown. *PLoS One*. 2017; 12(8): e0181722.

18. Park S., Hong K.E., Park E.J., Ha K.S., Yoo H.J. The association between problematic internet use and depression, suicidal ideation and bipolar disorder symptoms in Korean adolescents. *Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2013; 47(2): 153-159.

19. Pirkis J., Neal L., Dare A., Blood R.W., Studdert D. Legal Bans on Pro-Suicide Web Sites: An Early Retrospective from Australia. *Suicide and Life-Threatening Behavior*. 2009;39(2):190–3.

20. Rostad W.L., Basile K.C., Clayton H.B. Association Among Television and Computer/Video Game Use, Victimization, and Suicide Risk Among U.S. High School Students. *J Interpers Violence*. 2018 Mar 1:886260518760020.

21. Seo Yoon Lee, Eun-Cheol Park, Kyu-Tae Han, Seung Ju Kim, Sung-Youn Chun, Sohee Park. The Association of Level of Internet Use with Suicidal Ideation and Suicide Attempts in South Korean Adolescents: A Focus on Family Structure and Household Economic Status. *Can J Psychiatry*. 2016 Apr; 61(4): 243–251.

22. Soole R., Kölves K., De Leo D. Suicide in Children: A Systematic Review. *Arch Suicide Res*. 2015; 19(3): 285-304.

23. Sternudd H.T. Photographs of self-injury: Production and reception in a group of self-injurers. *Journal of Youth Studies*. 2012;15(4):421-436.

24. Tsitsika A., Janikian M., Schoenmakers T.M., et al. Internet Addictive Behavior in Adolescence: a cross-sectional study in seven European countries. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*. 2014;17(8):528–535.

#### Контактная информация:

**Калиева Акерке Айдынбековна** – докторант по специальности «Общественное здравоохранение» НАО «Медицинский университет Семей».

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Утепбаева, 42, кв.30.

**E-mail:** kera.va@mail.ru

**Телефон:** +7 702-682-37-73

Получена: 28 ноября 2019 / Принята: 28 декабря 2020 / Опубликовано online: 29 февраля 2020

DOI:10.34689/SH.2020.22.1.011

УДК 617 - 089.43 : 617 - 089.57

## НОВЫЙ СПОСОБ НАЛОЖЕНИЯ ФИКСИРУЮЩИХ ПОВЯЗОК НА КОЛЕННЫЙ И ЛОКТЕВОЙ СУСТАВЫ

**Сагит Б. Имангазинов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8236-6246>

**Нурсултан К. Андасбеков**<sup>1</sup>,

**Марат Г. Канжигалин**<sup>2</sup>,

**Асхат А. Мурсалимов**<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей»,

г. Павлодар, Республика Казахстан

<sup>2</sup> КГП на ПХВ «Городская больница №1 г. Павлодара», г. Павлодар, Республика Казахстан

### Резюме

В статье описан разработанный авторами новый способ наложения фиксирующей повязки на коленный и локтевой суставы. Преимуществами разработанного способа наложения повязок являются жесткая фиксация суставов и подлежащего перевязочного материала, удобство в ношении повязки для пациента и простота выполнения, не требующая определенных практических навыков.

*Ключевые слова:* повязка, фиксация суставов и перевязочного материала.

### Abstract

## A NEW WAY OF APPLYING A FIXING BANDAGE TO THE KNEE AND ELBOW JOINTS

**Sagit B. Imangazinov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8236-6246>

**Nursultan K. Andasbekov**<sup>1</sup>,

**Marat G. Kanzhigalin**<sup>2</sup>,

**Askhat A. Mursalimov**<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The Pavlodar branch of NJSC “Semey Medical University”, Pavlodar, Kazakhstan;

<sup>2</sup> “The City Hospital №1 of Pavlodar”, Pavlodar, Kazakhstan.

The article describes a new method developed by the authors for applying a fixing bandage to the knee and elbow joints. The advantages of the developed method for applying a dressing are rigid fixation of the joints and the underlying dressing, convenience of putting on a bandage for a patient and ease of implementation, which does not require certain practical skills.

*Keywords:* bandages, fixation of joints and dressings.

### Түйіндеме

## ТІЗЕ МЕН ШЫНТАҚ БУЫНДАРЫН ДӘКЕ ОРАМАМЕН БЕКІТІП ТАҢУДЫҢ ЖАҢА ТӘСІЛІ

**Сағит Б. Имангазинов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8236-6246>

**Нұрсұлтан Қ. Андасбеков**<sup>1</sup>,

**Марат Г. Канжығалин**<sup>2</sup>,

**Асхат А. Мүрсәлімов**<sup>2</sup>

<sup>1</sup> “Семей медицина университеті” КеАҚ Павлодар қ. Филиалы,

Павлодар қаласы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> ШЖҚ «№1 Павлодар қалалық ауруханасы» КМК, Павлодар қаласы, Қазақстан Республикасы.

Мақалада тізе мен шынтак буындарын дәке орамамен бекітіп таңудың жаңа тәсілі келтірілген. Таңудың жаңа тәсілінің артықшылықтарына буындардың және таңғыштардың бекітілуінің беріктігі, ыңғайлылығы және оны қолданудағы еш бір дайындықты талап етпейтіндігі жатады.

*Түйін сөздер:* таңғыш, буындар мен таңғыштадың бекітілуі.



**Библиографическая ссылка:**

Имангазинов С.Б., Андасбеков Н.К., Канжигалин М.Г., Мурсалимов А.А. Новый способ наложения фиксирующих повязок на коленный и локтевой суставы // Наука и Здоровоохранение. 2020. 1 (Т.22). С.98-100. doi:10.34689/SH.2020.22.1.011

