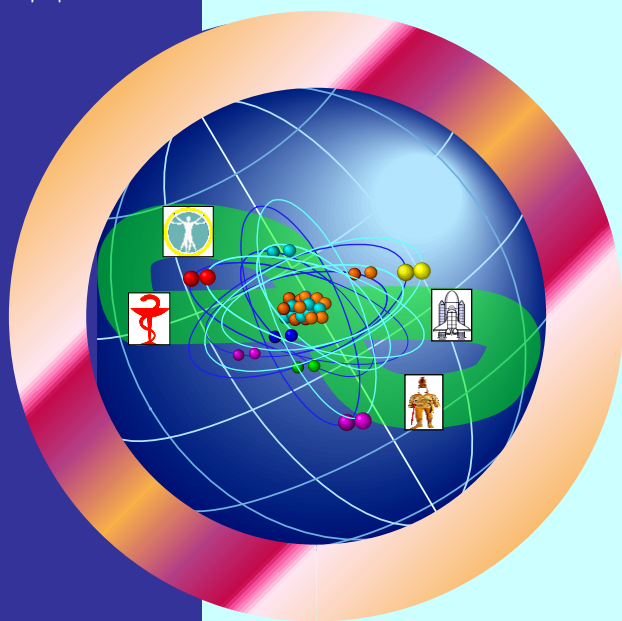


**РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

**Ғылым және  
Денсаулық Сақтау  
Наука и  
Здравоохранение**



**Volume 26,  
Issue 1  
2024**

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

Журнал зарегистрирован в  
Министерстве информации и  
коммуникаций Республики Казахстан  
Комитете информации № 17773-Ж.

Входит в Перечень научных изданий,  
рекомендуемых Комитетом по  
обеспечению качества в сфере науки и  
высшего образования МНиВО  
Республики Казахстан для публикации  
основных результатов научной  
деятельности (Приказ №303 от  
29.03.2021г.)

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 Российс-  
кой академии наук (ВИНИТИ РАН),  
Ассоциацию CONEM, РАЦС,  
DataBase Indexing, ICI World of  
Journals

Подписной индекс 74611  
в каталоге «Казпочта»  
Цена свободная

Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>  
e-mail: [selnura@mail.ru](mailto:selnura@mail.ru)

Адрес редакции:  
071400, г. Семей  
ул. Абая Кунанбаева, 103  
контактный телефон:  
(7222) 56-42-09 (вн. № 1054)  
факс: (7222) 56-97-55

Выпускающий редактор:  
Э.Ф. Сапаргалиева

Переводчики:  
С.А. Жаукенова, Н.А. Шумский  
Перепечатка текстов без разрешения  
журнала запрещена.

При цитировании материалов  
ссылка на журнал обязательна.  
Отпечатано в типографии  
Медицинского университета Семей  
Подписано в печать: 28.02.2024г.  
Формат 60x90/8.  
Печать цифровая. Усл.п.л 33,8  
Тираж 500 экз., зак. 180

ISSN 2410 - 4280

# НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**Том 26 №1, 2024**

Журнал «Наука и Здравоохранение» - рецензируемый междисциплинарный научно-практический журнал, который публикует результаты оригинальных исследований, обзоры литературы, 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:**

**А.А. Дюсупов**

доктор медицинских наук, профессор

**Зам. главного редактора:**

**Н.Б. Омаров**

доктор PhD, Проректор по науке  
и стратегическому развитию.

**Редакционный совет:**

Абдрахманов А.С. (Нур-Султан, Казахстан)  
Акильжанова А.Р. (Нур-Султан, Казахстан)  
Акшулаков С.К. (Нур-Султан, Казахстан)  
Баймаханов Б.Б. (Алматы, Казахстан)  
Брузати Лука Джиованни Карло (Удин, Италия)  
Виджай Кумар Чатту (Торонто, Канада)  
Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)  
Гюрель Фазыл Сердар (Анкара, Турция)  
Даутов Т.Б. (Нур-Султан, Казахстан)  
Джерзи Крупински Белецки (Барселона, Испания)  
Жумадилов Ж.Ш. (Нур-Султан, Казахстан)  
Кавальчи Чемиль (Анкара, Турция)  
Карпенко А.А. (Новосибирск, Российская Федерация)  
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. (Нур-Султан, 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)

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 in the Committee of Information. Certificate of registration of a periodical printed publication № 17773-Ж.

The journal is included in the List of publications recommended by the Committee for Quality Assurance in the Field of Science and Higher Education of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan for the publication of the main results of scientific activity (**Order from 29.03.2021 №303**)

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, ICI World of Journals**

**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 28 February 2024  
Format 60x90/8. 33,8 Digital printing.  
Circulation 500 copies, ord. 180

ISSN 2410 - 4280

# SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

**Volume 26 №1, 2024**

«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:**

**A.A. Dyussupov**

Doctor of medical science, Professor

**Deputy Editor in Chief:**

**N.B. Omarov**

PhD, Vice-Rector for Science and Strategic Development

**Editorial board:**

Abdrakhmanov A.S. (Nur-Sultan, Kazakhstan)

Akilzhanova A.R. (Nur-Sultan, Kazakhstan)

Akshulakov S.K. (Nur-Sultan, Kazakhstan)

Baimakhanov B.B. (Almaty, Kazakhstan)

Brusati Luca G. (Udine, Italy)

Vijai Kumar Chattu (Toronto, Canada)

Grijbovski A.M. (Arkhangelsk, Russian Federation)

Gurel Fazil Serdar (Ankara, Turkey)

Jerzy Krupinski Bielecki (Barselona, Spain)

Dautov T.B. (Nur-Sultan, Kazakhstan)

Zhumadilov Zh.Sh. (Nur-Sultan, Kazakhstan)

Karpenko A.A. (Novosibirsk, Russian Federation)

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. (Nur-Sultan, 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)

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

Журнал Қазақстан Республикасы ақпарат және коммуникациялар министрлігі, Ақпарат комитетінде тіркелген. Мерзімді баспасөз басылымын есепке қою туралы куәлігі № 17773-Ж

Журнал Ғылыми еңбектің негізгі нәтижелерін жариялау үшін Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласында сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынатын ғылыми басылымдар тізбесіне кіреді (Бұйрық №303 30.03.2021ж.)

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, ICI World of Journals, енгізілді.

Каталогтағы жазылу индексі  
«Казпочта» 74611

Бағасы еркін  
Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>  
e-mail: [selnura@mail.ru](mailto:selnura@mail.ru)

**Баспаның және баспагердің мекен-жайы:**

071400, Семей қаласы,  
Абай көшесі, 103.  
тел. (87222) 56-42-09 (ішкі 1054);  
факс: (7222) 56-97-55

**Баспа редакторы:**

Э.Ф. Сапарғалиева

**Аудармашылар:**

С.А. Жаукенова, Н.А. Шумский

Журналдың рұқсатынсыз мәтіндерді қайта басуға тиым салынады.

**Материалдарды дәйектеу кезінде журналға сілтеме жасау міндетті.**

Семей медицина университетінің баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 28.02.2024.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 33,8

Таралуы 500 дана. Зак.180

ISSN 2410 - 4280

# ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

**Том 26 №1, 2024**

«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:**

**А.А. Дүсіпов**

медицина ғылымдарының докторы, профессор

**Бас редактордың орынбасары:**

**Н.Б. Омаров,**

PhD, Ғылым және стратегиялық даму жөніндегі Проректор

**Редакциялық кеңес:**

Абдрахманов А.С. (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)

Ақылжанова А.Р. (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)

Акшулаков С.К. (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Қазақстан)

Брузати Лука Джиованни Карло (Удин, Италия)

Виджай Кумар Чатту (Торонто, Канада)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)

Гюрель Фазыл Сердар (Анкара, Түркия)

Джерзи Крупински Белецки (Барселона, Испания)

Даутов Т.Б. (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)

Жумадилов Ж.Ш. (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)

Кавальчи Чемиль (Анкара, Түркия)

Карпенко А.А. (Новосибирск, Ресей Федерациясы)

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. (Нұр-Сұлтан, 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)

## Содержание

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Chamoieva A.E., Zhalbinova M.R., Mirmanova Zh.Z., Rakhimova S.E., Abdрахmanov A.S., Akilzhanova A.R.**  
Mutations in cardiac ion channel genes in kazakhstani patients with long QT syndrome

**Эрмаханова Т.У., Базарбекова Р.Б., Досанова А.К., Жакебаева А.А., Нурлыкаимова Ж.А., Касымалиева Р.А.**

Генетические особенности врожденной дисфункции коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы, у лиц казахской национальности

**Калиева Д.Е., Тургамбаева А.К., Керимбаева З.А., Накипов Ж.Б., Саусакова С.Б.**

Сравнительное исследование лекарственной политики в отношении орфанных заболеваний в США, Европейском Союзе и Республике Казахстан

**Абдраимова С.О., Арыкбаева Г.М., Жаркинбекова Н.А.**

Анализ клинико-демографических показателей пациентов с болезнью Паркинсона в южном регионе Казахстана

**Утегенова А.Б., Ермагамбетова А.П., Кабдрахманова Г.Б., Хамидулла А.А., Урашева Ж.У.**

Немоторные симптомы при болезни Паркинсона на примере пациентов города Актобе

**Atabayeva A.K., Khismetova Z.A., Massalimov A.Ye., Kalbagayeva Zh.Y., Serikova-Esengeldina D.S., Borshchuk E.L.**

Assessment of the impact of medical and social factors on the quality of life of patients with malignant neoplasms of the blood system

**Машарипова А.В., Нурғалиева Н.К., Дербисалина Г.А.**

Оценка уровня подготовленности медицинских сестер организаций ПМСП к оказанию паллиативной помощи: поперечное исследование

**Жетписбаева И.А., Касымбекова Ф.Д., Миреева А.Э., Нурсейтова Л.А., Кадырбаева Г.К., Сармулдаева Ш.К., Глушкова Н.Е.**

Сравнительный анализ влияния работы медицинского персонала городской и сельской местности на приверженность женского населения к скринингу рака шейки матки

**Fayzullina K.M., Sultanbekova B.M., Akhmetzhan A.D., Akhtayeva N., Khamidullina Z.G., Tazhibaeva K.N., Zhorabek S.B.**

Analysis of the structure of hospitalization for gynecological disease in Almaty city

**Мырзабосынова А.К., Хисметова З.А., Искакова Н.С. Мукушева А.А., Ахметова К.М.**

Оценка удовлетворенности трудовой деятельностью врачей анестезиологов-реаниматологов города Астана

**Sabyrdilda Zh.S., Qumar A.B., Kosherbaeva L.K., Saduakassova Sh.M.**

Health indicators of first-year-of-life children in the Republic of Kazakhstan for 2013-2022

## Table Of Contents

## ORIGINAL ARTICLES

7-14 **Чамойева А.Е., Жалбинова М.Р., Мирманова Ж.Ж., Рахимова С.Е., Абдрахманов А.С., Акильжанова А.Р.**  
Mutations in genes of ion channels of the heart of Kazakh patients with long QT syndrome

15-21 **Ermakhanova T.U., Bazarbekova R.B., Dosanova A.K., Zhakebaeva A.A., Nurlykaimova Zh.A., Kasymalieva R.A.**

Genetic features of congenital dysfunction of the adrenal cortex caused by 21-hydroxylase deficiency in persons of Kazakh nationality

22-30 **Kaliyeva D.Y., Turgambayeva A.K., Kerimbayeva Z.A., Nakipov Zh., Saussakova S.**

A comparative study of drug policy regarding orphan diseases in the USA, the European Union, and the Republic of Kazakhstan

31-37 **Abdraimova S.O., Arykbayeva G.M., Zharkinbekova N.A.**

Analysis of clinical and demographic indicators of patients with Parkinson's disease in the southern region of Kazakhstan

38-45 **Utegenova A.B., Yermagambetova A.P., Kabdrakhmanova G.B., Khamidulla A.A., Urasheva Zh.U.**  
Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease using the example of Aktobe patients

46-52 **Атабаева А.К., Хисметова З.А., Масалимов А.Е. Калбагаева Ж.Е., Серикова-Есенгельдина Д.С., Борщук Е.Л.**

Оценка влияния медико-социальных факторов на качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями системы крови

53-60 **Masharipova A.V., Nurgaliyeva N.K., Derbissalina G.A.**  
The level of preparedness of nurses in primary health care organizations to provide palliative care: a cross-sectional study

61-70 **Zhetpisbayeva I.A., Kasymbekova F.D., Mireeva A.E., Nurseitova L.A., Kadyrbaeva G.K., Sarmuldaeva Sh.K., Glushkova N.E.**

Comparative analysis of the impact of the work of medical personnel in urban and rural areas on the adherence of the female population to cervical cancer screening

71-77 **Файзуллина К.М., Султанбекова Б.М., Ахметжан А.Д., Ахтаева Н., Хамидуллина З.Г., Тажибаева К.Н. Жорабек С.Б.**

Анализ структуры госпитализации по поводу гинекологической патологии в стационарах города Алматы

78-86 **Myrzabossynova A.K., Khismetova Z.A., Iskakova N.S., Mukusheva A.A., Akhmetova K.M.**

Assessment of job satisfaction of anesthesiologists and intensive care specialists of the Astana city

87-94 **Сабырділдә Ж.С., Құмар А.Б., Кошербаева Л.К., Садуакасова Ш.М.**

Показатели здоровья детей первого года жизни в Республике Казахстан за 2013-2022 годы

**Messova A.M., Sanbayev M., Aubakirov M.T., Arintay A., Zhussupov S.M., Abdrakhmanov S.T.**  
Basics of rehabilitation of children after operations on the colon and anorectal area

**Имангазинов С.Б., Омаров Н.Б., Андасбеков Н.К., Қаирханов Е.К., Таштемирова О.Г., Казангапов Р.С., Имангазинова С.С.**

Оптимизация результатов аутодермопластики при лечении гранулирующих гнойных ран

**Оразгалиева М.Т., Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Масалов А.Е., Оразалина А.С., Акбаева М.М., Муратханова Ж.М., Тлеубаева М.Б.**

Механикалық сарғаю операциясы кезінде коагулопатиялық қан кетудің алдын алу әдісі

### COVID-19 - АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

**Batenova G.B., Pivina L.M., Sabitov Ye.T., Dedov E.I., Ygiyeva D.G., Jamedinova U.S., Alibayeva G.A., Aukenova Zh.T., Messova A.M., Pivin M.R., Urazalina Zh.M., Adilgozhina S.M., Kaskabayeva A.Sh., Musdubayeva Zh.E.**

In-stent thrombosis and restenosis of the coronary arteries in patients with coronary heart disease after coronavirus infection

**Abuova G.N., Khangeldy K.Zh., Shaimerdenova G.G., Zhorakhanova B.A., Sadykhova D.K.**

Efficacy of the antiviral drug enisamy iodide in severe adult acute respiratory infections in the COVID-19 era

**Altynbekova S., Abylayuly Zh., Bolshakova S.**

Current concepts and challenges of COVID-19 vaccine prophylaxis in patients with type 2 diabetes mellitus

**Omarbekov Ye.D., Tokanova Sh.E., Ospanov E.A., Nauryzbayev B.A., Zhakhiyanov A.Zh.**

Application of Artificial Intelligence in combating the COVID-19 pandemic: current trends and prospects.

Review

**Zhumabekova I.K., Molotov-Luchanskiy V.B., Macievskaaya L.L.**

Consequences of the coronavirus infection: the post-Covid syndrome and mental manifestations.