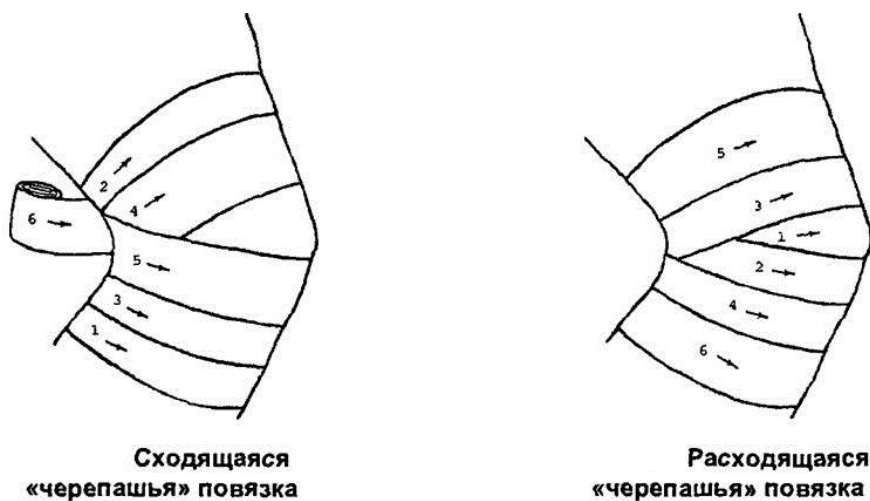
Imangazinov S.B., Andasbekov N.K., Kanzhigalin M.G., Mursalimov A.A. A new way of applying a fixing bandage to the knee and elbow joints // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 1, pp. 98-100. doi:10.34689/SH.2020.22.1.011

Имангазинов С.Б., Андасбеков Н.К., Канжигалин М.Г., Мурсалимов А.А. Тізе мен шынтақ буындарын дөке орамамен бекітіп таңудың жаңа тәсілі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 1 (Т.22). Б. 98-100. doi:10.34689/SH.2020.22.1.011

Самыми распространенными видами фиксирующих повязок являются повязки из бинта. Их накладывают непосредственно на тело или поверх лечебной повязки. Основные достоинства повязок - универсальность, простота и быстрота выполнения.

Наиболее часто из фиксирующих повязок на область коленного и локтевого суставов используется сходящаяся или расходящаяся черепашья повязка [1,2]. При сходящейся черепашьей повязке первый циркулярный тур делается ниже локтя (колена) на 10-12 см, а второй кривой тур идет косо по локтевой ямке (подколенной) на плечо (бедро), обходя его сзади, затем делается восьмиобразные витки и постепенно сходясь к локтевому отростку (подколенной ямке), в

конце проводится последний фиксирующий тур через локтевой отросток (коленную чашечку) с закреплением повязки вокруг сустава. При расходящейся черепашьей повязке первый циркулярный (фиксирующий) тур проходит через локтевой (коленный) сустав, затем делается восьмиобразные витки от предплечья к плечу (от голени к бедру), расходящиеся от середины, т. е. от первого тура, и постепенным закрытием всего сустава, при этом перекрест бинта производится на передней поверхности при бинтовании локтевого сустава и на задней поверхности при бинтовании коленного сустава постепенно закрывая весь сустав с закреплением повязки на предплечье (на голени), ниже сустава (рисунок 1).



**Рисунок 1. Схема наложения сходящейся и расходящейся «черепашьей» повязки на примере коленного сустава.**

К недостаткам указанных повязок относятся то, что они не закрывают герметично поврежденное место, непрочная фиксация слоя лечебной повязки, перекрест бинта приходится на подколенные или локтевые «ямки» суставов, что причиняет неприятные ощущения больному, причинение неудобств при движениях в области суставов, требуется подготовленный медперсонал и значительный расход материала - бинта.

**Цель сообщения.** Представить разработанный способ наложения фиксирующих повязок в области коленного и локтевого суставов, усиливающий прочность фиксации суставов и лечебного слоя повязок.

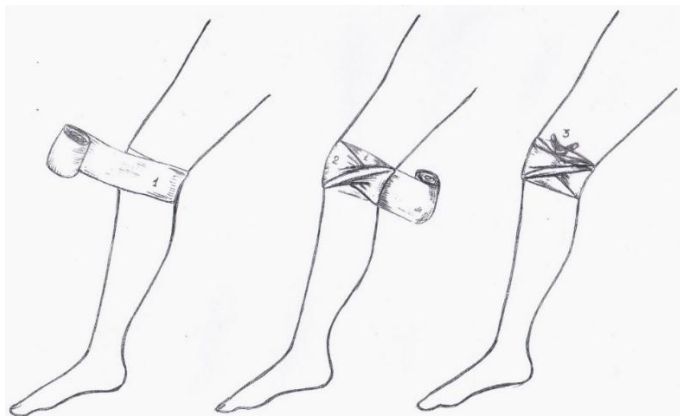
**Материалы и методы.** Описан способ наложения фиксирующих повязок на область коленного и локтевого

суставов, разработанный в клинике и на которого получен Патент Республики Казахстан на полезную модель №4216 [3].

**Результаты, порядок и техника наложения разработанного способа повязок.**

Повязка накладывается в области согнутых в среднефизиологическом положении коленного и локтевого суставов (рисунок 1).

В начале накладывается фиксирующий циркулярный тур, далее проводится циркулярное наложение собственных ходов фиксирующей повязки с перекутом бинта по оси на 180° на медиальной и латеральной поверхностях суставов и в конце повязка закрепляется фиксирующим узлом.



**Рисунок 1. Схема наложения разработанной фиксирующей бинтовой повязки на коленный сустав.**



**Рисунок 2. Момент наложения фиксирующей бинтовой повязки на коленный сустав**

Описанная повязка успешно применяется в каждодневной практике. На рисунке 2 приведено применение повязки у пациента на примере коленного сустава.

Преимущества разработанных повязок: жесткая фиксация суставов и подлежащего перевязочного материала; удобство в ношении повязки для пациента; значительная экономия перевязочного материала; простота наложения, не требующая определенных практических навыков.

#### **Выводы.**

1. Разработанный способ наложения фиксирующих повязок в области коленного и локтевого суставов обеспечивает надежную фиксацию сустава и перевязочного материала.

2. Рекомендуется для широкого применения в клинической практике и использования в обучении студентов медицинских учебных заведений по десмургии.

#### **Вклад авторов в работу:**

Все авторы принимали активное участие при написании данной статьи,

**Конфликт интересов.** Авторы статьи декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа является инициативной и не имеет никакой финансовой поддержки со стороны третьих лиц.

Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

#### **Литература:**

1. Дмитриева З.В., Кошелев А.А., Теплова А.И. Хирургия с основами реаниматологии: Учебное пособие. СПб.: «Паритет», 2003. 576 с.
2. Рубан Э.Д. Хирургия. - Ростов н/Д: Феникс с ил. 2008. 569 с.
3. Имангазинов С.Б., Канжигалин М.Г., Мурсалимов А.А., Андасбеков Н.К. Способ наложения фиксирующей повязки на коленный и локтевой суставы. Патент КЗ на полезную модель № 4216.

#### **References:**

1. Dmitriyeva Z.V., Koshelev A.A., Teplova A.I. *Khirurgiya s osnovami reanimatologii: Uchebnoye posobiye.* [Surgery with the basics of resuscitation]. SPB: «Paritet». 2003: 576. [In Russian]
2. Ruban E.D. *Khirurgiya.* [Surgery]. Rostov n / D: Feniks s il. 2008: 569. [In Russian]
3. Imangazinov S.B., Kanzhigalin M.G., Mursalimov A.A., Andasbekov N.K. *Sposob nalozheniya fiksiruyushchey povyazki na kolenny i loktevoy sustavy.* [A new way of applying a fixing bandage to the knee and elbow joints]. Patent KZ for utility model № 4216. [In Russian]

#### **Контактная информация:**

**Имангазинов Сагит Баймуханович** - профессор кафедры хирургии Павлодарского филиала НАО «Медицинский университет Семей»

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 140000, г. Павлодар, ул. Кокчетавская 110.

**e-mail:** pof\_imangazinov@mail.ru

**Телефон:** 8 701 623 86 98

## **ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ»**

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

Настоящие требования составлены на основе «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE), в который входят редакторы ведущих мировых медицинских журналов, таких как Journal of American Medical Association, The Lancet, New England Journal of Medicine и других. В данном документе учтены наиболее часто встречающиеся в казахстанских и международных журналах ошибки, а особое внимание уделено рекомендациям по описанию методов проведения исследования, статистической обработки данных, представления результатов и их интерпретации. Редакция журнала надеется, что строгое соблюдение этих требований авторами рукописей поможет существенно повысить качество журнала и его цитируемость отечественными и зарубежными исследователями.

**Рукописи, не соответствующие данным требованиям, редакцией журнала рассматриваться не будут.**

Все статьи, поступившие в редакцию, подвергаются тщательному рецензированию. Журнал практикует двойное слепое рецензирование, при котором рецензенту неизвестно имя автора, а авторам неизвестно имя рецензента. Рукопись, содержащая статистические данные, направляется помимо рецензента по специальности также и рецензенту по статистике. Если у рецензентов возникают вопросы, статья возвращается авторам на доработку. Редакция имеет право запросить исходную базу данных, на основании которой производились расчеты в случаях, когда возникают вопросы о качестве статистической обработки. Редакция также оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

### **Подготовка материалов**

Рукописи следует присылать в редакцию в электронном виде в формате MS Word как приложение к электронному письму. Сопроводительное письмо оформляется на имя главного редактора журнала и должно содержать следующую информацию:

1. Название рукописи
2. Фамилия, имя, отчество и место работы всех авторов
3. Фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание, должность и место работы автора, ответственного за дальнейшую переписку с редакцией. Почтовый адрес

телефон, факс, адрес электронной почты автора, ответственного за дальнейшую переписку с редакцией.

4. Количество слов в рукописи (не включая резюме, пристатейный список литературы, таблицы и рисунки)

5. Количество таблиц и рисунков

6. Дата представления рукописи

7. Подпись автора, ответственного за переписку с редакцией

8. Авторы должны заверить редакцию в том, что материалы, представляемые в данной статье, не были опубликованы в другом печатном издании. Следует информировать о том, что какие-то части этих материалов уже опубликованы и могут рассматриваться как дублирующие. В таких случаях в новой статье должны быть ссылки на предыдущие работы. Копии таких материалов прилагаются к рукописи, чтобы редакция имела возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не допускается направление статей, которые уже напечатаны в других изданиях или представлены для печати в другие издательства

9. Сообщение о возможном конфликте интересов. Авторы также должны представить заявление о финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к конфликту интересов. Например, если проводится клиническое испытание лекарственного средства, обязательно указать отношения исследователя и фармацевтической компании, производящей изучаемый препарат.

10. Сопроводительное письмо может содержать любую другую информацию, полезную редакции журнала.

К статье прилагается заключение Экспертной комиссии о возможности публикации.

Электронный вариант статьи готовится в программе Microsoft Word. Текст статьи печатается шрифтом Times New Roman размером 12 пунктов с межстрочным интервалом 1,5. Ориентация книжная (портрет) с полями со всех сторон по 2,5 см и обязательной нумерацией страниц начиная с титульного листа. Таблицы и рисунки (иллюстрации, графики, фотографии), а также подписи к ним присылаются в том же файле, что и основной текст, и размещаются на отдельных страницах в конце статьи. Общее число таблиц и рисунков в оригинальных статьях обычно не должно превышать 5. Приблизительное расположение иллюстративного материала в тексте указывается на полях с правой стороны.

Объем рукописи оригинальной статьи должен быть 2000-3000 слов не включая резюме, выражение благодарности, пристатейный список литературы, таблицы и рисунки. Литературный обзор может включать до 5000 слов. Список литературы для оригинальных статей должен включать 20-30 ссылок. Для обзоров количество ссылок может достигать до 100. Отчеты о конференциях, краткие сообщения и рецензии на книги не должны содержать более 1500 слов. Рукописи оригинальных статей должны иметь следующие разделы: «Резюме», «Введение», «Методы», «Результаты», «Обсуждение результатов», «Выводы», «Список литературы».

**Требования к содержанию статьи**

Название работы должно быть по возможности кратким (не более 180 знаков), но информативным и точно отражающим ее содержание. Следует избегать названий в форме вопросительных предложений, а также названий, смысл которых можно прочесть неоднозначно. Не рекомендуется применять сокращения (аббревиатуры) в названии статьи. В тексте допускается использование стандартных сокращения (аббревиатур). Полный термин, вместо которого вводится аббревиатура, должен предшествовать первому применению данного сокращения в тексте.

**Титульная страница.**

На титульной странице указывается следующая информация:

1. Название статьи (жирным шрифтом)
2. Фамилии и инициалы каждого из авторов
3. Полный адрес автора, ответственного за переписку с редакцией, включая телефон и адрес электронной почты
4. Полное название всех организаций, к которым относятся авторы. Связь каждого автора с его организацией осуществляется с помощью цифры верхнего регистра как показано ниже:

**ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ**

Сергей В. Иванов <sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-0254-3941>

<sup>1</sup> Кафедра организации здравоохранения,

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

**Вторая страница**

Вторая страница должна содержать **резюме и ключевые слова на трех языках** (русском, казахском и английском). Резюме представляет собой краткое, но вместе с тем максимально информативное содержание научной публикации. Объем его должен быть не больше 300 слов. В нем кратко излагаются предпосылки и цели исследования, основные методы, включая тип исследования, создание выборки и основные аналитические методы, основные результаты с их цифровым выражением и уровнями статистической значимости и основные выводы. Отмечаются новые и важные аспекты исследования. Резюме – единственная часть статьи, которая доступна в электронном формате для широкого круга читателей, поэтому в обязанность авторов входит обеспечение точного соответствия резюме содержанию всей работы. Резюме должно быть структурировано и содержать следующие разделы: «Введение», «Цель исследования», «Методы», «Результаты», «Выводы». Резюме для новых методов исследования или обработки данных, описания отдельных клинических случаев или наблюдений должно побудить читателя обратиться к полному тексту статьи. Редакция оставляет за собой право корректировать перевод. При составлении англоязычной версии резюме с заголовком во избежание недоразумений рекомендуется воспользоваться помощью профессионального переводчика.

Под резюме помещается подзаголовок **«Ключевые слова»**, а после него от 3 до 6 ключевых слов, отражающих проблемы, изучаемые в ходе исследования. Для ключевых слов желательно использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (MeSH, Medical Subject Headings), используемых в Index Medicus ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)).

**Введение**

В разделе четко формулируются предпосылки проведения исследования: обозначается суть проблемы и ее значимость. Авторы должны ознакомить читателя с изучаемой проблемой, кратко описать, что известно по данной теме, упомянуть работы, проводившиеся другими авторами, обозначить

недостатки предыдущих исследований, если таковые имеются, т. е. аргументированно доказать читателю необходимость проведения исследования. Не следует приводить все работы, опубликованные по данной теме, достаточно упомянуть наиболее значимые из них, только те, которые непосредственно относятся к теме. Рекомендуется ссылаться не только на отечественные, но и зарубежные исследования по изучаемой теме.

В конце раздела формулируется цель исследования. Здесь же перечисляются задачи, поставленные для достижения цели. Цель формулируется таким образом, чтобы у читателя имелось полное представление о том, что планируется изучить, у каких лиц и с помощью какого метода. Не следует включать в этот раздел данные, результаты или заключения, которые будут представлены далее в работе.

**Методы**

Раздел должен включать только те методы, которые предполагалось использовать на стадии планирования проекта согласно оригинальному протоколу исследования. Дополнительные методы, необходимость применения которых возникла в ходе выполнения исследования, должны представляться в разделе «Обсуждение результатов». Раздел должен быть написан настолько подробно, чтобы читатель мог не только самостоятельно оценить методологические плюсы и минусы данного исследования, но при желании и воспроизвести его. В разделе рекомендуется представлять четкое описание следующих моментов (выделение их в отдельные подразделы необязательно): тип исследования; способ отбора участников исследования; методика проведения измерений; способы представления и обработки данных; этические принципы.

**1. Тип исследования**

В данном подразделе четко обозначается тип проводимого исследования (обзор литературы, наблюдательное, экспериментальное, и т. д.). При проведении наблюдательного исследования следует указать, является ли оно описательным или аналитическим. В аналитических определяется разновидность исследования: поперечное, случай – контроль, когортное, экологическое и т. д.

Рекомендуется указывать год и месяц проведения исследования, особенно при изучении признаков, для которых характерна сезонная изменчивость. В литературных обзорах следует четко указать критерии включения и исключения публикаций.

## 2. Способ отбора участников исследования

В этом подразделе четко указывается, каким образом отбирались пациенты или лабораторные животные для наблюдений и экспериментов. Обозначаются критерии для включения потенциальных участников в исследование и исключения из него. Рекомендуется указывать генеральную совокупность, из которой производится отбор участников исследования и на которую полученные результаты будут экстраполироваться. При использовании в исследовании такой переменной, как расовая или этническая принадлежность, следует объяснить, как эта переменная оценивалась и какое значение несет использование данной переменной. В обсервационных исследованиях следует указывать способ создания выборки (простой случайный, стратифицированный, систематический, кластерный, многоступенчатый, и т. д.) и аргументировать включение в исследование именно этого количества участников. В экспериментальных следует указывать на наличие или отсутствие процедуры рандомизации участников исследования. Необходимо представлять описание процедуры рандомизации. Кроме того, следует указывать, проводилась ли процедура маскирования. Приветствуются расчеты минимального необходимого объема выборки для проверки статистических гипотез или ретроспективный расчет статистической мощности для основных расчетов.

## 3. Методика проведения измерений

Все процедуры измерения тех или иных параметров, сбора данных, проведения лечебных или диагностических вмешательств должны быть описаны настолько детально, чтобы исследование можно было воспроизвести по представленному описанию. При необходимости можно сделать ссылку на детальное описание используемого метода. Если исследователь использует собственную модификацию ранее описанного метода или предлагает новый, то обязательно представляется краткое описание используемой модификации или предлагаемого метода, а также аргумент против использования общепринятых методов. Указываются названия лекарственных средств (как коммерческие, так и международные), химических веществ, дозы и способы введения препарата, применяемого в данном исследовании. Используемые аппараты, инструменты, лекарственные препараты и т. д. сопровождаются ссылкой на производителя.

## 4. Способы представления и обработки данных

Данный подраздел часто является основной причиной для отказа в публикации работ казахстанских ученых за рубежом. Описывать используемые методы обработки данных необходимо настолько подробно, чтобы читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные результаты. Редакция журнала может в сомнительных случаях запросить у авторов статьи исходные данные для проверки представляемых результатов. В этом подразделе следует дать определение всем статистическим

терминам, символам и сокращениям, используемым в работе.

Например,  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение,  $m$  – стандартная ошибка среднего арифметического,  $Me$  – медиана,  $Mo$  – мода, и т. д. Если в исследовании проверяются статистические гипотезы, то следует указывать принятый авторами критический уровень значимости. Гипотезы должны формулироваться четко и описываться понятным читателю языком.