Literature Review

**Ахметжанова Ш.К., Байдулин С.А., Жукушева Ш.Т., Казкенова С., Алиайдар Г.**

COVID-19 коронавирустық инфекциясының пандемиясы кезіндегі артериялық гипертензия мен семіздіктің ерекшеліктері (Әдеби шолу)

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Asamidanova S.G., Ogizbayeva A.V., Gritskova A.Yu., Turgunov Ye.M.**

Interrelation of intraabdominal hypertension and markers of gastrointestinal tract injury in patients with multiorgan dysfunction

**Бедельбаева Г.Г., Рахметова В.С., Камалова Б.Б., Ужегова Е.Б., Ердаш Б.Е.**

Лекарственно-индуцированные поражения печени и гендерные различия

**95-101 Месова А.М., Санбаев М., Аубакиров М.Т., Аринтай А., Жусупов С.М., Абдрахманов С.Т.**  
Основы реабилитации после операций на толстой кишке и аноректальной области у детей

**102-108 Imangazinov S.B., Omarov N.B., Andasbekov N.K., Kairkhanov Ye.K., Tashtemirova O.G., Kazangapov R.S., Imangazinova S.S.**

Results of optimization of autodermpoplasty when treating granulating purulent wounds

**109-117 Orazgalieva M.T., Aimagambetov M.J., Omarov N.B., Masalov A.E., Orazalina A.S., Akbayeva M.M., Muratkhanova Zh.M., Tleubaeva M.B.**

A method for preventing coagulopathic bleeding during surgery for mechanical jaundice

### COVID-19 - TOPICAL SUBJECT

**118-124 Батенова Г.Б., Пивина Л.М., Сабитов Е.Т., Дедов Е.И., Ығиева Д.Г., Джамединова У.С., Алибаева Г.А., Әукенова Ж.Т., Месова А.М., Пивин М.Р., Уразалина Ж.М., Адильгожина С.М., Каскабаева А.Ш., Муздубаева Ж.Е.**

Тромбоз и рестеноз коронарных артерий внутри стента у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших коронавирусную инфекцию

**125-131 Абуова Г.Н., Хангельды К.Ж., Шаймерденова Г.Г., Жораханова Б.А., Садыхова Д.К.**

Эффективность противовирусного препарата энисамия иодид при тяжелых формах ОРВИ у взрослых в эпоху COVID-19

**132-139 Алтынбекова С., Абылайулы Ж., Большакова С.**

Современные концепции и проблемы вакцинопрофилактики COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

**140-146 Омарбеков Е.Д., Токанова Ш.Е., Оспанов Е.А., Наурызбаев Б.А., Жахиянов А.Ж.**

Применение искусственного интеллекта в борьбе с пандемией COVID-19: текущие тенденции и перспективы. Обзор литературы

**147-155 Жумабекова И.К., Молотов-Лучанский В.Б., Мацевская Л.Л.**

Последствия перенесенной коронавирусной инфекции: постковидный синдром и его ментальные проявления. Обзор литературы

**156-167 Akhmetzhanova Sh.K., Baidurin S.A., Zhukusheva Sh.T., Kazkenova S., Aliaidar G.**

Features of arterial hypertension and obesity during the COVID-19 coronavirus pandemic (Review)

### REVIEWS

**168-178 Асамиданова С.Г., Огизбаева А.В., Грицкова А.Ю., Тургунов Е.М.**

Взаимосвязь внутрибрюшной гипертензии и маркеров поражения желудочно-кишечного тракта у больных с полиорганной дисфункцией

**179-190 Bedelbayeva G.G., Rakhmetova V.S., Kamalova B.B., Uzhegova E.B., Erdash B.E.**

Drug-induced liver injury and gender differences

**Булгунова А.М., Адайбаев К.Т., Сайпиева Д.Т., Туганбеков Т.У., Аскарров М.Б., Омарбеков А.Ж.**  
 Качество жизни и методы его оценки при первичном билиарном холангите

**Семикина М.А., Кусаинов Т.А., Салыков А.С., Сыздыкбаев М.К.**

Диагностическая и терапевтическая лапароскопия при травмах живота. Обзор литературы

**Ganiyeva A.A., Rakhimzhanova R.I., Dautov T.B., Kozhakhmetova Zh.Zh., Almussina A.K., Vimakhan A.Zh., Ignatyev V.S.**

Diagnostic methods for studying the common truncus arteriosus in radiology

### **МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ**

**Karazhigitova P.A., Kassym L.T., Kussainova A.A., Zhetmekova Zh.T., Kozhakhmetova D.K., Botabayeva A.S., Kussainov A.A., Zhunissova D.A., Derbissalina G.A.**

Comparative analysis of knowledge, attitudes, and behavior in evidence-based nursing practice among academic and applied bachelor's degree students

**Inoue K., Akkuzinova K., Toleuov E., Moldagaliyev T., Noso Yo., Takeichi N., Fujimoto N., Hoshi M., Osranova N., Seksenbayev N.**

Systemizing international academic exchanges and the enrollment of study abroad students and sustaining that approach: seeking to establish further cooperative frameworks in Semey and Japan (Kochi and Hiroshima)

**Дюсупов А.А., Смаилова Ж.К., Кайрханова Ы.О., Узбекова С.Е., Рахимжанова Ф.С., Малик М.М., Узбеков Д.Е., Темиршенова Ш.Н., Жумаева Г.А., Муратбекова Д.А.**

Анализ итоговой оценки дисциплин обучающихся Школы общественного здравоохранения, стоматологии, фармации и сестринского дела в 2022-2023 учебном году

### **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

**Palii D.V., Mohniy G.O., Voinalovych O.O.**

Rabies - an infectious disease with a fatal outcome (clinical case)

**Madieva M.R., Kaskabaeva A.Sh., Rymbaeva T.Kh., Bersimbekova G.B., Kanapiyanova G.B., Mukanova A.K.**

Activation of opposite processes – osteoporosis and osteogenesis in ankylosing spondylitis using the clinical cases

### **ЮБИЛЕЙ**

**Айнабекова Баян Алькеновна – к 70 летию со дня рождения!**

**191-200 Bulgunova A., Adaibaev K., Saipiyeva D., Tuganbekov T., Askarov M., Omarbekov A.**  
 Quality of life in primary biliary cholangitis and its assessment

**201-209 Semikina M.A., Kusainov T.A., Salykov A.S., Syzdykbaev M.K.**

Diagnostic and therapeutic laparoscopy for abdominal injuries. Review

**210-219 Ганиева А.А., Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Кожакметова Ж.Ж., Альмусина А.К., Бимахан А.Ж., Игнатъев В.С.**

Диагностические методы изучения общего артериального ствола в радиологии

### **MEDICAL EDUCATION**

**220-230 Каражигитова П.А., Касым Л.Т., Кусаинова А.А., Жетмекова Ж.Т., Кожакметова Д.К., Ботабаева А.С., Кусаинов А.А., Жунисова Д.А., Дербисалина Г.А.**

Сравнительный анализ доменов знания, отношения и поведения в области доказательной сестринской практики среди студентов академического и прикладного бакалавриата

**231-236 Иноуэ К., Аккузинова К., Толеуов Е., Молдагалиев Т., Носо Й., Такейчи Н., Фуджимото Н., Хоши М., Оспанова Н., Сексенбаев Н.**

Систематизация международных академических обменов и приема студентов из-за рубежа, а также поддержание этого подхода: стремление к установлению дальнейших совместных работ в Семее и Японии (Кочи и Хиросима)

**237-246 Dyusupov A.A., Smailova Zh.K., Kairkhanova Y.O., Uzbekova S.Ye., Rakhimzhanova F.S., Meruert M.M., Uzbekov D.Ye., Temirshenova Sh.N., Zhumayeva G.A., Muratbekova D.A.**

Analysis of the final assessment of disciplines of students of the School of Public health, Dentistry, Pharmacy and Nursing in 2022-2023 academic year

### **CLINICAL CASE**

**247-252 Палий Д.В., Мохний Г.О., Войналович О.О.**

Бешенство - инфекционное заболевание с летальным исходом (клинический случай)

**253-258 Мадиева М.Р., Каскабаева А.Ш., Рымбаева Т.Х., Берсимбекова Г.Б., Канапиянова Г.Б., Муканова А.К.**

Активация противоположных процессов –остеопороза и остеогенеза при анкилозирующем спондилоартрите на примере клинических случаев

### **ANNIVERSARY**

**259-259 Ainabekova Bayan Alkenovna - on the 70th birthday anniversary!**

Received: 28 November 2023 / Accepted: 24 January 2024 / Published online: 28 February 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.001

UDC 614.2(517)

## MUTATIONS IN CARDIAC ION CHANNEL GENES IN KAZAKHSTANI PATIENTS WITH LONG QT SYNDROME

**Ayaulym E. Chamoieva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0877-3537>

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

**Zhanel Z. Mirmanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0284-3891>

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

**Ayan S. Abdrakhmanov**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6315-5016>

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

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

<sup>2</sup> Medical University Astana, Department of Cardiology, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction.** Cardiac arrhythmias are the most common among the group of cardiovascular diseases (CVD), and have a risk of sudden cardiac death (SCD). Long QT syndrome (LQTS) is a heritable disease characterized by prolongation of the QT interval on an electrocardiogram (ECG), which often leads to syncope and SCD. Currently, identification of mutations in cardiac ion channel genes in patients with LQTS and recognition of genetic causes of the syndrome are actual in cardiology.

**Aim.** To identify cardiac ion channel mutations in genes associated with long QT syndrome in Kazakhstani patients.

**Materials and methods.** This study was designed as a cohort study. At present, our study has identified three patients with LQTS. Nevertheless, the recruitment of additional patients with LQTS for the study is ongoing. Illumina TruSight Cardio panel was used for genetic screening. The cardiopanel consists of 174 genes associated with cardiac disorders including LQTS. After a targeted sequencing, data analysis was carried out using the programs SureCall version 2.0.7.0 (Agilent Technologies, Santa Clara, California, USA), ANNOVAR, GTK, bwa, bowtie, bow tie 2, VarScan, etc.

**Results.** Clinically significant variants were found in patients with LQTS. Namely, in genes SCN5A (c.G5296A:p.E1766K) and KCNH2 (c.C662T:p.A221V). Both variants are pathogenic and cause CVDs, specifically LQTS. In addition, c.G3785A mutation (p.R1262Q), a variant of uncertain significance in SCN5A gene was detected in one patient. Although there is insufficient data to determine the role of the variant in development of the disease.

**Conclusions.** Screening for mutations in cardiac ion channel genes in patients with LQTS revealed clinically significant mutations. This research will be useful for Kazakhstani patients with LQTS in evaluation of required genetic testing and reliable genetic guidance to prevent SCD and distinguish between various arrhythmias.

**Keywords:** cardiac arrhythmia, long QT syndrome, ion channel genes, mutation, sequencing.

### Абстракт

## МУТАЦИИ В ГЕНАХ ИОННЫХ КАНАЛОВ СЕРДЦА У КАЗАХСТАНСКИХ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

**Аяулым Е. Чамойева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0877-3537>

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

**Жанель Ж. Мирманова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0284-3891>

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

**Аян С. Абдрахманов**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6315-5016>

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

<sup>1</sup> Национальный лаборатория Астана, Назарбаев Университет, г. Астана, Республика Казахстан;

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

<sup>3</sup> Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, г. Астана, Республика Казахстан.

**Введение.** Сердечные аритмии являются наиболее распространенным заболеванием в группе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и имеют риск внезапной сердечной смерти (ВСС). Синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) является наследственным заболеванием, характеризующимся удлинением интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), что часто приводит к обмороку и ВСС. В настоящее время идентификация мутаций в



генах сердечных ионных каналов у пациентов с СУИQT и определение генетических причин синдрома актуальны в кардиологии.

**Цель.** Определить мутации сердечных ионных каналов в генах, связанных с СУИQT у пациентов из Казахстана.

**Материалы и методы.** Это исследование разработано в форме когортного исследования. На данный момент наше исследование выявило трех пациентов с СУИQT. Тем не менее, дальнейший набор пациентов для исследования продолжается. Для генетического скрининга использовалась панель – Illumina TruSight Cardio panel. Кардиопанель состоит из 174 генов, связанных с сердечно-сосудистыми нарушениями, включая СУИQT. После таргетного секвенирования был проведен анализ данных с использованием ряда программ SureCall версии 2.0.7.0 (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния, США), ANNOVAR, GTK, bwa, bowtie, bow tie 2, VarScan и т.д.

**Результаты.** Клинически значимые варианты были обнаружены у пациентов с СУИQT. А именно, в генах SCN5A (с.G5296A:р.Е1766К) и KCNH2 (с.C662T:р.A221V). Оба варианта являются патогенными и вызывают ССЗ, в частности, СУИQT. Кроме того, у одного пациента была обнаружена мутация с.G3785A (р.R1262Q), вариант неопределенной значимости в гене SCN5A. Однако, на сегодняшний день недостаточно данных для определения роли варианта в развитии заболевания.

**Выводы.** Скрининг мутаций в генах сердечных ионных каналов у пациентов с СУИQT выявил клинически значимые мутации. Это исследование будет полезным для казахстанских пациентов с СУИQT для оценки необходимого генетического тестирования и надежного генетического консультирования для предотвращения ВСС и идентификации определенной аритмий.

**Ключевые слова:** сердечная аритмия, синдром длинного QT, гены ионных каналов, мутация, секвенирование.

Түйіндеме

## ҰЗАРТЫЛҒАН QT СИНДРОМЫ БАР ҚАЗАҚСТАНДЫҚ ПАЦИЕНТТЕРДЕГІ ЖҮРЕКТІҢ ИОНДЫҚ КАНАЛ ГЕНДЕРІНДЕГІ МУТАЦИЯЛАРЫ

**Аяулым Е. Чамойева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0877-3537>

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

**Жанель Ж. Мирманова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0284-3891>

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

**Аян С. Абдрахманов**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6315-5016>

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

<sup>1</sup> National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Астана медицина университеті» ҚуАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Қазақстан Республикасы Президенті Іс Басқармасының Медициналық орталығының ауруханасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Жүрек аритмиясы жүрек-қан тамырлары аурулары (ЖҚА) тобында ең көп таралған ауру болып табылады және кенеттен жүрек өлімі (КЖӨ) қаупін тудырады. Ұзартылған QT синдромы (LQTS) - электрокардиограммадағы (ЭКГ) QT аралығының ұзаруымен сипатталатын тұқым қуалайтын ауру, бұл жиі естен тануға және КЖӨ -не әкеледі. Қазіргі уақытта LQTS пациенттеріндегі жүректегі иондық канал гендеріндегі мутацияларды анықтау және синдромның генетикалық себептерін анықтау кардиологияда өзекті мәселе болып табылады.

**Мақсаты.** Қазақстандық пациенттерде LQTS-мен байланысты жүректің иондық канал гендердегі мутацияларын анықтау.

**Материалдар мен әдістер.** Бұл зерттеу когортты зерттеу түрінде жасалған. Осы уақытқа дейін біздің зерттеуіміз LQTS бар үш науқасты анықтады. Дегенмен, пациенттерді зерттеуге одан әрі іліктеу жалғасуда. Генетикалық скрининг жасау мақсатында Illumina TruSight Cardio панелі қолданылды. Кардиопанель жүрек-қан тамырлары ауытқуларымен байланысты 174 геннен тұрады, соның ішіне LQTS те кіреді. Таргетті секвенирлеуден кейін бірқатар бағдарламалар SureCall 2.0.7.0 (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния, АҚШ), ANNOVAR, GTK, bwa, bowtie, bow tie 2, VarScan және т. б. қолдана отырып, деректерді талдау жүргізілді.

**Нәтижелері.** LQTS бар науқастарда клиникалық маңызды генетикалық варианттар табылды. Атап айтқанда, SCN5A (с.G5296A:р.Е1766К) және KCNH2 (с.C662T:р.A221V) гендерінде. Жоғарыда аталған екі генетикалық вариант патогенді болып келеді, және де ЖҚА ішінде LQTS тудырады. Сонымен қатар, бір пациентте с.G3785A (р.R1262Q) мутациясы анықталды, бұл SCN5A геніндегі белгісіз маңыздылық вариантына жатады. Алайда, бүгінгі күнге дейін варианттың ауру дамуындағы рөлін анықтау үшін деректер жеткіліксіз болып келеді.

**Қорытынды.** LQTS пациенттеріндегі жүректегі иондық канал гендеріндегі скрининг клиникалық маңызды мутацияларды анықтады. Бұл зерттеу қазақстандық LQTS пациенттері үшін қажетті генетикалық тестілеуді бағалаумен қатар, КЖӨ-ін алдын алу және белгілі аритмияны анықтау шаралары үшін пайдалы болып табылады.

**Түйін сөздер:** аритмия, ұзартылған QT синдромы, иондық канал гендері, мутация, секвенирлеу.

**Bibliographic citation:**

Chamoieva A.E., Zhalbinova M.R., Mirmanova Zh.Z., Rakhimova S.E., Abdrakhmanov A.S., Akilzhanova A.R. Mutations in cardiac ion channel genes in kazakhstani patients with long QT syndrome // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 7-14. doi 10.34689/SH.2024.26.1.001

Чамойева А.Е., Жалбинова М.Р., Мирманова Ж.Ж., Рахимова С.Е., Абдрахманов А.С., Акильжанова А.Р. Мутации в генах ионных каналов сердца у казахстанских пациентов с синдромом удлинённого интервала QT // *Наука и Здоровоохранение*. 2024. 1(Т.26). С. 7-14. doi 10.34689/SH.2024.26.1.001

Чамойева А.Е., Жалбинова М.Р., Мирманова Ж.Ж., Рахимова С.Е., Абдрахманов А.С., Акильжанова А.Р. Ұзартылған QT синдромы бар қазақстандық пациенттердегі жүректің иондық канал гендеріндегі мутациялары // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. 1 (Т.26). Б. 7-14. doi 10.34689/SH.2024.26.1.001

**Introduction**

Globally, cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death in the world, and estimated to result in 17.9 million deaths annually as reported by the World Health Organization (WHO). Over the past decade, there has been a notable rise in the prevalence of CVDs in Kazakhstan [15, 27]. Cardiac arrhythmias are the most common among the group of CVDs, and can lead to sudden cardiac death (SCD). Long QT syndrome (LQTS) is a life-threatening cardiac arrhythmia characterized by a prolonged ventricular repolarization, namely a prolonged QT interval on a standard electrocardiogram (ECG). The syndrome is associated with an elevated risk of torsades de pointes (TdP)-triggered seizures, syncope, and SCD due to abnormal heart rhythms [19, 22]. Approximately 1:2000 people suffer from LQTS with a more significant impact in SCD.

The diagnosis of LQTS is established based on the following criteria: a) the presence of a corrected QT interval on a 12-lead ECG, typically defined as >470 ms for males and >480 ms for females [1]; b) the presence of a confirmed pathogenic LQTS mutation, regardless of the duration of QT interval; and c) the assessment of LQTS risk, determined by symptoms, family history, and ECG results in the absence of a secondary cause for QT prolongation [19]. Nevertheless, roughly 5–10% of individuals in the general population show a QTc > 460 ms in screening ECGs [21].

In practical terms, a baseline QTc value  $\geq 500$  ms is considered distinctly abnormal. If observed in the absence of one or more risk factors for QT prolongation, it should strongly induce clinical suspicion for congenital LQTS (cLQTS). Consequently, the observation warrants a Class I recommendation to proceed with LQTS genetic testing [1, 9].

LQTS is a genetic disorder. The key genes KCNQ1, KCNH2 and SCN5A develop three types of LQTS: LQTS type 1 (LQT1), LQTS type 2 (LQT2), and LQTS type 3 (LQT3), respectively [9,26]. Above-mentioned primary genes KCNQ1 (LQT1), KCNH2 (LQT2), and SCN5A (LQT3) constitute roughly 75% of confirmed LQTS cases, while the lesser-known genes collectively contribute about 5% [26]. Despite the rarity of the syndrome, studies using mutational analyses have identified over 450 mutations across 10 genes linked to different types of LQTS [12]. It is important to mention that LQTS is typically inherited in an autosomal-dominant (AD) manner [23]. Sporadic de novo mutations occurring in the germline cells might explain approximately 5% to 10% of LQTS cases. Moreover, multisystem syndromic disorders linked to either QT or QTU prolongation: ankyrin B syndrome (previously known as LQT4), Andersen-Tawil syndrome (ATS, formerly LQT7), and Timothy syndrome (TS, formerly LQT8) are listed below (Table 1).

Table 1.

**Current genetic basis of LQTS subtypes (adapted from Giudicessi J.R., Wilde A.A., Ackerman M.J. [9]).**

Gene	LQTS subtypes	OMIM	Protein	Functional effect	Mode of inheritance	Frequency
KCNQ1	LQT1	192500	Kv7.1	Reduced I <sub>Ks</sub>	AD; AR	~30–35%
KCNH2	LQT2	613688	Kv11.1	Reduced I <sub>Kr</sub>	AD	~25–30%
SCN5A	LQT3	603830	Nav1.5	Increased I <sub>Na</sub>	AD	~5–10%
ANK2	LQT4/ABS	600919	Ankyrin B	Aberrant ion channel / transporter localization		
KCNE1	LQT5	613695	MinK	Reduced I <sub>Ks</sub>	AD	<1%
KCNE2	LQT6	613693	MiRP1	Reduced I <sub>Kr</sub>	AD	<1%
KCNJ2	LQT7/ATS1	170390	Kir2.1	Reduced I <sub>K1</sub>	AD	<1%
CACNA1C	LQT8 / TS	601005	Cav1.2	Increased I <sub>Ca,L</sub> (slowed VDI)	Sporadic; AD mosaicism	Very rare
CAV3	LQT9	611818	Caveolin 3	Increased I <sub>Na</sub>	AD	<1%
SCN4B	LQT10	611819	Nav1.5 /β4-subunit	Increased I <sub>Na</sub>	AD	<1%
AKAP9	LQT11	611820	Yotiao	Reduced I <sub>Ks</sub>	AD	<1%
SNTA1	LQT12	612955	Syntrophin-α1	Increased I <sub>Na</sub>	AD	<1%
KCNJ5	LQT13	613485	Kir3.4	Reduced I <sub>K,Ach</sub>	AD	<1%
CALM1	LQT14	616247	Calmodulin 1	Increased I <sub>Ca,L</sub> (defective CDI)	Sporadic	~1–2%
CALM2	LQT15	616249	Calmodulin 2	Increased I <sub>Ca,L</sub> (defective CDI)	Sporadic	<1%
CALM3	LQT16	114183	Calmodulin 3	Likely increased I <sub>Ca,L</sub> (defective CDI)	Sporadic	<1%

LQTS, Long QT Syndrome; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man; AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; ABS, Ankyrin-B syndrome; ATS, Andersen Tawil syndrome; TS, Timothy syndrome; CDI, calcium-dependent inactivation; VDI, voltage-dependent inactivation.

The proper function of the heart relies on the synchronized activation and deactivation of inward depolarizing (sodium ( $\text{Na}^+$ ) and calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) channels) as well as outward repolarizing (potassium ( $\text{K}^+$ ) channels) currents governing by five primary phases of the cardiac action potential (AP). Genetic (inherited) or acquired defects that enhance the depolarizing  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  currents ( $I_{\text{Na}}$  and  $I_{\text{Ca,L}}$ ) or diminish the repolarizing  $\text{K}^+$  currents ( $I_{\text{Ks}}$ ,  $I_{\text{Kr}}$ , and  $I_{\text{K1}}$ ) can lead to an elongated ventricular cardiac AP [8, 9, 14]: KCNQ1-encoded  $I_{\text{Ks}}$  (Kv7.1) potassium channel, KCNH2-encoded  $I_{\text{Kr}}$  (Kv11.1) potassium channel, or SCN5A-encoded  $I_{\text{Na}}$  ( $\text{Na}_v1.5$ ) sodium channel [5,22]. As a result, this elongation is evident through a prolonged QT interval on the surface 12-lead ECG. Dysfunction of ion channels, so-called channelopathy is caused by mutations in genes coding pore-forming  $\alpha$ -subunit of ion channels, consequently causing life-threatening cardiac arrhythmias.

The aim of the research is to identify cardiac ion channel mutations in genes associated with long QT syndrome in Kazakhstani patients by performing a targeted next generation sequencing (NGS).

### Materials and methods

#### Patient material

The research was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committees of the National Laboratory Astana, Nazarbayev University and the National Research Cardiac Surgery Center (NRCSC), Astana, Kazakhstan. Informed written consent was obtained from all participants.

Currently, three patients have been diagnosed with LQTS in our study. Although further recruitment of study participants is still being in process. The clinical data of patients including demographics (age, gender, and ethnicity), diagnosis, abnormalities, and family anamnesis were also collected.

Genomic DNA (gDNA) was isolated from whole blood using QIAamp D NA Mini Kit: DNA purification from blood or body fluids (Qiagen). The concentration of DNA was measured by using NanoDrop 2000 spectrophotometer (Thermo Scientific). The qualitative and quantitative analysis of DNA concentration was performed via electrophoresis using a 1% agarose gel in the Electrophoretic bath apparatus (BioRad) and Qubit 2.0 Fluorometer (Thermo Fisher Scientific), respectively.

#### Preparation of DNA libraries

The preparation of DNA libraries was carried out in accordance with the protocol "Illumina DNA Prep with Enrichment". DNA libraries were sequenced using the Illumina Truesight Cardio gene panel. The quality control of the DNA libraries was performed on BioAnalyzer 2100 with the Agilent DNA 1000 Kit (Agilent Technologies). Additionally, the check of DNA library concentrations was performed on Qubit 2.0 Fluorometer (Thermo Fisher Scientific) by using Qubit TM ds High Sensitivity Assay kit.

#### Target enrichment and sequencing

Illumina TrueSight Cardio panel was applied for targeted sequencing of samples. The targeted sequencing was performed on Illumina MiSeq platform. The cardiopanel consists of 174 genes associated with cardiac disorders, including LQTS. Particularly, the panel includes following genes: potassium voltage-gated channel, KQT-like

subfamily, member 1 – *KCNQ1*, potassium voltage-gated channel, subfamily H, member 2 – *KCNH2*, potassium inwardly rectifying channel, subfamily J, member 5 – *KCNJ5*, potassium voltage-gated channel, Isk-related family, member 1 – *KCNE1*, potassium voltage-gated channel, Isk-related family, member 2 – *KCNE2*, potassium voltage-gated channel, Isk-related family, member 3 – *KCNE3*, sodium voltage-gated channel, alpha subunit 5 – *SCN5A*, calcium channel, voltage-dependent, L-type alpha 1C subunit – *CACNA1C*, caveolin 3 – *CAV3*, sodium channel voltage-gated, type IV, beta – *SCN4B*, ankyrin – *ANK2*, A-kinase anchor protein 9 – *AKAP9*, syntrophin, alpha 1 – *SNTA1*, T-box transcription factor – *TBX3*. Calmodulin 1 – *CALM1*, Calmodulin 2 – *CALM2*, Calmodulin 3 – *CALM3*.

#### Data analysis and variant classification

The sequenced samples were sent for further bioinformatics analysis. Sequence data processing was conducted on genetic variants in genes predisposed to cardiovascular diseases. Several programs have been used for sequence data analysis: SureCall version 2.0.7.0 (Agilent Technologies, Santa Clara, California, USA), ANNOVAR, GTK, bwa, bowtie, bow tie 2, VarScan, etc.

The sequencing data were compared with available online international genomic databases ExAC, SIFT, ESP, Genbank, NCBI, EP 6500, 1000 Genomes, MutationTaster, SNPedia, Ensemble, ClinVar, etc.

The clinical significance of genetic variants was interpreted in accordance with the guidelines developed by the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Association of Molecular Pathology (AMP) in 2015 [17]. Variant interpretations were made on InterVar (<https://wintervar.wglab.org/>) platform. The obtained genetic variants were filtered and classified into five categories of ACMG/AMP recommended standards: pathogenic (P), likely pathogenic (LP), a variant of uncertain significance (VUS), likely benign (LB) or benign (B) [16].

### Results

Targeted sequencing and step-by-step filtering of annotated variants identified 119 genetic variants in patient № 001, 125 – in patient № 007, and 132 – in patient № 011. Among them, patients № 001 and 007 have disease-causing variants with pathogenicity status.

*Patient № 001.* Mutation in the *SCN5A* gene (c.G5296A:p.E1766K) was detected in 23 years old man (Kazakh). He was diagnosed with LQTS at the age of 15, then experienced syncopal event at 19. Family anamnesis of the patient states that an uncle on his mother's side died of heart disease at the age of 28. Holter monitoring on 12-lead ECG was performed. The main rhythm is sinusoidal. The average heart rate was 64 bpm. The maximum heart rate is 125 bpm. The minimum heart rate was 37 bpm. The P-wave is normal. There are two premature ventricular contractions. No pauses. No ST segment change. The maximum corrected QT interval (QTc) was 561 ms (Figure 1). The systolic function at rest is not impaired. Ejection fraction (EF) is 62%.

*SCN5A*, p.E1766K (rs137854601) is classified as a pathogenic variant by ClinVar and a likely pathogenic according to ACMG/AMP classifications. The variant is nonsynonymous single nucleotide variant (SNV) and located in exon 27 of the *SCN5A* gene (Table 2).



**Figure 1. Electrocardiogram of patient №. 001 (diagnosed with LQTS); A) tachycardia (at a heart rate of 128 bpm) on ECG; B) prolonged QT interval on ECG, QTc max = 561 ms.**

Table 2.