Редакция журнала не рекомендует полагаться исключительно на использование достигнутого уровня значимости при проверке статистических гипотез, так как величина  $p$  не отражает всей полноты информации. Рекомендуется представлять результаты с соответствующими показателями ошибок и неопределенности (доверительные интервалы). При описании статистических методов должны приводиться ссылки на руководства и справочники с обязательным указанием страниц. Помимо статистических процедур для проверки гипотез рекомендуется рассчитывать величину эффекта для наиболее важных сравнений. Рекомендуется представлять не только точечную, но и интервальную оценку изучаемых параметров.

Если в исследовании применяется несколько статистических критериев, следует упомянуть их все и указать, в какой ситуации какой из критериев использовался. Расплывчатое описание статистической обработки данных типа «вариационно-статистическую обработку проводили с помощью общепринятых параметрических и непараметрических методов статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica» является неинформативным и недопустимым. Работы с подобными формулировками будут сразу же отправляться на доработку без дальнейшего рецензирования, что значительно увеличит время от предоставления рукописи в редакцию до публикации. Применение тех или иных методов обработки данных должно четко аргументироваться. Например, используя параметрические критерии, следует описывать, с помощью каких критериев проводилась процедура проверки распределения. Необходимо указывать, как производилась проверка соблюдения условий применения методов, для которых эти условия необходимы. Каждый из применяемых критериев должен быть обозначен так, чтобы исключить варианты прочтения. Например, если сравнение выборочных средних проводилось с помощью критерия Стьюдента, то следует указывать, какой из критериев Стьюдента (для независимых выборок или для парных наблюдений) использовался в работе. Недостаточно сказать, что применялся корреляционный анализ, надо указать, какой из коэффициентов корреляции рассчитывался. При использовании многомерных методов обработки данных указывается, каким способом отбирались переменные для включения в модели и какие категории использовались в качестве категорий сравнения. Если применяется редко встречающийся метод обработки данных, надо указывать, почему был выбран именно этот метод, представить ссылку на литературный источник и кратко описать используемый метод.

Если для обработки данных применяется пакет статистических программ, следует указывать его

название и версию. Сообщать, на каком компьютере производилась обработка данных, ввиду отсутствия практической ценности данной информации, не нужно.

### 5. Этические принципы

Если в статье содержится описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовала ли эта процедура стандартам этического комитета, несущего ответственность за эту сторону работы, или Хельсинкской декларации 1975 г. и последующим пересмотрам. Недопустимо называть фамилии и инициалы пациентов, номера историй болезни, особенно если статья сопровождается иллюстрациями или фотографиями. При использовании в исследовании лабораторных животных необходимо указывать вид и количество животных, применявшиеся методы их обезболивания и умерщвления в соответствии с правилами, принятыми в учреждении, рекомендациями национального совета по исследованиям или действующим законодательством.

### Результаты

Раздел предназначен только для представления основных результатов исследования. Результаты, полученные в ходе данного исследования, не сравниваются с результатами аналогичных исследований других авторов и не обсуждаются.

Результаты следует представлять в тексте, таблицах и рисунках в логической последовательности исходя из очередности целей и задач исследования. Не рекомендуется дублировать в тексте результаты, представленные в таблицах или на рисунках, и наоборот. Описываются, выделяются и суммируются только важные наблюдения, относящиеся к задачам исследования. Общие характеристики выборки или исследуемых групп следует представлять в таблице с указанием основных изучаемых признаков. Необходимо указывать не только средние величины, но и меры рассеяния или доверительные интервалы для средних величин и долей.

Средние величины не следует приводить точнее, чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными. При описании долей необходимо указывать абсолютное количество наблюдений, особенно при малых выборках. Проценты приводятся с двумя десятичными знаками, только если доля составляет менее 1 %. Если доля составляет от 1 до 10 %, то достаточно одного десятичного знака. Приветствуется использование 95 % доверительных интервалов, как для средних величин, так и для долей.

Достигнутый уровень значимости ( $p$ ) для каждого из использованных статистических критериев следует представлять с точностью до трех десятичных знаков. Редакция настоятельно рекомендует избегать формулировок типа  $p < 0,05$  или  $p > 0,05$  (исключение составляет ситуация, когда  $p < 0,001$ ). Вместо формулировок  $p < 0,05$ ;  $p > 0,05$  или «различия незначимы» следует указывать абсолютное значение величины  $p$  с точностью до тысячных долей (например,  $p = 0,032$ ). Помимо достигнутого уровня значимости рекомендуется приводить фактические значения критериев и число степеней свободы. Например, критерий хи-квадрат Пирсона при наличии двух степеней свободы представляет собой следующее:  $\chi^2 = 29,2$ , d. f. = 2,  $p < 0,001$ . Редакция настоятельно рекомендует избегать употребления термина

«достоверность» при проверке статистических гипотез. При обнаружении статистически значимых различий не стоит говорить о том, что «различия достоверны». Корректнее говорить «различия статистически значимы». Всегда следует помнить, что выявление статистически значимых различий еще не означает наличие клинически важных различий, причинно-следственных связей или достоверности результатов.

Мы рекомендуем всем авторам ознакомиться с наиболее часто встречающимися ошибками статистической обработки и представления данных в статье, опубликованной в № 1 «Международного журнала медицинской практики» за 2005 г.

Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц СИ.

Таблицы позволяют кратко и наглядно представить имеющиеся данные во всех необходимых деталях. Суммирование результатов в виде таблиц позволяет существенно уменьшить объем текста. Таблицы нумеруются арабскими цифрами последовательно в порядке их первого упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь заголовок, который позволит читателю понять, какие данные представлены в ней, без прочтения текста статьи. Боковик и графы таблицы также должны быть озаглавлены. Если используются аббревиатуры, то они расшифровываются в подтабличном примечании. Все разъяснения даются там же. Для сносок рекомендуется использовать арабские цифры в верхнем регистре (<sup>1</sup>). Таблицы не должны быть громоздкими или включать информацию, не относящуюся к целям и задачам исследования.