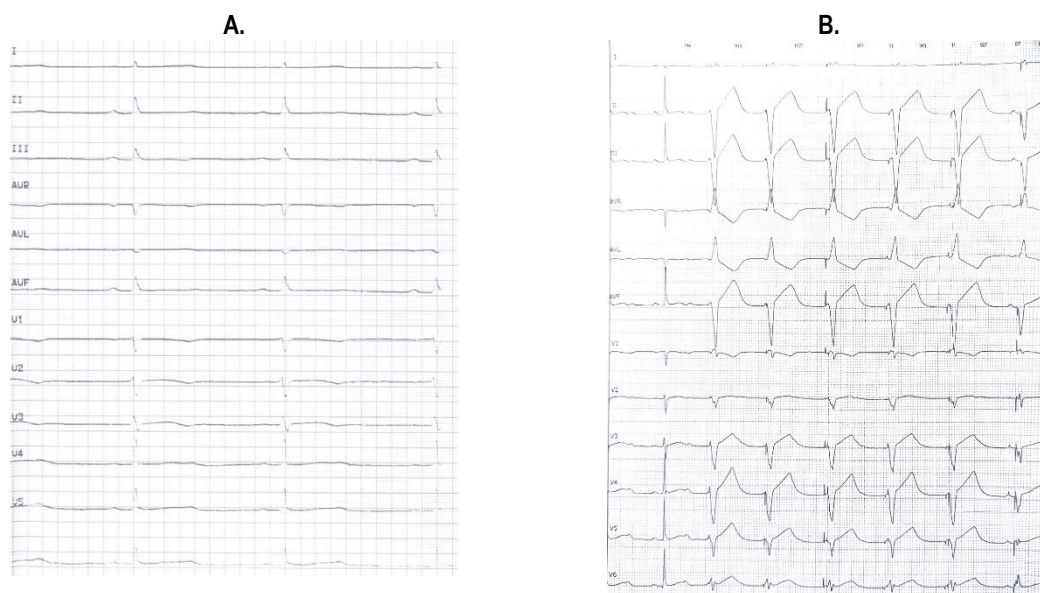
**Clinically significant genetic variants of patients diagnosed with LQTS in our study.**

Patient ID (gender)	Age, years	Family history of CVD/SCD (yes/no)	Mutations	Geno type	Clin Var	ACMG / AMP classification	ID	OMIM
№. 001 (M)	23	Yes/no	<b>SCN5A:</b> <b>p.E1766K</b> <b>c. 5296 G&gt;A</b>	hetero zygous	Pathogenic	<b>Likely pathogenic</b>	rs137854601	600163
№. 007 (F)	16	Yes/yes	<b>KCNH2:</b> <b>p.A221V</b> <b>c. 662 C&gt;T</b>	hetero zygous	Pathogenic / Likely pathogenic	<b>Pathogenic</b>	rs121912504	152427
№. 011 (F)	47	Yes/yes	<b>SCN5A:</b> <b>p.R1262Q</b> <b>c.3785 G&gt;A</b>	hetero zygous	Conflicting interpretations of pathogenicity	Uncertain significance	rs765907469	600163

No information on 1000Genome and ExAC databases. The SIFT score is 0.001, and the Mutation Taster score equals to 1.0. The genotype is heterozygous (0/1). The allele depth of the variant is 179 (Ref) and 31 (Alt), the total depth of readings is 210. The quality of the genotype is 99. According to 21 clinical diagnostic laboratories, this variant

has a pathogenic status by ClinVar carrying a different phenotype of heart diseases LQT1, LQT3, congenital heart disease, Brugada syndrome, etc.

*Patient № 007.* Missense variant in KCNH2 gene (c.C662T:p.A221V) was found in a 16 years old girl (Kazakh). (Figure 2).

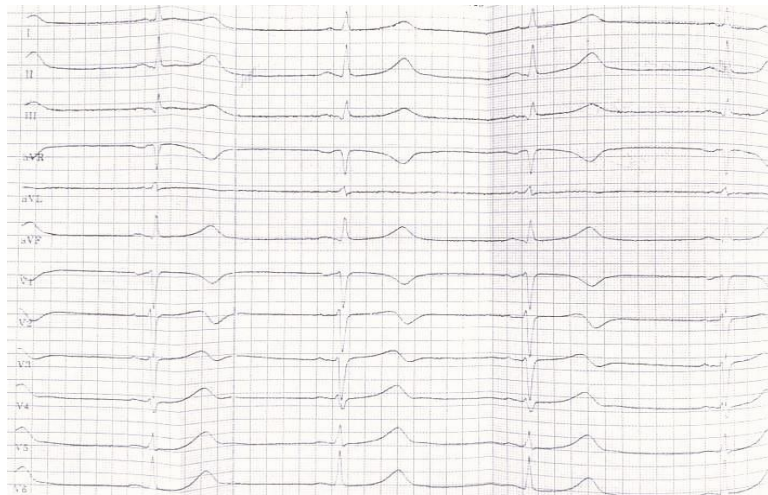


**Figure 2. Electrocardiogram of patient № 007 (diagnosed with LQTS, being treated with automatic ICD) A) prolonged QT interval on ECG (QT max= 672 ms at a heart rate of 50 bpm); B) P-controlled heart stimulation on ECG.**

In addition to LQTS, the patient was diagnosed with paroxysmal unstable ventricular tachycardia, and ventricular extrasystole. Associated diagnosis: Idiopathic epilepsy. The girl is being treated with an automatic implantable cardioverter-defibrillator (ICD) by St. Jude Medical Fortify Assure in 2020. Chronic heart failure (CHF) II (NYHA). In family anamnesis, the mother of the patient died of cardiac arrest at young age (32 y.o.). Holter monitoring on 12-lead ECG was performed. The main rhythm is sinusoidal. Episodes of unstable ventricular tachycardia have been recorded. During the observation period, the minimum QT interval was 207 ms at a heart rate of 181 bpm, and the maximum was 672 ms at a heart rate of 50 bpm (Figure 2).

Moreover, 12 pauses due to bradyarrhythmia were registered. EF is 64%. The chambers of the heart are not expanded.

According to both ClinVar and the ACMG/AMP classifications *KCNH2*, p.A221V (rs121912504) is classified as pathogenic variant. There is no available information on 1000 Genome and ExAC databases; however, Mutation Taster indicates a score of 1.0. The genotype of *KCNH2* is heterozygous (0/1). The allele depth of the variant is 32 (Ref) and 63 (Alt), with a total read depth of 95. The genotype quality is 99.



**Figure 3. Electrocardiogram of patient № 011 (diagnosed with cLQTS); the average QTc interval = 485ms (ranging from 442 to 540ms).**

### Discussion

LQTS is usually characterized by syncope or heart arrest, primarily triggered during physical activity and emotional stress [19]. In most patients, symptoms might not be observed throughout their lives. It has been demonstrated that up to 13% of cases could lead to SCD, with 36% experiencing syncope episodes before the age of 40 [23].

Moreover, SCD and syncope are clinical manifestations of prolonged ventricular arrhythmias.

In fact, approximately 75% of all LQTS cases result from mutations in genes encoding cardiac ion channels, ion channel subunits, or proteins modulating ion channel function. However, a quarter of LQTS cases are challenging to identify based on genotype, especially complicating matters for family members within the risk group.

In our research, patient № 001 has a pathogenic mutation in *SCN5A* (c.G5296A:p.E1766K) gene, consequently the mutation lead to LQT3 accounting for

### Patient № 011.

A variant of uncertain significance in *SCN5A* gene (c.G3785A:p.R1262Q) was detected in a 47-years-old woman (Kazakh). The patient was diagnosed with congenital LQTS. In family anamnesis, the mother died suddenly at the age of 30. According to echocardiogram results, the chambers of the heart are normal; systolic function of the left ventricle is satisfactory; EF is 66%. Holter monitoring on 12-lead ECG was performed for 1 day. 13h 37min, of which 2h 46 min. was occupied by physical activity, 9h 3min – sleep. During the observation period, the average heart rate was 61 bpm during the day and 53 bpm at night. The minimum heart rate was 45 bpm during sleep. The maximum heart rate reached 83 bpm (submaximal heart rate not achieved, 48% (<80%)). AV conduction is normal. No pauses longer than 2.0 seconds were detected. A single ventricular ectopic activity was registered in the form of one isolated premature ventricular contraction. No diagnostically significant changes in the ST-T segment were detected. The average QTc interval was 485ms (ranging from 442 to 540ms). A significant prolongation of the corrected QT interval from 450 to 540 ms was recorded during 14h 42 min. (Figure 3).

No pathogenic variants have been found. Nevertheless, genetic variants with different clinical interpretations were identified – variants of uncertain significance, benign and likely benign variants. For example, *SCN5A* (rs765907469) is classified as a variant of uncertain significance according to ACMG/AMP guidelines. According to ClinVar, the variant has “Conflicting Interpretations of pathogenicity” status (Table 2). The variant has a heterozygous genotype, with a total coverage depth of 257. The genotype quality is 99. However, presently provided data are insufficient to determine the role of this variant in disease development.

roughly 10% of all cases [7, 18]. The particular genetic variant is not found in 121,222 chromosomes from a control group, yet it is frequently identified in affected individuals with LQTS and BrS conditions. A functional study has demonstrated that this variant has a deleterious effect on protein structure/function and leads to a permanent inward flow of Na<sup>+</sup> ions, which has also been previously noted in other LQTS-associated *SCN5A* mutations [6]. Furthermore, this variant has been classified as pathogenic by numerous clinical diagnostic laboratories and respected databases.

Besides, 47 years old woman, patient № 011 has a heterozygous variant of uncertain significance in *SCN5A* gene, although targeted sequencing has not revealed any pathogenic variant. Due to insufficiency of clinical information, well-established functional studies are necessary for proper interpretation of such variants. The Genome Aggregation Database (gnomAD) has noted this variant in 7 out of 273,056 chromosomes from a general population sample [25]. Presently, the evidence is

insufficient to definitively ascertain the impact of this variant in relation to disease. Consequently, this variant is categorized as VUS. The woman was diagnosed with cLQTS, however, despite the all progress in genetic screening methods, the detection of a potential pathogenic variant in a LQTS patient with a clear phenotype is around 75%–80% [26]. Cardiac incidents can manifest from early childhood to the middle stages of life, more prevalent between preteen and the twenties, consequently with the decreasing risk through this period. The typical age range for these events varies slightly depending on the genotype. After the age of 40, cardiac events are rare; if they do occur, they are often induced by the use of drugs that prolongs the QT interval or by hypokalemia, or they might be linked to the LQT3 [27].

Remarkably, we identified a missense pathogenic mutation in KCNH2 gene in patient № 007. As KCNH2 gene encodes a component of a voltage-activated potassium channel found in cardiac muscle, mutations in this gene can cause LQT2. About 30% of LQTS cases are linked to KCNH2 mutations causing LQT2 [11]. The found missense variant in KCNH2 gene leads to misfolding of the KCNH2 protein. This mutation results in the formation of a heterozygous ion channel with a reduced function, comprising both the mutant and wild-type proteins. Additionally, this mutation inhibits the expression of the fully developed or mature KCNH2 protein [4].

Generally, genetic testing for LQTS has both diagnostic and prognostic implications. It is crucial to differentiate pathogenic mutations from rare variants in order to accurately analyze genetic tests for LQTS. The careful examination of identified gene variants is critical before attributing pathogenicity to them, and involving a genetics specialist in this process is a sensible approach. The interpretation should consider the variant's prevalence in population databases, its predicted impact on protein function (based on in vitro and in vivo studies).

In our study, the patient № 007 is being treated with ICD at young age. Despite the fact that the frequency of ICD implantation was highest among LQT3 patients, the highest rate of successful interventions was observed among women with LQT2 who were identified as being at high risk [18, 28]. One of the largest studies on ICD (involving 233 patients, mean age at implantation=30±17 years) state that a notably high proportion of females (77%) and LQT3 patients received ICDs. Over a monitoring period of 4.6 years on average, ~28% of patients experienced at least one appropriate shock, while a quarter encountered adverse events. Notably, more than half of these patients had not previously experienced a cardiac arrest, and a significant portion had not failed  $\beta$ -blocker therapy [24].

We have not functionally characterized each specific mutation, which is a potential study limitation. Moreover, up to 25% of LQTS cases still lack a clear genetic explanation [24]. Thorough clinical observation, particularly carriers of clinically significant variants, will significantly contribute to our comprehension of further risk factors and evaluating their impact on the onset and progression of the disease.

### Conclusion

Despite the study limitation in terms of quantity of study participants, genetic screening for mutations in cardiac ion channel genes in LQTS patients revealed clinically valuable

mutations. Targeted sequencing of genetic variants associated with cardiac ion channels in individuals with LQTS is planned to continue as further recruitment of the patients to the cohort is still ahead. The study could be beneficial for Kazakhstani patients with LQTS in assessing the need for genetic testing and offering genetic counseling of patient's close relatives to prevent SCD and to differentiate between various types of arrhythmias.

**Conflict of interest:** The authors declare that they have no conflicts of interest.

**Contribution of the authors:** Each of the authors made an equal contribution.

**Funding:** This study was carried out within the framework of the projects: AP14869903 "Comparative assessment of genetic variants in individuals who died from sudden cardiac death and cardiologists patients: searching for genetic risk markers and diagnosis"; AP19677442 "Modeling of induced pluripotent stem cells (iPSCs) to improve understanding of the mechanisms underlying electrical heart disorders in Kazakhstani patients".

### Literature:

- Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S., Berul C., Brugada R., Calkins H., et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) // Heart Rhythm. 2011. 8(8). P. 1308–39.
- Alders M., Bikker H. Long QT Syndrome // Gene Reviews. 2003 Feb 20. Available from: / [Updated 2018 Feb 8]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1129>
- Bohnen M.S., Peng G., Robey S.H., Terrenoire C., Iyer V., Sampson K.J., Kass R.S. Molecular Pathophysiology of Congenital Long QT Syndrome // Physiological reviews. 2017. 97(1). P. 89–134.
- Chen B., Tan L., Chen D., Wang X., Liu J., Huang X., Wang Y., Huang S., Mao F., Lian J. KCNH2A561V Heterozygous Mutation Inhibits KCNH2 Protein Expression via The Activation of UPR Mediated by ATF6 // Physiological research. 2023. 72(5). P. 621–631.
- Crotti L., Odening K.E., Sanguinetti M.C. Heritable arrhythmias associated with abnormal function of cardiac potassium channels // Cardiovascular research. 2020. 116(9). P. 1542–1556.
- Deschênes I., Baroudi G., Berthet M., Barde I., Chalvidan T., Denjoy I., Guicheney P., Chahine M. Electrophysiological characterization of SCN5A mutations causing long QT (E1784K) and Brugada (R1512W and R1432G) syndromes // Cardiovascular research. 2000. 46(1). P. 55–65.
- Garcia-Elias A., Benito B. Ion Channel Disorders and Sudden Cardiac Death // International journal of molecular sciences. 2018. 19(3). P. 692.
- Giudicessi J.R., Ackerman M.J. Potassium-channel mutations and cardiac arrhythmias-diagnosis and therapy // Nat Rev Cardiol. 2012. 9(6). P. 319–32.
- Giudicessi J.R., Wilde A.A., Ackerman M.J. The genetic architecture of long QT syndrome: a critical reappraisal // Trends in cardiovascular medicine. 2018. 28(7). P. 453–464.
- Horner J.M., Kinoshita M., Webster T.L., Haglund C.M., Friedman P.A., Ackerman M.J. Implantable cardioverter defibrillator therapy for congenital long QT

syndrome: a single-center experience // *Heart Rhythm*. 2010. 7. P. 1616–1622.

11. Ingles J., Semsarian C. Time to Rethink the Genetic Architecture of Long QT Syndrome // *Circulation*. 2020. 141(6). P. 440–443.

12. Kanatbaeva A.A. Prevention and treatment of cardiovascular diseases (AH, CHD) // *Vestnik KazNMU*. 2013. № 4(1). P. 139–141. [in Russian]

13. Koene R.J., Adkisson W.O., Benditt D.G. Syncope and the risk of sudden cardiac death: Evaluation, management, and prevention // *Journal of arrhythmia*. 2017. 33(6). P. 533–544.

14. Nerbonne J.M., Kass R.S. Molecular physiology of cardiac repolarization // *Physiological reviews*. 2005. 85(4). P. 1205–53.