Все графики, иллюстрации и фотографии должны быть представлены в электронном виде в расчете на печать в черно-белом цвете. Фотографии должны быть контрастными в формате JPEG. Графики, схемы и рисунки могут быть представлены в форматах Excel или JPEG. Если используются фотографии людей, то эти люди не должны быть узнаваемы или к таким фотографиям должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Все иллюстрации должны иметь заголовки и быть понятны без обращения к тексту статьи. В подписях под рисунками дается описание всех условных обозначений. Все иллюстрации нумеруются арабскими цифрами последовательно в порядке их упоминания в тексте. При использовании иллюстраций из других источников необходимо привести источник информации. Не рекомендуется представлять более 5 иллюстраций и таблиц в одной статье.

### Обсуждение результатов

В статьях, описывающих оригинальные исследования, данный раздел начинается с краткого (не более 2–3 предложений) представления основных результатов исследования. Основными результатами считаются те, что соответствуют целям и задачам исследования. Не стоит акцентировать внимание на побочных результатах только потому, что при проверке статистических гипотез были выявлены статистически значимые различия. Не следует повторять в данном разделе материал, который уже был описан в разделах «Введение» и «Методы». Необходимо выделить новые и важные аспекты исследования и, что не менее важно, попытаться объяснить причины получения именно таких результатов. Следует критически описать имеющиеся недостатки данного исследования, особенно если они

способны оказать существенное влияние на полученные результаты или их интерпретацию. Кроме того, следует отметить сильные стороны исследования или чем оно лучше других по данной теме. Обсуждение достоинств и недостатков исследования является важной частью раздела и призвано помочь читателю в интерпретации полученных результатов. Всегда надо помнить, что лучше самому обратить внимание читателя на имеющиеся недостатки исследования (идеальных исследований не бывает), нежели эти недостатки будут отмечены рецензентами или читателями. В разделе описывается, как полученные в ходе данного исследования результаты соотносятся с результатами аналогичных исследований, проводимых другими авторами. Вместо простого упоминания предыдущих исследований следует пытаться объяснить, почему полученные результаты отличаются или не отличаются от результатов, полученных другими авторами. Обсуждаются возможности применения полученных результатов, а также ограничения в их применении, если таковые имеются. Рекомендуется определить направления для дальнейших исследований, которые логически следуют из результатов данного исследования. Можно сформулировать новые гипотезы, но только когда это оправдано, и четко обозначить, что это только гипотезы. В некоторых случаях в данном разделе могут быть представлены практические рекомендации по использованию результатов исследования на практике.

**Выводы** необходимо делать исходя из целей исследования, избегая необоснованных заявлений и выводов, которые не следуют из представленных наблюдений или расчетов. Например, не стоит делать выводы об экономической целесообразности применения нового метода лечения пациентов с заболеванием X, если в статье не приводится анализ сравнительной экономической эффективности.

#### Список литературы

Список литературы должен представлять собой краткое библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с ГОСТ 7.0.5–2008. Библиографические ссылки в тексте даются в квадратных скобках арабскими цифрами в соответствии со списком литературы, в котором цитируемые работы перечисляются в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные). Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Для оригинальных статей количество источников должно быть 20-30, а для обзорных статей не должно превышать 100. Нежелательно ссылаться на резюме докладов, газетные публикации, неопубликованные наблюдения и личные сообщения. Ссылки должны быть сверены авторами рукописи с оригинальными документами.

#### Примеры:

1. Кисляк О. А., Стародубова А. В. Значение определения артериальной жесткости и центрального давления для оценки сердечно-сосудистого риска и результатов лечения пациентов с артериальной гипертензией // *Consilium Medicum*. 2009. № 10. URL: [http://conmed.ru/magazines/consilium\\_medicum/3508/3516/?sphrase\\_id=2236](http://conmed.ru/magazines/consilium_medicum/3508/3516/?sphrase_id=2236) (дата обращения: 30.08.2013).

2. Мачинская Р. И., Крупская Е. В. Созревание регуляторных структур мозга и организация внимания у детей младшего школьного возраста // *Когнитивные исследования* : сб. науч. трудов. М. : Изд-во Института психологии РАН, 2008. Вып. 2. С. 32–48.

3. Попова О. Н. Характеристика адаптивных реакций внешнего дыхания у молодых лиц трудоспособного возраста, жителей Европейского Севера : автореф. дис. ... д-ра мед.наук. Москва, 2009. 34 с.

4. Поскотинова Л. В. Вегетативная регуляция ритма сердца и эндокринный статус молодежи в условиях Европейского Севера России. Екатеринбург: УрО РАН, 2010. 229 с.

5. Решетник Л. А. Клинико-гигиеническая оценка микроэлементных дисбалансов у детей Прибайкалья : дис. ... д-ра мед. наук. 2000. 362 с.

6. Терещенко Ю. В. Трактовка основных показателей вариабельности ритма сердца // *Материалы межрегиональной конференции «Новые медицинские технологии на службе первичного звена здравоохранения»*, Омск, 10–11 апреля, 2010. С. 3–11.

7. Чашин В. П., Гудков А. Б., Попова О. Н., Одланд И. О., Ковшов А. А. Характеристика основных факторов риска нарушений здоровья населения, проживающего на территориях активного природопользования в Арктике // *Экология человека*. 2014. № 1. С. 3–12.

8. Berner J., Furgal C. Impacts of a Warming Arctic // *Arctic Climate Impact Assessment Scientific Report*. Ch. 15. Cambridge University Press, 2005. P. 863–906.

9. Kudayeva I. V., Masnavieva L. B., Budarina L. A. Metallic mercury effect on the indices of oxidative stress in persons with neurological disorders // *European Journal of Natural History*. 2008. N 3. P. 54–55.

**Списки литературы представляются в ДВУХ вариантах:**

1. Русскоязычный вместе с зарубежными источниками в соответствии с ГОСТ 7.0.5–2008.

2. В транслитерации буквами латинского алфавита с переводом источников публикации на английский язык в соответствии с требованиями **БД Scopus**.

На сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу (вариант BSI). **Пример транслитерации приведенного выше списка литературы:**

1. Kislyak O. A., Starodubova A. V. The significance of arterial rigidity and central arterial pressure measurement for the evaluation of arterial hypertension patient cardiac risk and treatment results. *Consilium Medicum*. 2009, 10. Available at: [http://con-med.ru/magazines/consilium\\_medicum/3508/3516/?sphrase\\_id=2236](http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/3508/3516/?sphrase_id=2236) (accessed 30.08.2013).