15. Perez M.V., Kumarasamy N.A., Owens D.K., Wang P.J., Hlatky M.A. Cost-effectiveness of genetic testing in family members of patients with long-QT syndrome // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2011. 4(1). P. 76–84.

16. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., Cho Y., Behr E.R., Berul C., Blom N., Brugada J., Chiang C.E., Huikuri H., Kannankeril P. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPCC in June 2013 // *Heart Rhythm*. 2013. 10. P. 1932–19639.

17. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector E., Voelkerding K. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. 2015. 17(5). P. 405–424.

18. Schwartz P.J., Crotti L., Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management // *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. 2012. 5(4). P. 868–877.

19. Schwartz P.J., et al. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies // *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. 62(3). P. 169–180.

20. Schwartz P.J., Spazzolini C., Priori S.G., Crotti L., Vicentini A., Landolina M., Gasparini M., Wilde A.A., Knops R.E., Denjoy I., Toivonen L. Who are the long-QT syndrome patients who receive an implantable cardioverter-defibrillator and what happens to them? Data from the European Long-QT Syndrome Implantable Cardioverter-Defibrillator (LQTS ICD) Registry // *Circulation*. 2010. 122. P. 1272–1282

21. Taggart N.W., Haglund C.M., Tester D.J., Ackerman M.J. Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome // *Circulation*. 2007. 115(20). P. 2613–20.

22. Tester D.J., Ackerman M.J. Genetics of long QT syndrome // *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2014. 10(1). P. 29–33.

23. Tester D.J., Ackerman M.J. Genetic testing for potentially lethal highly treatable inherited cardiomyopathies/channelopathies in clinical practice // *Circulation*. 2011. 123(9). P. 1021–37.

24. Tester D.J., Will ML, Haglund C.M., Ackerman M.J. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing // *Heart Rhythm*. 2005. 2(5). P. 507–17.

25. The Genome Aggregation Database (gnomAD) [Electronic resource] URL: <https://gnomad.broadinstitute.org/> (date of application: 22.01.2024)

26. Wilde A.A., Amin A.S., Postema P.G. Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome // *Heart*. 2022. 108(5). P. 332–338.

27. World Health Organization (WHO) [Electronic resource] URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds> (date of application: 17.05.2017).

28. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M., Buxton A.E., Chaitman B., Fromer M., Gregoratos G., Klein G., Moss A.J., Myerburg R.J., et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // *Circulation*. 2006. 114. P. e385–e484.

#### Information about the authors:

<sup>1</sup> Ayaulym E. Chamoieva – Assistant researcher, Laboratory of Genomic and Personalized Medicine, ph.: 8 771 833-1531, e-mail: [ayaulym.chamoieva@nu.edu.kz](mailto:ayaulym.chamoieva@nu.edu.kz), <https://orcid.org/0000-0003-0877-3537>, Astana, Kazakhstan;

<sup>1</sup> Madina R. Zhalbinova – Junior researcher, Laboratory of Genomic and Personalized Medicine, ph.: 8 (7172) 70-4542, e-mail: [madina.zhalbinova@nu.edu.kz](mailto:madina.zhalbinova@nu.edu.kz), <https://orcid.org/0000-0001-9704-8913>, г. Astana, Kazakhstan;

<sup>1</sup> Zhanel Z. Mirmanova – Assistant researcher, Laboratory of Genomic and Personalized Medicine, ph.: 8 777 936-3353, e-mail: [zhanel.mirmanova@nu.edu.kz](mailto:zhanel.mirmanova@nu.edu.kz), <https://orcid.org/0000-0002-0284-3891>, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>1</sup> Saule E. Rakhimova – Candidate of Biological Sciences, Senior researcher, Laboratory of Genomic and Personalized Medicine, ph.: 8(7172)70-9304, e-mail: [saule.rakhimova@mail.ru](mailto:saule.rakhimova@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8245-2400>, Astana, Kazakhstan;

<sup>2,3</sup> Ayan S. Abdrakhmanov – MD, professor, Head of the Department of Cardiology of the National Academy of Sciences "Astana Medical University", Head of the Arrhythmology Center of the Hospital of the Medical Center of the Office of the President of the Republic of Kazakhstan, e-mail: [ayan-3@mail.ru](mailto:ayan-3@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6315-5016>, Astana, Kazakhstan.

#### Corresponding author:

Ainur Akilzhanova, Doctor of Medical Sciences, PhD, M.D., professor, Head of Laboratory of Genomic and Personalized Medicine, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana;

Address: Kazakhstan, Astana, Kabanbay batyr Ave., 53.

E-mail: [akilzhanova@nu.edu.kz](mailto:akilzhanova@nu.edu.kz),

Phone: +7 777 658 4089 +7(7172)70-6501

Получена: 08 Июня 2023 / Принята: 28 Января 2024 / Опубликовано online: 28 Февраля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.002

УДК 616.453:577.175.5(045)

## **ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ДЕФИЦИТОМ 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ, У ЛИЦ КАЗАХСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ**

**Тамара У. Эрмаханова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1216-3408>

**Римма Б. Базарбекова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0470-7594>

**Айнур К. Досанова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0565-9651>

**Айгерим А. Жакебаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3207-797X>

**Жазира А. Нурлыкаимова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-3723-9879>

**Рита А. Касымалиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0003-2158-5802>

<sup>1</sup> НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», г. Алматы, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Введение.** Дефицит 21-гидроксилазы (21-ОНД), вызванный мутациями гена CYP21A2, составляет более 90-95% случаев врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН).

**Цель:** изучить наиболее известные мутации гена CYP21A2 у детей казахской национальности с классической формой 21-ОНД.

**Материалы и методы исследования.** Проведено одномоментное когортное исследование врожденной дисфункции коры надпочечников с классическими формами 75 детей, в период 2019-2021гг, из них 50 детям проведено генетическое исследование. Исследовалась ДНК 35 детей с классической формой ВДКН казахской национальностей, проживающих в 7 регионах Казахстана. Для определения 12 наиболее частых мутаций в гене CYP21A2 применялся метод long-range ПЦР с последующим проведением nested ПЦР для целевых участков гена и прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica («StatSoftInc.», США, версия 13.0). Корреляция между фенотипом и мутациями в гене CYP21A2 изучалась с использованием известной методики (Speiser et al., 1992; Wedell et al., 1994).

**Результаты:** В целом наиболее частыми у них были мутации I172N (37,7%) и I2splice (26,2%), за ними следовали повреждения Δ8bp (11,5%) и Q318X (9,8%). При сольтеряющей форме в 81,3% были обнаружены мутации I2splice, Q318X и Δ8bp исследованных аллелей. У пациентов с простой вирильной формой наиболее частыми были точечные мутации I172N и I2G, которые были выявлены на 82,6% аллелей. Генотип и фенотип хорошо коррелировали у 88% пациентов с 21-ОНД, у 12% определялось несоответствие клинического варианта обнаруженному генотипу. Высокая корреляция фенотип-генотип выявлена в нулевой, А и В группах, в группе С отмечалась большая клиническая вариабельность.

**Выводы.** Выявлено, что у детей казахской национальности с ВДКН, вызванной дефицитом 21-гидроксилазы, чаще всего встречаются мутации I172N и I2splice. Выявлена высокая корреляция. Таким образом, частота мутаций CYP21A2 при ВДКН в нашем исследовании несколько отличалась от выявленных в других популяциях. Исследование будет полезным для организации и проведения ранней диагностики дефицита 21-гидроксилазы.

**Ключевые слова:** врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы, CYP21A2.

### **Abstract**

## **GENETIC FEATURES OF CONGENITAL DYSFUNCTION OF THE ADRENAL CORTEX CAUSED BY 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY IN PERSONS OF KAZAKH NATIONALITY**

**Tamara U. Ermakhanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1216-3408>

**Rimma B. Bazarbekova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0470-7594>

**Ainur K. Dosanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0565-9651>

**Aigerim A. Zhakebaeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3207-797X>

**Zhazira A. Nurlykaimova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-3723-9879>

**Rita A. Kasymalieva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0003-2158-5802>

<sup>1</sup> NGEI "Kazakh-Russian Medical University", Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** 21-hydroxylase (21-OHD) deficiency caused by mutations in the CYP21A2 gene accounts for more than 90-95% of cases of congenital adrenal hyperplasia.



**Objective:** to study the most well-known mutations of the CYP21A2 gene in children of Kazakh nationality with the classical form of 21-OHD.

**Materials and research methods.** A one-stage cohort study was conducted with congenital adrenal hyperplasia with classical forms of 75 children in the period 2019-2021, of which 50 children underwent genetic testing. The DNA of 35 children with the classic form of CAH, living in 7 regions of Kazakhstan, was studied. To determine the 12 most common mutations in the CYP21A2 gene, long-range PCR was used, followed by nested PCR for target gene regions and direct automatic sequencing according to Sangeroy.

Statistical processing of the obtained data was carried out using the Statistica application package (StatSoft Inc., USA, version 13.0). The correlation between phenotype and mutations in the CYP21A2 gene was studied using a well-known technique (Speiser et al., 1992; Wedell et al., 1994)

**Results:** Overall, I172N (37.7%) and I2splice (26.2%) mutations were the most common, followed by Δ8bp (11.5%) and Q318X (9.8%) lesions. In the salt-wasting form, I2splice, Q318X, and Δ8bp mutations of the studied alleles were found in 81.3%. In patients with a simple virile form, the most frequent point mutations were I172N and I2G, which were detected in 82.6% of alleles. The genotype and phenotype correlated well in 88% of patients with 21-OHD, and in 12% the clinical variant did not match the detected genotype. A high phenotype-genotype correlation was found in the zero, A and B groups, in the C group there was a large clinical variability.

**Conclusions.** It was revealed that in children of Kazakh nationality with CAH caused by 21-hydroxylase deficiency, I172N and I2splice mutations are most common. A high correlation was found. Thus, the frequency of CYP21A2 mutations in CAH in our study was somewhat different from those found in other populations. The study will be useful for organizing and conducting early diagnosis of 21-hydroxylase deficiency.

**Keywords:** congenital adrenal hyperplasia, 21-hydroxylase deficiency, CYP21A2.

Түйіндеме

## ҚАЗАҚТАРДАҒЫ 21-ГИДРОКСИЛАЗА ТАПШЫЛЫҒЫНА БАЙЛАНЫСТЫ БҮЙРЕК ҮСТІ БЕЗІНІҢ ҚЫРТЫСЫНЫҢ ТУА БІТКЕН ДИСФУНКЦИЯСЫНЫҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

**Тамара У. Эрмаханова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1216-3408>

**Римма Б. Базарбекова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0470-7594>

**Айнур К. Досанова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0565-9651>

**Айгерим А. Жакебаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3207-797X>

**Жазира А. Нурлыкаимова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-3723-9879>

**Рита А. Касымалиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0003-2158-5802>

<sup>1</sup> МЕББМ "Қазақстан-Ресей медициналық университеті", Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** CYP21A2 генінің мутацияларынан туындаған 21-гидроксилаза (21-OHD) тапшылығы туа біткен бүйрек үсті безінің дисфункциясы жағдайларының 90-95%-дан астамын құрайды.

**Мақсаты:** 21-OHD классикалық формасы бар қазақ ұлты балаларындағы CYP21A2 генінің ең танымал мутацияларын зерттеу.

**Материалдар мен зерттеу әдістері.** 2019-2021 жылдар аралығында 75 баланың классикалық түрлерімен туа біткен бүйрек үсті безінің дисфункциясымен бір сатылы когорттық зерттеу жүргізілді, оның ішінде 50 бала генетикалық тексеруден өтті. Қазақстанның 7 облысында тұратын туа біткен бүйрек үсті безінің дисфункциясының классикалық түрімен ауыратын 35 баланың ДНҚ-сы зерттелді. CYP21A2 геніндегі ең көп таралған 12 мутацияны анықтау үшін ұзақ диапазондық ПТР, одан кейін мақсатты ген аймақтары үшін кірістірілген ПТР және Сэнгеру бойынша тікелей автоматты секвенирлеу қолданылды.

Алынған деректерді статистикалық өңдеу Statistica қолданбалы пакетін (StatSoft Inc., АҚШ, 13.0 нұсқасы) қолдану арқылы жүзеге асырылды. CYP21A2 геніндегі фенотип пен мутациялар арасындағы корреляция белгілі әдістеме арқылы зерттелді (Speiser және т.б., 1992; Wedell және т.б., 1994).

**Нәтижелер:** Жалпы алғанда, I172N (37,7%) және I2splice (26,2%) мутациялары ең көп таралған, одан кейін Δ8bp (11,5%) және Q318X (9,8%) зақымданулары болды. Тұзды жоғалту түрінде зерттелген аллельдердің I2splice, Q318X және Δ8bp мутациялары 81,3% табылды. Қарапайым вирил түрі бар науқастарда ең жиі нүктелік мутациялар I172N және I2G болды, олар аллельдердің 82,6% -ында анықталды. 21-OHD бар науқастардың 88% -ында генотип пен фенотип жақсы корреляцияланды, ал 12% клиникалық нұсқа анықталған генотипке сәйкес келмеді. Жоғары фенотип-генотип корреляциясы нәлдік, А және В топтарында, С тобында үлкен клиникалық өзгергіштік байқалды.

**Қорытындылар.** 21-гидроксилаза тапшылығынан туындаған туа біткен бүйрек үсті безінің дисфункциясы бар қазақ ұлтының балаларында I172N және I2splice мутациялары жиі кездесетіні анықталды. Жоғары корреляция табылды. Осылайша, біздің зерттеуімізде CYP21A2 мутацияларының жиілігі басқа популяцияларда табылғандардан біршама ерекшеленеді. Зерттеу 21-гидроксилаза тапшылығының ерте диагностикасын ұйымдастыру және жүргізу үшін пайдалы болады.

**Түйінді сөздер:** туа біткен бүйрек үсті безінің дисфункциясы, 21-гидроксилаза тапшылығы, CYP21A2.

**Библиографическая ссылка:**

Эрмаханова Т.У., Базарбекова Р.Б., Досанова А.К., Жакебаева А.А., Нурлыкаимова Ж.А., Касымалиева Р.А. Генетические особенности врожденной дисфункции коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы, у лиц казахской национальности // Наука и Здоровоохранение. 2024. 1(Т.26). С. 15-21. doi 10.34689/SH.2024.26.1.002

Ermakhanova T.U., Bazarbekova R.B., Dosanova A.K., Zhakebaeva A.A., Nurlykaimova Zh.A., Kasymalieva R.A. Genetic features of congenital dysfunction of the adrenal cortex caused by 21-hydroxylase deficiency in persons of Kazakh nationality // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 15-21. doi 10.34689/SH.2024.26.1.002

Эрмаханова Т.У., Базарбекова Р.Б., Досанова А.К., Жакебаева А.А., Нурлыкаимова Ж.А., Касымалиева Р.А. Қазақтардағы 21-гидроксилаза тапшылығына байланысты бүйрек үсті безінің қыртысының туа біткен дисфункциясының генетикалық ерекшеліктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. 1 (Т.26). Б.15-21. doi 10.34689/SH.2024.26.1.002

**Введение**

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) с дефицитом фермента 21-гидроксилаза (СYP21A2; OMIM 201910) - аутосомно-рецессивное заболевание, сопровождающееся недостаточной выработкой кортизола и альдостерона [18,10,4]. Частота заболевания составляет 1 случай на 10 – 18 тыс. новорожденных [18]. Полная потеря активности фермента 21-гидроксилазы клинически проявляется как сольтеряющая форма (СТФ). Менее выраженный дефицит фермента, которого достаточно для синтеза альдостерона, проявляется либо в виде простой вирильной (ПВФ), либо неклассической формы ВДКН [4,20]. Причем, иногда у детей раннего возраста для появления сольтеряющего синдрома достаточно даже незначительного дефицита 21-гидроксилазы [18,4,11]. Классические варианты ВДКН у девочек обычно характеризуются смешанными гениталиями, тогда как мальчики могут иметь либо макрогенитосомию, либо вообще не обнаруживать никаких признаков при рождении [20,15].