2. Machinskaya R. I., Krupskaya E. V. Sozrevanie regulatorynykh struktur mozga i organizatsiya vnimaniya u detei mladshogo shkol'nogo vozrasta [Brain regulatory functions maturing and attention organization in primary schoolchildren]. *Kognitivnye issledovaniya. Sb. nauch. trudov* [Cognitive Research. Digest of Scientific Papers]. Moscow, Institut psikhologii RAN Publ., 2008, iss. 2, pp. 32–48.



3. Popova O. N. *Kharakteristika adaptivnykh reaktsii vneshnego dykhaniya u molodykh lits trudosposobnogo vozrasta, zhitelei Evropeiskogo Severa (avtoref. dokt. diss.)* [Characteristics of external respiration adaptive reactions in young able-bodied persons living in European North. Author's Abstract of Doct. Diss.]. Moscow, 2009, 34 p.

4. Poskotinova L.V. *Vegetativnaya regulyaziya ritma serdca i endokrinniye statys molodezhy v ysliviyakh Evropeiskogo Severa Rossii* [Vegetative regulation of heart rate and endocrine status of young people in conditions of the European North of Russia]. Yekaterinburg, Ural Branch of RAS Publ., 2010, 229 p.

5. Reshetnik L. A. *Kliniko-gigienicheskaya otsenka mikroelementnykh disbalansov u detei Pribaikal'ya (dokt. diss.)* [Clinical-hygienic estimate of trace elements disbalance of children in the Cisbaikalia. Doct. Diss.]. 2000, 362 p.

6. Tereshchenko Yu. V. *Traktovka osnovnykh pokazatelei variabel'nosti ritma serdtsa* [Interpretation of main indices of heart rate variability]. *Materialy*

*mezhhregional'noi konferentsii «Novye meditsinskie tekhnologii na sluzhbe pervichnogo zvena zdravookhraneniya», Omsk, 10-11 aprelya 2010* [Proceedings of Interregional Conference "The New Medical Technology at Initial Stage of Public Care", Omsk, 10-11 April 2010]. Omsk, 2010, pp. 3-11.

7. Chashchin V. P., Gudkov A. B., Popova O. N., Odland J. Ö., Kovshov A. A. Description of Main Health Deterioration Risk Factors for Population Living on Territories of Active Natural Management in the Arctic. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2014, 1, pp. 3-12. [in Russian]

8. Berner J., Furgal C. Impacts of a Warming Arctic. *Arctic Climate Impact Assessment Scientific Report*. Ch. 15. Cambridge University Press, 2005, pp. 863-906.

9. Kudayeva I. V., Masnavieva L. B., Budarina L. A. Metallic mercury effect on the indices of oxidative stress in persons with neurological disorders. *European Journal of Natural History*. 2008, 3, pp. 54-55.

**Редакция рекомендует авторам ознакомиться с международными стандартами представления различных типов исследований:**

Исследование	Рекомендации	Источник
PKT	CONSORT	<a href="http://www.consort-statement.org">www.consort-statement.org</a> <a href="http://www.mediasphera.ru/recom/consort.htm">www.mediasphera.ru/recom/consort.htm</a>
Изучение диагностических тестов	STARD	<a href="http://www.consort-statement.org/stardstatement.htm">www.consort-statement.org/stardstatement.htm</a> <a href="http://www.mediasphera.ru/recom/tab1.htm">http://www.mediasphera.ru/recom/tab1.htm</a>
Мета-анализ PKT	QUOROM	<a href="http://www.mediasphera.ru/recom/quorom.htm">http://www.mediasphera.ru/recom/quorom.htm</a>
Обсервационные исследования	STROBE	<a href="http://www.strobe-statement.org">www.strobe-statement.org</a>
Мета-анализ обсервационных исследований	MOOSE	<a href="http://www.consort-statement.org/initiatives/moose/moose.pdf">www.consort-statement.org/initiatives/moose/moose.pdf</a>

Отклоненные статьи не возвращаются.

Информацию о стоимости публикации статей можно узнать в редакции журнала.

**Наш сайт** <http://newjournal.ssmu.kz>,

**Для корреспонденции:** [journal@ssmu.kz](mailto:journal@ssmu.kz), [selnura@mail.ru](mailto:selnura@mail.ru)

По вопросам регистрации авторов и отправлению статей через электронную редакцию Вы можете обращаться к координатору журнала: Сапаргалиевой Эльнуре Фазыловне - [selnura@mail.ru](mailto:selnura@mail.ru), [journal@ssmu.kz](mailto:journal@ssmu.kz)

**Адрес редакции:** 071400, г. Семей, ул. Абая, 103. НАО «Медицинский университет Семей», редакция журнала «Наука и Здравоохранение».

**Телефон редакции** (87222) 56-42-09 (вн. №1054), факс: 8(7222) 56-97-55; E-mail: [selnura@mail.ru](mailto:selnura@mail.ru)

**Мазмұны**

**Әдебиеттерге шолу**

**Жалбинова М.Р., Рахимова С.Е., Бекбосынова М.С., Андосова С.А., Акильжанова А.Р.**  
 Сол жақ қарыншаның имплантацияланған механикалық аппараты бар науқастардағы гематологиялық асқынулардың себептері мен механизмдері  
**Байдулин С.А., Бекенова Ф.К., Аяпова М.Е., Бараник Т.Ф., Абдуллина Б.К., Дахияева П.А., Афанасьева А.А., Нақыш А.Т., Курманғалиева К.Б.**  
 Біріншілікті миелофиброздың өмір сүру ұзақтығының болжам факторлары мен клиникалық және генетикалық ерекшеліктері. Әдебиеттерге шолу  
**Сенбеков М.Т., Токмурзиева Г.Ж.**  
 Медициналық білімді басқарудың әдістерін жетілдіру. Әдебиетті шолу  
**Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е., Абуова Г.Т., Қасымбекова Б.К., Қошқарбаева Б.С.**  
 Аллергиялық риниті бар емделушілерде эозинофильді катионды ақуыз