СТФ представляет опасное для жизни состояние, особенно в раннем младенчестве, что объясняется двумя причинами: во-первых, низким потреблением детьми натрия и, во-вторых, известной физиологической резистентностью к действию минералокортикоидов [14,12].

Несвоевременное назначение терапии глюкокортикоидами при классических вариантах у детей обоего пола приводят к раннему появлению вторичных половых признаков внегонадного генеза. Неклассическая форма, которая встречается примерно в 10 раз чаще, чем классическая, в детском возрасте проявляется обычно ранним адренархе [16,5].

Поскольку ВДКН относится к категории заболеваний с потенциально высокой летальностью и высоким риском ошибок в выборе паспортного пола ребенка при

рождении, в США и ряде европейских стран и в течение многих лет используется тотальный неонатальный скрининг. [12,5,7].

Известно, что ВДКН обусловлена мутацией в гене СYP21A2, который находится на хромосоме 6p в непосредственной близости от его псевдогена (СYP21A2P), гомологичного первому на 96–98%. Показано, что около 75% мутаций в гене СYP21A2 при ВДКН возникает из-за мейотического недифференцирования псевдогена СYP21A2P. Большинство мутаций относится к наследуемым, и лишь небольшая их часть связана с редкими спонтанными мутациями или мутациями de novo [6,14,12].

**Цель данного исследования:** изучить наиболее известные мутации гена СYP21A2 у детей казахской национальности с классической формой 21-OHD.

**Материалы и методы исследования.**

Проведено одномоментное когортное исследование врожденной дисфункции коры надпочечников с классическими формами 75 детей, в период 2019-2021гг, из них 50 детям проведено генетическое исследование.

Материалом исследования являлась ДНК, выделенная из крови детей с классической формой ВДКН. Когорта обследованных, не связанных родством, состояла из 35 детей с ВДКН, проживающих в 7 регионах Казахстана и состоящих на диспансерном учете у детских эндокринологов. *Критерии включения:* дети до 18 лет с диагностированной по клинико-лабораторным данным врожденной дисфункцией коры надпочечников с классическими формами. *Критерии исключения:* старше 18 лет и другими причинами надпочечниковой недостаточности. Возраст детей колебался от 0 до 18 лет, средний возраст пациентов составлял 5,4±3,8лет. Распределение детей с ВДКН по паспортному полу и формам заболевания представлено в таблице 1.

Таблица 1.

**Распределение детей с ВДКН по паспортному полу и формам заболевания, абс/%**

(Table 1. Distribution of children with CAH by gender and forms of the disease, abs/%)

Клиническая форма	Всего пациентов	Мальчики (внутри данной формы)	Девочки (внутри данной формы)
Сольтеряющая	19 (54,3%)	12 (63,2%)	7 (36,8%)
Простая вирильная	16 (45,7%)	5 (31,3%)	11 (68,7)
Всего:	35 (100%)	17 (48,6%)	18 (51,4%)

Информированное согласие на молекулярно-генетический анализ было получено у всех родителей. Тема исследования Одобрено локальным этическим комитетом КазМУНО (№2 от 13 декабря 2018г).

*Молекулярно-генетический анализ мутации в гене CYP21A2*

Для определения 12 наиболее частых мутаций в гене CYP21A2 применялся метод long-range ПЦР с последующим проведением nested ПЦР для целевых участков гена и прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру. Использовался следующий набор мутации: Δ8bp, Q318X, R356W, E6 cluster (I236N, V237E, M239K), F306+t, I2splice, I172N, P30L, V281L, P453S.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica («StatSoftInc.», США, версия 13.0).

Корреляция между фенотипом и мутациями в гене CYP21A2 изучалась с использованием известной методики разделения генотипов на 4 подгруппы с учетом гомо- или гетерозиготного состояния мутантных аллелей и степени дефицита фермента 21-гидроксилазы (Speiser et al., 1992; Wedell et al., 1994):

- группа 0 – дети с нулевой активностью фермента (мутантные аллели Del/con, Δ8bp, Q318X, R356W, E6 cluster, F306+t в гомозиготном или составном гетерозиготном состояниях, имеющие мутацию данной группы),

- группа А – дети с активностью 21-гидроксилазы менее 1% (I2splice в гомо- или гетерозиготном составном состояниях, имеющие мутацию из группы 0 и А (AA, A0)),

- группа В – пациенты с активностью 21-гидроксилазы в пределах 1-5% (I172N в гомо- или гетерозиготном составном состояниях, имеющие мутацию из групп 0, А и В (BB, BA, B0));

- группа С – дети, у которых активность 21-гидроксилазы составляет 10-50% (мутации P30L, V281L, P453S в гомо- или гетерозиготном составном

состояниях, имеющие мутацию из одной из групп (CC, CB, CA, C0)).

Согласно другим исследованиям (White et al., 1994), мутации из нулевой и А подгруппы способствуют развитию СТФ, из подгруппы В – ПФФ, из подгруппы С – неклассической формы ВДКН.

С учетом представленных данных в когорте клинических фенотипов была проведена оценка позитивной предсказательной ценности (ППЦ): количество детей с СТФ с носительством мутаций нулевой группы, деленное на общее количество пациентов с нулевым генотипом, умноженное на 100. Соответственно ППЦ для пациентов группы А была равна: количеству пациентов с СТФ в группе А, деленное на общее количество пациентов с генотипом А, умноженное на 100. ППЦ для групп В и С рассчитывалась следующим образом: ППЦ В и С равны количеству пациентов с ПФФ в группе В и С, разделенному на общее количество пациентов с генотипом В и С, умноженное на 100 [13].

### Результаты

В настоящем исследовании мы изучили 35 детей от неродственных браков, страдающих ВДКН, обусловленной мутациями в гене CYP21A2. Обнаружение на обоих аллелях гомо-гетерозиготных мутаций было достигнуто у 28 из 35 пациентов, что составило 80,0%. В пяти случаях (14,3%) мутация была обнаружена в одной аллели, у 2 (5,7%) пациентов никаких из 12 частых мутаций не было обнаружено.

В целом частые 12 мутаций гена CYP21A2 были идентифицированы в 61 аллелях (87,1%), из них в 30,0% случаев выявлялся гомозиготный генотип, в 70% - гетерозиготный.

Анализ спектра диагностированных мутаций показал (Таблица 2), что наиболее частые мутации I172N и I2splice встречались в 37,7% и 26,7% мутировавших аллелей соответственно. Следующими часто обнаруживаемыми были мутации Δ8bp (11,5%) и Q318X (9,8%).

Таблица 2.

### Распределение аллельных вариантов у детей казахской национальности.

(Table 2. Distribution of allelic variants in children of Kazakh nationality).

Этническая группа (кол-во хромосом)	Частота аллельного варианта, %					
	Δ8bp	I2spl	I172N	Q318X	R356W	Другие варианты
Казахи (61)	7 (11,5%)	16 (26,2%)	23 (37,7%)	6 (9,8%)	3 (4,9%)	6 (9,8%)

У пациентов, страдающих синдромом СТФ, мутации I2splice, Q318X и Δ8bp были обнаружены в 81,3% исследованных аллелей. Наиболее частыми у пациентов с ПФФ были точечные мутации I172N и I2G, которые были выявлены на 82,6% аллелей.

В таблице 3 генотипы сгруппированы в соответствии с их прогнозируемыми функциональными последствиями и реализованным клиническим фенотипом. Два пациента в группе с нулевой мутацией, как и предполагалось, страдали СТФ, ППЦ составила 100,0%. В группе А 12 (92%) из 13 пациентов соответствовали ожидаемому фенотипу СТФ, у 1 (8%) пациента фенотип соответствовал вирильной форме ВДКН.

В группе В (прогнозируемой как ПФФ) было обнаружено 15 пациентов с прогнозируемой формой, 1 пациент с сольтерьющей формой ВДКН. В группе С, прогнозируемой как неклассическая форма, у 2 детей обнаружен СТФ. Рассчитанные значения ППЦ для фенотипической позитивной корреляции с группами диагностированных мутаций оказались достаточно высокими и составили в группах: нулевая - 100%; А – 92%; В – 94%; С - 0%. Отсутствие фенотипической корреляции с носительством мутаций группы С, вероятно, объясняется тем, что все пациенты этой группы являлись гетерозиготными носителями мутаций P30L, V281L и более тяжелой мутации из группы О (Δ8bp).

Таблица 3.

**Значения позитивной предсказательной ценности при анализе генотип-фенотип у пациентов с сольтеряющей и вирильной формами врожденной дисфункции коры надпочечников.**

(Table 3. Values of positive predictive value in genotype-phenotype analysis in patients with salt-wasting and viril forms of congenital adrenal hyperplasi).

Генотип	Количество пациентов с сольтеряющей формой	Количество пациентов с вирильной формой	ППЦ (позитивная предсказательная ценность)
Группа 0	2	-	100%
Группа А	12	1	92 %
Группа В	1	15	94 %
Группа С	2	0	0
ВСЕГО*	17	16	

\*у двоих пациентов мутации не обнаружены.

**Обсуждение**

Проведенное нами исследование впервые позволило описать спектр и частоту наиболее частых 12 мутаций (Δ8bp, Q318X, R356W, E6 cluster (I236N, V237E, M239K), F306+t, I2splice, I172N, P30L, V281L, P453S. в гене CYP21A2), вызывающих ВДКН у детей казахской популяции.

Обследовано 35 неродственных детей с ВДКН из 7 регионов Казахстана. Молекулярно-генетический анализ проводился по 12 наиболее часто встречающимся мутациям в гене CYP21A2.

Показана высокая диагностическая информативность используемой «панели» мутаций в гене CYP21A2 в казахской популяции, которая составила 87,1% и существенно не отличалась от аналогичного значения для изученных ранее популяций - 90–96% [7, 17, 13]. Спектр и встречаемость 12 наиболее частых мутаций в гене CYP21A2 в изученной нами выборке пациентов несколько отличались от таковых, полученных другими исследователями [8, 17, 21, 3, 13]. В отличие от других популяций у казахских детей наиболее часто встречается мутация I172N (37,7 %), далее в порядке убывания следуют мутации I2splice (26,2 %) и Δ8bp (11,5%) и Q318X (9,8 %).

Необходимо отметить, что использование в обследованной нами популяции набора из 12 мутаций привело к идентификации у 5 (14,3%) пациентов только одного патологического аллеля, тогда как другой аллель не нес какой - либо известной мутации. У 2 (5,7%) пациентов с клинической картиной ВДКН 21ОНД мутации в гене CYP21A2 не были обнаружены вообще. Учитывая, что все эти 7 пациентов имели классические для ВДКН клинико-лабораторные параметры, у них в дальнейшем потребуются полное секвенирование генов CYP21A2 и CYP11B1 для исключения дефицита 11-гидроксилазы.

Существует мнение, что фенотип при ВДКН определяется носительством менее тяжелой мутации в гене CYP21A2 (20,21). В исследуемой нами выборке из 35 пациентов с ВДКН высокая корреляция генотипа с фенотипом обнаружена при носительстве нулевой мутации (ППЦ =100,0%) и мутаций группы А (ППЦ=92,0%), что полностью согласуется с проведенными ранее исследованиями [11,7,12,8]. Как и предполагалось, оба пациента с нулевыми мутациями страдали СТФ ВДКН. Кроме того, СТФ ВДКН имели 2 пациента из группы С - носители мутаций V281L и P30L. Незначительное расхождение между наблюдаемыми и

прогнозируемыми клиническими фенотипами наблюдалось у пациентов с мутацией I2splice группы А, из них 92% имели фенотип СТФ, а 8% пациентов продемонстрировали фенотип ПВФ. Вероятность того, что пациенты в группе В с мутацией I172N имеют ПВФ, составила 94%. Аналогичные нашим результаты показаны в ряде исследований, в которых также описано расхождение между фенотипами и генотипами [3,13].

Обращает на себя внимание отсутствие корреляции генотип-фенотип у пациентов - носителей мутаций из группы С. Вопреки логике у 2 пациентов вместо неклассической формы развилась сольтеряющая. Возможно, объяснение кроется в том, что все пациенты этой группы являлись носителями мутаций P30L, V281L в гетерозиготном состоянии и другой более тяжелой мутации - Δ8bp.

Аналогичные результаты по неоднозначной взаимосвязи фенотипов с генотипами и носительством недиагностируемых редких мутаций у пациентов с ВДКН описаны и другими исследователями. Фенотипическая изменчивость отмечается даже у братьев и сестер с одинаковыми генотипами. Наблюдаемое несоответствие между генотипом и фенотипом может быть результатом либо постулируемой внепочечной активности гидроксилазы, либо других факторов, которые изменяют стероидный синтез или действие стероидов [1, 19]. Предполагается, что различное количество рецепторов или разная степень связывания с андрогенами, кортизолом или альдостероном также могут вносить вклад в фенотипическую изменчивость. Более того, активность факторов транскрипции и экспрессия транспортных белков могут регулироваться индивидуально [2].

Таким образом, проведенный нами анализ коррелятивных взаимосвязей фенотипических проявлений с носительством генотипа показал высокую прогностическую ППЦ у пациентов в группах 0, А и В, что было отмечено и другими авторами [17, 13, 9].

В исследуемой нами выборке высокая корреляция между генотипом и фенотипом показана в группах носителей тяжелых и средней тяжести мутаций. Общий ППЦ составил 72%. Но это не исключает необходимости строгого и долгосрочного клинического наблюдения, которое является обязательным для всех пациентов с ВДКН даже после гормональной и молекулярной диагностики.

Полученные нами корреляции фенотипа с генотипом свидетельствуют о необходимости последующего молекулярно-генетического исследования для определения количества копий гена CYP21A2 и псевдогена CYP21A1P, а также диагностики протяженных делеций в гене CYP21A2, позволяющей установить зиготность выявленных вариантов.

#### Выводы

1. Впервые описаны спектр и частота встречаемости наиболее частых 12 мутаций гена CYP21A2 у 35 детей казахской национальности с клинико-биохимическими проявлениями ВДКН.

2. Впервые показано, что у детей казахской национальности с ВДКН, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы, наиболее частыми мутациями являются I172N, выявленная 37,7% случаев, и I2splice, обнаруженная в 26,2% случаев.

3. Обнаружена высокая корреляция между генотипом и фенотипом в группах 0, А и В с общим ППЦ – 72%.

4. Использование метода long-range ПЦР с последующим прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру продемонстрировало высокую диагностическую информативность используемой «панели» мутаций в гене CYP21A2 для казахской популяции – 87,1%.

5. У 5,7% пациентов использование данной панели мутаций не идентифицировало их генетический вклад в развитие ВДКН, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения и создания национальной диагностической панели частых мутаций CYP21A2 в казахской популяции.