**Біртума зерттеулер**

**Кушугулова А.Р., Кожаметов С.С., Карабаева Р.Ж., Бакенова Р.А., Сейдалин Н.К., Нургожина А.Ф., Сергазы Ш.Д., Нургазиев М.А., Чуленбаева Л.Е., Хасенбекова Ж.Р., Оспанова Ж.О., Туякова А.К., Айтенов Е.О., Гуляев А.Е., Ермекбаева Б.А., Алгазина Т.О., Батпеннова Г.Р., Нуранова Г.А., Байгенжин А.К., Карибеков Т.С., Жумабаева М.С., Досатаева Г.Г., Шаймарданова Г.М., Козина Л.В., Нургожин Т.С., Бенберин В.В., Жумадилов Ж.Ш.**  
 Қазақстандағы жеке адамдардың ішек микробтық қауымдастығын метагеномикалық талдау  
**Okay M.E., Altinbilek E., Öztürk D., Çalik M., Çaltılı Ç., Çakmak F., Toprak D., Kavalci S.**  
 Жедел коронарлық синдром диагнозы бар пациенттерді ретроспективті бағалау  
**Шарапханова А.М., Каменова С.У., Кужыбаева К.К., Кондыбаева А.М.**  
 Шашыранды склерозбен науқастарда Джон Каннингем вирусына қарсы антиденелердің таралуын анықтау – осы дерт кезіндегі үдемелі мультифокальды лейкоэнцефалопатия қауіп – қатерінің стратификациясы ретінде  
**Адылханов Т.А., Рахымбеков А.В., Сандыбаев М.Н., Белихина Т.И., Лепихина А.В., Жабагина А.С., Андреева О.Б., Карнакова Н.Ю., Омарбаева А.С., Камзина Г.С., Жумаканова Н.С.**  
 Жатыр мойыны обыры сәулелік терапиясының тиімділігін бақылау және даярлаудағы компьютерлік томографияның рөлі  
**Семенова Ю.М., Турусбекова У.К., Кайрбекова А.Е., Магауина Д.Д., Кампик А., Юрковский А.О.**  
 Құрғақ ылғалды макулярлы дегенерациясы бар науқастарды құрамында лютеин бар дәруменді-минералды кешенмен емдеу нәтижелері  
**Калиева А.А., Молдағалиев Т.М., Нурдыбаев А.К., Негай Н.А.**  
 Жасөспірімдер суицидалды белсенділігі мен интернет-технологиялар: өңірлік деңгейдегі талдау тәжірибесі

**Медициналық білімберу**

**Имангазинов С.Б., Андасбеков Н.К., Канжигалин М.Г., Мурсалимов А.А.**  
 Тізе мен шынтақ буындарын дәке орамамен бекітіп таңудың жаңа тәсілі

**Table Of Contents**

**Reviews**

**Zhalbinova M.R., Rakhimova S.E., Bekbosynova M.S., Andosova S.A., Akilzhanova A.R.**  
 Causes and mechanisms of the development of hematological complications in patients with an implanted mechanical device of the left ventricle  
**Baidurin S.A., Bekenova F.K., Ayapova M.Ye., Baranik T.F., Abdullina B.K., Dakhiyeva P.A., Afanasyeva A.A., Nakysh A.T., Kurmangaliyeva K.B.**  
 Clinical and genetic features and prognosis factors for predicting the survival of primary myelofibrosis. Review  
**Senbekov M.T., Tokmurzieva G.J.**  
 Improvement of methods of management of medical education. Review  
**Izmaylovich M.R., Gazaliev M.A., Glushkova N.E., Abuova G.T., Kasymbekova B.K., Koshkarbaeva B.S.**  
 Eosinophilic cationic protein in patients with allergic rhinitis

**Original articles**

**Kushugulova A.R., Kozhakhmetov S.S., Karabaeva R.Zh., Bakenova R.A., Seidalin N.K., Nurgozhina A.F., Sergazy Sh.D., Nurgaziyev M.A., Chulenbayeva L.E., Khassenbekova Zh.R., Ospanova Zh.O., Tuyakova A.K., Aitenov Ye.O., Gulyaev A.E., Yermekbayeva B.A., Algazina T.O., Batpenova G.R., Nuranova G.A., Baigenzhin A.K., Karibekov T.S., Zhumabayeva M.S., Dossatayeva G.G., Shaimardanova G.M., Kozina L.V., Nurgozhin T.S., Benberin V.V., Zhumadilov Zh.Sh.**  
 Metagenomic Analysis of Gut Microbial Communities in Kazakhstan Individuals  
**Okay M.E., Altinbilek E., Öztürk D., Çalik M., Çaltılı Ç., Çakmak F., Toprak D., Kavalci C.**  
 Retrospective evaluation of patients diagnosed with acute coronary syndrome  
**Sharapkhanova A.M., Kamenova S.U., Kuzhybaeva K.K., Kondybayeva A.M.**  
 The prevalence of antibodies against John Cunningham virus in patients with multiple sclerosis – as a stratification of the progressive multifocal leukoencephalopathy risk degree at this disease  
**Adylkhanov T.A., Rakhimbekov A.V., Sandybayev M.N., Belikhina T.I., Lepikhina A.V., Zhabagina A.S., Andreyeva O.B., Karnakova N.Yu., Omarbayeva A.S., Kamzina G.S., Zhumakanova N.S.**  
 The role of computed tomography imaging in the training program and monitoring the effectiveness of radiation therapy for cervical neoplasms  
**Semenova Yu.M., Turusbekova U.K., Kairbekova A.E., Magauina D.D., Kampik A., Yurkovskiy A.O.**  
 Treatment of patients with dry age-related macular degeneration with lutein-containing vitamin-mineral complex: the outcomes of one-year study  
**Kaliyeva A.A., Moldagaliev T.M., Nurdybayev A.K., Negay N.A.**  
 Teenage suicidal activity and Internet technologies: regional analysis experience

**Medical education**

**Imangazinov S.B., Andasbekov N.K., Kanzhigalin M.G., Mursalimov A.A.**  
 A new way of applying a fixing bandage to the knee and elbow joints

**НАО «Медицинский университет Семей»**  
**Министерство здравоохранения Республики Казахстан**  
**Редакционно-издательский отдел.**  
**071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.**  
**Подписано в печать 29.02.2020 г.**  
**Формат 60x90/8. Печать цифровая.**  
**Усл. п. л. 13,5.**  
**Тираж 500 экз.**