**Конфликт интересов.** Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

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

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

**Финансирование.** Отсутствует.

#### Литература:

1. Chen W., Xu Z., Nishitani M., et al. Complement component 4 copy number variation and CYP21A2 genotype associations in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Hum Genet.* 2012. 131. P.1889–94.

2. Chen W., Xu Z., Sullivan A., et al. Junction site analysis of chimeric CYP21A1P/ CYP21A2 genes in 21-hydroxylase deficiency // *Clin Chem.* 2012. 58. P.421–30.

3. De Carvalho D.F., Miranda M.C., Gomes L.G., Madureira G., Marcondes J.A., Billerbeck A.E., Rodrigues A.S., Presti P.F., Kuperman H., Damiani D., et al. Molecular CYP21A2 diagnosis in 480 Brazilian patients with congenital adrenal hyperplasia before newborn screening introduction// *European Journal of Endocrinology.* 2016. 175. P.107–116.

4. El-Maouche D., Arlt W., Merke D.P. Congenital adrenal hyperplasia // *The Lancet.* 2017. 390(10108). P. 2194–2210.

5. Han T.S., Walker B.R., Arlt W., Ross R.J. Treatment and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia // *Nat Rev Endocrinol.* 2014. 10(2). P.115-124.

6. Hannah-Shmouni F., Chen W., Merke D.P. Genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2017. 46(2). P.435–458.

7. Jenkins-Jones S., Parviainen L., Porter J. et al. Poor compliance and increased mortality, depression and healthcare costs in patients with congenital adrenal hyperplasia // *Eur J Endocrinol.* 2018. 178(4). P.309-320.

8. Krone N., Braun A., Roscher A.A., Knorr D., Schwarz H.P. Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2000. 85. P. 1059–1065.

9. Marino R., Ramirez P., Galeano J., Perez Garrido N., Rocco C., Ciaccio M., Warman D.M., Guercio G., Chaler E., Maceiras M. et al. Steroid 21-hydroxylase gene mutational spectrum in 454 Argentinean patients: genotype-phenotype correlation in a large cohort of patients with congenital adrenal hyperplasia // *Clinical Endocrinology.* 2011. 75. P. 427–435.

10. Merke D.P., Mallappa A., Arlt W., Perriere A.B., Hirschberg A.L., Juul A., Newell-Price J., Perry C., Prete A., Rees D.A., Reisch N., Stikkelbroeck N., Touraine Ph., Maltby K., Treasure F.P., Porter J., Ross R. Modified-Release Hydrocortisone in Congenital Adrenal Hyperplasia // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2021. 106. P.2063–2077.

11. Merke D.P., Poppas D.P. Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 Dec. 1(4). P. 341–352.

12. Merke D.P., Auchus R.J. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *N Engl J Med.* 2020. 383(13). P.1248-1261.

13. New M.I., Abraham M., Gonzalez B., Dumic M., Razzaghy-Azar M., Chitayat D., Sun L., Zaidi M., Wilson R.C., Yuen T. Genotype– phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency // *PNAS.* 2013. 110. P.2611–2616.

14. Parsa A.A., New M.I. Steroid 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2017. 165. P.2–11.

15. Podgórski R., Aebischer D., Stompor M., Podgórska D., Mazur A. Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods // *Acta Biochimica Polonica.* 2018. 65(1). P.25–33.

16. Rushworth R.L., Torpy D.J., Falhammar H. Adrenal crisis // *N Engl J Med.* 2019. 381(9). P.852-861.

17. Riedl S., Röhl F., Bonfig W., Brämswig J., Richter-Unruh A., Fricke-Otto S., Bettendorf M., Riepe F., Kriegshäuser G., Schönau E., Even G., Hauffa B., Dörr H., Holl R.W., Mohnike K. on behalf of the AQUAPE CAH Study Group. Genotype/phenotype correlations in 538 congenital adrenal hyperplasia patients from Germany and Austria: discordances in milder genotypes and in screened versus prescreening patients // *Endocrine Connections.* 2019. 8. P. 86–94.

18. Speiser P.W., Arlt W., Auchus R.J., Baskin L.S., Conway G.S., Merke D.P., Meyer-Bahlburg H.L., Miller W.L., Murad M.H. et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline, 2018 // J Clin Endocrinol Metab. - November 2018. 103(11). pp.1–46.

19. Vrzalova Z., Hrubá Z., Hrabincova E.S. et al. Chimeric CYP21A1P/CYP21A2 genes identified in Czech patients with congenital adrenal hyperplasia // Eur J Med Genet. 2011. 54. pp.112–7.

20. White P.C., Speiser P.W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // Endocrine Reviews. 2000. 21. pp. 245–291.

21. Wang R., Yu Y., Ye J., Han L., Qiu W., Zhang H., Liang L., Gong Z., Wang L. 21-hydroxylase deficiency-induced congenital adrenal hyperplasia in 230 Chinese patients: genotype-phenotype correlation and identification of nine novel mutations // Steroids. 2016. 108. pp. 47-55.

#### Сведения об авторах:

**Эрмаханова Тамара Узбекбаевна** - старший преподаватель кафедры эндокринологии Казахстанско-Российского медицинского университета, тел.: 8 778 820 54 89, e-mail: t.ermakhanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1216-3408>, г.Алматы, Республика Казахстан;

**Базарбекова Римма Базарбековна** - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Казахстанско-Российского медицинского университета, тел.: 8 777 210 88 22, e-mail: rimma.bazarbekova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0470-7594>, г.Алматы, Республика Казахстан;

**Досанова Айнура Касымбековна** - к.м.н., ассоц.профессор кафедры эндокринологии Казахстанско-Российского медицинского университета, тел.: 8 707 787 02 40, e-mail: ak.dossanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0565-9651>, г.Алматы, Республика Казахстан;

**Жакебаева Айгерим Абдыхальковна** – преподаватель кафедры эндокринологии Казахстанско-Российского медицинского университета, тел.: 8 747 272 54 47, e-mail: avek@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3207-797X>, г.Алматы, Республика Казахстан;

**Нурлыкаимова Жазира Айтбаевна** - к.м.н., старший преподаватель кафедры эндокринологии Казахстанско-Российского медицинского университета, тел.: 8 701 226 27 76, e-mail: nurlykaimova@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-3723-9879>, г.Алматы, Республика Казахстан;

**Касымалиева Рита Алимбековна** - к.м.н., старший преподаватель кафедры эндокринологии Казахстанско-Российского медицинского университета, тел.: 8 701 557 84 05, e-mail: rkasymalieva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0470-7594>, г.Алматы, Республика Казахстан;

#### Контактная информация:

**Эрмаханова Тамара Узбекбаевна** – старший преподаватель кафедры эндокринологии НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, АскарOVA 8.

**e-mail:** t.ermakhanova@gmail.com

**Тел.:** 8 778 820 54 89

Получена: 26 декабря 2023 / Принята: 21 Февраля 2024 / Опубликовано online: 28 Февраля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.003

УДК 616.24:615.47:366.624

## **СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ В ОТНОШЕНИИ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В США, ЕВРОПЕЙСКОМ СОЮЗЕ И РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН**

**Динара Е. Калиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8231-7965>

**Асия К. Тургамбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>

**Закира А. Керимбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2618-3151>

**Жандулла Б. Накипов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5528-693X>

**Сания Б. Саусакова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0394-5117>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра общественного здоровья и менеджмента, г. Астана, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Актуальность:** Лекарственная политика в отношении орфанных заболеваний является областью особого внимания, учитывая медицинские потребности, связанные с редкими болезнями, и относительно большое влияние, которое эти заболевания и их лечение потенциально могут оказать на бюджеты здравоохранения.

**Цель:** Основная цель этого исследования заключалась в сравнении лекарственной политики в отношении орфанных заболеваний в Соединённых Штатах Америки (США), Европейском Союзе (ЕС) и Республике Казахстан (РК) и оценке ее влияния на утвержденные национальные перечни лекарственных препаратов (ЛП) для лечения редких болезней.

**Материалы и методы:** Списки всех ЛП, получивших статус «орфанный» и разрешенных на фармацевтических рынках США, ЕС и РК, были получены с использованием национальных реестров лекарственных средств (ЛС), доступных в базах данных регулирующих органов. Исследование проводилось с декабря 2023 по январь 2024 года. Поиск и сравнительный анализ проводились по коду Анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ коду) и Международному непатентованному наименованию (МНН). Статистический анализ включал описательную статистику. Обработка данных проводилась в программном обеспечении Microsoft Excel 2022 MSO (версия 2312 Сборка 16.0.17126.20132).

**Результаты:** Исследование показало, что США и ЕС ввели лекарственную политику, поощряющую разработку орфанных ЛП, тогда как РК еще не разработала четкую политику, что является фактором, способствующим меньшему количеству утвержденных ЛП для лечения редких болезней в стране. В отечественный перечень орфанных препаратов входит 14.8% общего числа одобренных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами («англ. Food and Drug Administration (FDA)») ЛП со статусом «орфанный» и 11.6% от общего числа ЛП со статусом «орфанный» утвержденных Европейским медицинским агентством («англ. «European Medicines Agency (EMA)»).

**Выводы:** Результаты этого исследования подчеркивают значительный разрыв в доступности ЛП для лечения орфанных препаратов в РК по сравнению с США и ЕС, что указывает на необходимость совершенствования лекарственной политики в отношении орфанных заболеваний. Необходимо принять адекватные меры для внедрения специальных государственных стимулирующих мер по разработке орфанных ЛП отечественными производителями. По результатам исследования представляется целесообразным обеспечить вывод на фармацевтический рынок ЛП для лечения орфанных заболеваний входящих в национальный список, а также рассмотреть возможность расширения утвержденного перечня на основании ЛП, входящих в реестры ЛС США и Европы.

**Ключевые слова:** редкие заболевания, орфанные препараты, определение орфанного препарата, лекарственная политика, Республика Казахстан

### **Abstract**

## **A COMPARATIVE STUDY OF DRUG POLICY REGARDING ORPHAN DISEASES IN THE USA, THE EUROPEAN UNION, AND THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

**Dinara Y. Kaliyeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8231-7965>

**Asiya K. Turgambayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>

**Zakira A. Kerimbayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2618-3151>

**Zhandulla Nakipov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5528-693X>

**Saniya Saussakova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0394-5117>

<sup>1</sup> NJSC "Astana Medical University", Department of public health and management, Astana, Republic of Kazakhstan.

**Background:** Drug policy for orphan diseases is an area of particular focus, given the medical needs associated with rare diseases and the relatively large impact that these diseases and their treatment have the potential to have on health budgets.

**Aim of the study:** The main objective of this study was to compare drug policies for orphan diseases in the United States of America (USA), the European Union (EU) and the Republic of Kazakhstan and to assess their impact on the approved national lists of medicines for rare diseases.

**Materials and methods:** Lists of all drugs that have been granted orphan drug status and are authorised in the US, EU and the Republic of Kazakhstan pharmaceutical markets were obtained using national drug registries available in regulatory databases. The study was conducted from December 2023 to January 2024. Search and comparative analyses were performed by ATX code and INN. Statistical analysis included descriptive statistics. Data processing was performed in Microsoft Excel 2022 MSO software (version 2312 Build 16.0.17126.20132).

**Results:** The study found that the US and EU have introduced drug policies that encourage the development of orphan drugs, while the Republic of Kazakhstan has yet to develop a clear policy, which is a contributing factor to the lower number of approved drugs for rare diseases in the country. The domestic list of orphan drugs includes 14.8% of the total number of (Food and Drug Administration) FDA-approved orphan drugs and 11.6% of the total number of European Medical Agency (EMA) - approved orphan drugs.

**Conclusions:** The results of this study show a significant gap in the availability of medicines for orphan diseases in the Republic of Kazakhstan compared to the USA and the EU, which indicates the need to improve drug policy for orphan diseases. Adequate measures should be taken to introduce special state incentives for the development of orphan drugs by domestic manufacturers. Based on the results of the study, it would be advisable to ensure that the drugs for the treatment of orphan diseases included in the national list are brought to the pharmaceutical market, and to consider the possibility of expanding the approved list based on drugs included in the drug registers of the USA and Europe.

**Key words:** rare diseases, orphan drugs, definition of an orphan drug, drug policy, Republic of Kazakhstan.

Түйіндеме

## АҚШ, ЕУРОПАЛЫҚ ОДАҚ ЖӘНЕ ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ ОРФАНДЫҚ АУРУЛАРҒА ҚАТЫСТЫ ДӘРІЛІК САЯСАТТЫ САЛЫСТЫРМАЛЫ ЗЕРТТЕУ

**Динара Е. Калиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8231-7965>

**Асия К. Тургамбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>

**Закира А. Керимбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2618-3151>

**Жандулла Б. Накипов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5528-693X>

**Сания Б. Саусакова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0394-5117>

<sup>1</sup> КеАҚ «Астана медицина университеті», Қоғамдық денсаулық сақтау және менеджмент кафедрасы, Астана, Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі:** Сирек кездесетін аурулармен байланысты медициналық қажеттіліктерді және осы аурулардың және оларды емдеудің Денсаулық сақтау бюджеттеріне әсерін ескере отырып, орфандық ауруларға қатысты дәрілік саясат ерекше назар аудару керек сала болып табылады.

**Мақсаты:** Бұл зерттеудің негізгі мақсаты Америка Құрама штаттарында (АҚШ), Еуропалық Одақта (ЕО) және Қазақстан Республикасында (ҚР) орфандық ауруларға қатысты дәрілік саясатты салыстыру және оның сирек кездесетін ауруларды емдеу үшін бекітілген дәрілік препараттардың бекітілген Ұлттық тізімдеріне әсерін бағалау болды.

**Материалдар мен әдістер:** "Орфандық" мәртебесін алған және АҚШ, ЕО және ҚР фармацевтикалық нарықтарында рұқсат етілген барлық дәрілік препараттардың тізімдері реттеуші органдардың дерекқорларында қолжетімді дәрілік заттардың (ДЗ) ұлттық тізімдерін пайдалана отырып алынды. Зерттеу 2023 жылдың желтоқсанынан 2024 жылдың қаңтарына дейін жүргізілді. Іздеу және салыстырмалы талдау анатомиялық терапевтік химиялық жіктеу коды және халықаралық жалпы атауы бойынша жүргізілді. Статистикалық талдау сипаттамалық статистиканы қамтыды. Деректерді өңдеу Microsoft Excel 2022 mso бағдарламалық жасақтамасында жүргізілді (2312 нұсқасы 16.0.17126.20132 құрастыру).

**Нәтижелер:** Зерттеу көрсеткендей, АҚШ пен ЕО дәрі-дәрмек саясатын енгізді, бұл орфандық препараттардың дамуын ынталандырады, ал ҚР әлі нақты саясат жасамаған, бұл елде сирек кездесетін ауруларды емдеуге арналған мақұлданған дәрілердің аз болуына ықпал етеді. Орфандық препараттардың отандық тізіміне "орфандық" мәртебесі бар өнімдер мен дәрі-дәрмектерді бақылау басқармасы(FDA) мақұлданған препараттардың жалпы санының 14.8% және Еуропалық медициналық агенттік (EMA) бекіткен "орфандық" мәртебесі бар дәрілердің жалпы санының 11.6% кіреді.

**Қорытынды:** Бұл зерттеудің нәтижелері АҚШ пен ЕО-мен салыстырғанда ҚР-да орфандық препараттарды емдеуге арналған препараттардың қолжетімділігіндегі айтарлықтай алшақтықты көрсетеді, бұл орфандық ауруларға қатысты дәрілік саясатты жетілдіру қажеттігін көрсетеді. Отандық өндірушілердің орфандық дәрі-дәрмектерін әзірлеу



бойынша арнайы мемлекеттік ынталандыру шараларын енгізу үшін барабар шаралар қабылдау қажет. Зерттеу нәтижелері бойынша ұлттық тізімге кіретін орфандық ауруларды емдеу үшін препараттардың фармацевтикалық нарыққа шығуын қамтамасыз ету, сондай-ақ АҚШ пен Еуропаның ДЗ тізіліміне кіретін дәрілік препараттар негізінде бекітілген Тізбені кеңейту мүмкіндігін қарастыру орынды болып көрінеді.

**Түйінді сөздер:** сирек кездесетін аурулар, орфандық препараттар, орфандық препаратты айқындау, дәрілік саясат, Қазақстан Республикасы.

#### Библиографическая ссылка:

Калиева Д.Е., Тургамбаева А.К., Керимбаева З.А., Накипов Ж.Б., Саусакова С.Б. Сравнительное исследование лекарственной политики в отношении орфанных заболеваний в США, Европейском Союзе и Республике Казахстан // Наука и Здравоохранение. 2024. 1(Т.26). С. 22-30. doi 10.34689/SH.2024.26.1.003

Kaliyeva D.Y., Turgambayeva A.K., Kerimbayeva Z.A., Nakipov Zh., Saussakova S. A comparative study of drug policy regarding orphan diseases in the USA, the European Union, and the Republic of Kazakhstan // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 22-30. doi 10.34689/SH.2024.26.1.003

Калиева Д.Е., Тургамбаева А.К., Керимбаева З.А., Накипов Ж.Б., Саусакова С.Б. АҚШ, Еуропалық Одақ және Қазақстан Республикасындағы орфандық ауруларға қатысты дәрілік саясатты салыстырмалы зерттеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. 1(Т.26). Б. 22-30. doi 10.34689/SH.2024.26.1.003

#### Актуальность

Впервые термин «орфанные заболевания» («англ. orphan – сирота») был введен в 1983 году в США [18]. Согласно отчету Всемирного экономического форума, опубликованному в 2020 году, от 350 до 475 миллионов человек во всем мире страдают редкими заболеваниями [26], большинство из которых — дети (приблизительно 50%) [10]. Это имеет серьезные последствия как с точки зрения потерянных жизней, так и с точки зрения социального и экономического бремени для семей и лиц, осуществляющих уход. По оценкам, 30% детей с орфанными заболеваниями не доживают до 5 лет [10]. Уход за пациентами с орфанными заболеваниями требует много времени, эмоционального напряжения, физических и экономических затрат. Согласно метаанализу исследований, опубликованных в период с 2010 по 2017 год (в основном в странах Северной Америки или Европы), лекарственные препараты для лечения орфанных заболеваний составляют большую часть прямых затрат на здравоохранение, при этом затраты сильно различаются между лекарственными препаратами и странами [23]. Например, в Перу Министерство здравоохранения потратило 33 миллиона долларов США на лечение более 42 000 человек, с редкими болезнями в 2019 году [17]. В Европе расходы на орфанные препараты достигли примерно 10,5 миллиардов евро в 2017 году, тогда как общая стоимость лекарств в том году составила около 147 миллиардов евро, что составляет 7,2% от общих расходов на фармацевтические препараты.

Лекарственная политика в отношении орфанных заболеваний является областью особого внимания, учитывая медицинские потребности, связанные с редкими болезнями, и относительно большое влияние, которое эти заболевания и их лечение потенциально могут оказать на бюджеты здравоохранения [9;12].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2020 году в 46% странах мира внедрена лекарственная политика в отношении ЛП для лечения орфанных заболеваний [12]. США и Европа считаются лидерами в этой области с четко

установленной политикой, процедурами разработки и утверждения ЛП со статусом «орфанный» [11].

Основная цель этого исследования заключалась в сравнении лекарственной политики в отношении орфанных заболеваний в США, Европейском Союзе и Республике Казахстан и оценке ее влияния на утвержденные национальные перечни ЛП для лечения редких болезней.

**Материалы и методы:** Списки всех ЛП, получивших статус «орфанный» разрешенных на фармацевтических рынках США, ЕС и РК, были получены с использованием национальных реестров лекарственных средств (ЛС) [4;6;14;24], доступных в базах данных регулирующих органов. Исследование проводилось с декабря 2023 по январь 2024 года. Поиск и сравнительный анализ проводились по АТХ коду и МНН. Статистический анализ включал описательную статистику. Обработка данных проводилась в программном обеспечении Microsoft Excel 2022 MSO (версия 2312 Сборка 16.0.17126.20132).

**Критерии включения и исключения:** Включены лекарственные препараты, которые имеют статус «орфанный». Лекарственные средства, разрешенные по орфанным показаниям с аннулированным статусом, были исключены.

#### Результаты

Определение редких заболеваний и их распространенность на уровне населения различаются в зависимости от страны. По данным систематического обзора, существует около 296 определений от 1109 организаций, большинство из которых явно или неявно выведены из пороговых значений распространенности [22].

В США согласно действующего законодательства орфанные заболевания— это «болезни или состояния, затрагивающие менее 200 000 людей в США» [18]. Примерно 27–36 миллионов американцев страдают редкими болезнями [11].

Признание статуса «орфанный» возможно для инновационных, ранее незарегистрированных, лекарственных препаратов, а также для зарегистрированных препаратов, для которых были определены новые показания к применению.

Переупрофилирование ЛП (регистрация ЛС по новым показаниям к применению) является привлекательным для редких заболеваний, особенно для некоммерческих потребителей, таких как группы пациентов, из-за возможности быстрого доступа пациентов к новым методам лечения и экономии расходов на доклиническую и клиническую разработку ЛП [19].

В США для орфанных ЛП предоставляется ускоренная процедура регистрации, длительность которой не превышает 60 дней, следует отметить, что сокращение сроков регистрации является важным преимуществом, поскольку стандартная процедура длится 10 месяцев [19].

Доступ к орфанным ЛС, находящимся на стадии клинических испытаний, возможен до окончания процедуры регистрации ЛП для инновационных

препаратов при отсутствии альтернативных методов лечения.

Получение статуса «орфанный» препарат может позволить производителю получить ряд преференций (Таблица 1), которые включают: 50% налоговые льготы на исследования и разработку ЛП, отмену сбора на регистрацию препарата, получение исследовательского гранта на проведение клинических испытаний, а также маркетинговую эксклюзивность (патентную защиту) на срок до 7 лет после одобрения регуляторных органов [13]. Таким образом, в течение 7 лет после выхода на фармацевтический рынок ЛП со статусом «орфанный», разработчик реализует свой препарат на рынке без прямой конкуренции со стороны производителей воспроизведенных лекарственных препаратов или биоаналогов.

Таблица 1.

**Краткое изложение лекарственной политики в отношении орфанных заболеваний в США, ЕС и РК.**

(Table 1. Summary of drug policies regarding orphan diseases in the USA, EU and RK).

Регионы	США	ЕС	РК
Порог распространённости орфанных заболеваний	менее чем у 200 тыс. человек	1 на 2000 человек	50 на 100000 человек (1 на 2000 человек)
Определение орфанных заболеваний	Болезни или состояния, затрагивающие менее 200 000 людей в США.	Орфанное заболевание – это угрожающее жизни и здоровью хроническое заболевание, которое имеет настолько низкую встречаемость, что необходимо применение специальных усилий для предотвращения заболеваемости, ранней смертности и повышения качества жизни больных.	К орфанным (редким) заболеваниям относятся редкие тяжелые болезни, угрожающие жизни человека или приводящие к инвалидности, частота которых не превышает официально определенного уровня.
Общая распространённость орфанных заболеваний	25–30 миллионов человек	27–36 миллионов человек	40 000 человек
Стимулы для производителей орфанных ЛП	Налоговый кредит на исследование и разработку. Помощь в подготовке протокола клинического исследования. Исследовательские гранты. Ускоренная процедура регистрации.	Централизованная процедура регистрации. Помощь в подготовке протокола клинического исследования. Снижение регуляторных сборов. Исследовательские гранты. Ускоренная процедура регистрации.	Ускоренная процедура регистрации. Ускоренная экспертиза материалов клинических исследований.
Год реализации политики	1983	1997	2009
Эксклюзивность на фармацевтическом рынке	7	10	Нет

Когда лекарственный препарат получает статус «орфанный», Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (англ. «Food and Drug Administration (FDA)») публикует эту информацию в реестре ЛП для лечения орфанных заболеваний [24].

В США, государственный контроль над ценами отсутствует. Производители ЛП самостоятельно определяют цены, исходя из спроса на рынке, при этом обеспечивая себе необходимую прибыль. С одной стороны, сильная конкуренция между фармацевтическими компаниями на рынке позволяет

удерживать цены ниже установленного государством предела, с другой стороны производители могут ставить любую цену на инновационный ЛП, который еще находится под патентной защитой, зная, что альтернатив нет [25].

**Евросоюз**

В ЕС пороговой распространённостью редких болезней считают 1 случай на 2 тыс. населения, орфанными заболеваниями страдает примерно 25–30 миллионов европейцев [11]. Определение редких заболеваний регламентировано в праве ЕС как:

«Орфанное заболевание – это угрожающее жизни и здоровью хроническое заболевание, которое имеет настолько низкую встречаемость, что необходимо применение специальных усилий для предотвращения заболеваемости, ранней смертности и повышения качества жизни больных» [21].

В Евросоюзе подача заявки для получения статуса «орфанный» является бесплатной и возможна при отсутствии зарегистрированных препаратов для лечения по предлагаемым показаниям или при условии, что заявленный к регистрации ЛП превосходит по эффективности уже зарегистрированный препарат [21].

Разработчикам ЛП для лечения орфанных заболеваний предоставляются научные консультации от регуляторного органа при подготовке протокола исследований, предусмотрено предоставление исследовательских грантов на клиническую разработку ЛП или снижение взносов на проведение исследований под руководством ЕМА [11].

Признание лекарственного препарата орфанным предоставляет фармацевтическим компаниям статус эксклюзивного производителя сроком на 10 лет. [11].

В ЕС препараты для лечения орфанных заболеваний регистрируются по централизованной процедуре, ее продолжительность сокращается с 210 дней до 90 дней.

Поданные на регистрацию ЛП, могут получить разрешение на продажу в форме условной регистрации (сроком на 1 год), при отсутствии альтернативных методов лечения по заявленным показаниям к применению. Поскольку клинические испытания еще не завершены, заявителю следует продемонстрировать, что польза от применения лекарственного средства превышает риск. После завершения клинической разработки лекарственного средства статус регистрации ЛП перестает быть условным [21]. Все утвержденные ЛП со статусом «орфанный» публикуются в Едином реестре лекарственных средств [14].

Цены на лекарственные препараты регулируются в Европе различными способами в зависимости от страны. Однако цены на лекарства, которые полностью или частично возмещаются из государственного бюджета или обязательного медицинского страхования, а также на лекарства, отпускаемые по рецепту врача, являются предметом регулирования со стороны государства [25].

#### **Евразийский экономический союз (ЕАЭС)**

Для вывода препаратов на фармацевтический рынок регистрация ЛП возможна по национальной процедуре и в рамках ЕАЭС. В Республике Казахстан регистрация лекарственных препаратов возможна по национальной процедуре и по правилам ЕАЭС. Следовательно, целесообразно рассмотреть процедуры регистрации ЛП для лечения орфанных заболеваний в рамках ЕАЭС.

Лекарственный препарат, может иметь статус «орфанный» в одном государстве-члене ЕАЭС и не быть признан таковым в остальных. В праве ЕАЭС дано следующее определение — это лекарственный препарат, предназначенный для диагностики, этиопатогенетического или патогенетического лечения (лечения, направленного на механизм развития заболевания) редких (орфанных) заболеваний, частота

которых не превышает официально определенного уровня в государстве-члене [5].

В ЕАЭС регистрация ЛП для лечения орфанных заболеваний осуществляется по одной из перечисленных процедур:

- регистрация в исключительных случаях (требуется обоснование);

- ускоренная процедура регистрации (на основании обращения уполномоченного органа);

- условная регистрация (при выполнении определенных условий);

- регистрация с установлением дополнительных требований (устанавливаются дополнительные требования).

При регистрации ЛП для лечения орфанных заболеваний в ЕАЭС лабораторные испытания образцов ЛС не проводятся, что способствует ускорению вывода на рынок таких лекарственных препаратов [5].

В праве ЕАЭС нет норм о маркетинговой эксклюзивности, соответственно, заявленный ЛП может регистрироваться по тому же орфанному показанию к применению, что и уже зарегистрированный препарат. Все зарегистрированные препараты публикуются в Едином реестре ЛС ЕАЭС, однако статус «орфанный» не присваивается [5].

#### **Республика Казахстан**

В Республике Казахстан регистрация лекарственных препаратов возможна по национальной процедуре и по правилам ЕАЭС. В стране существует ряд документов, определяющих важность вопросов, связанных с обеспечением лекарственными средствами пациентов с редкими заболеваниями. Основным документом является Кодекс «О здоровье народа и системе здравоохранения», согласно которому к орфанным (редким) заболеваниям относятся редкие тяжелые болезни, угрожающие жизни человека или приводящие к инвалидности, частота которых не превышает официально определенного уровня [1]. В Республике Казахстан утверждены Правила формирования перечня орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения. Данный перечень утверждается уполномоченным органом и пересматривается с периодичностью 1 раз в 3 года, а также при выявлении новых случаев орфанных заболеваний [3]. Хотя Министерство здравоохранения Республики Казахстан (МЗ РК) оценивает распространенность орфанных заболеваний как 50 случаев на 100 000 населения [3], отечественные авторы утверждают, что официальной статистики по редким заболеваниям в РК нет [8].

На диспансерном учете состоит 46362 пациентов с орфанными заболеваниями. Из которых 71% (32 936) взрослые пациенты (старше 18 лет), и 29% (13426) дети [7]. По данным исследований небольшое количество пациентов с редкими болезнями, зарегистрированных в стране, является результатом как недостаточной осведомленности об орфанных заболеваниях среди медицинских работников, так и отсутствием соответствующих систем кодирования (орфакоды), которые могут облегчить классификацию и кодирование редких болезней [8].

Лечение орфанных заболеваний в Республике Казахстан осуществляется в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП) и обязательного социального медицинского страхования (ОСМС). Это значит, что пациенты с редкими болезнями, препараты, входящие в национальный перечень, получают бесплатно [1,3].

По оценкам, основными проблемами лекарственного обеспечения являются: отсутствие регистрации ЛП для лечения орфанных заболеваний в стране; отсутствие установленной предельной цены на закупку ЛП, перебои в поставках от ТОО «СК-Фармация» (единый дистрибьютор, обеспечивает лекарственными средствами организации здравоохранения и население страны в рамках ГОМП и ОСМС); недостаточная работа органов здравоохранения по обеспечению препаратами для редких заболеваний из местного бюджета [8].

Для ЛП, предназначенных для лечения орфанных заболеваний предусмотрена ускоренная экспертиза регистрационного досье ЛС, сроки экспертизы не превышают 70 дней вместо стандартных 210 дней. При регистрации лекарственных препаратов, предназначенных для лечения орфанных заболеваний, разработчик предоставляет программу исследований. В последующем на основании результатов реализации данной программы осуществляется ежегодная переоценка соотношения "польза-риск" ЛП. Лабораторные испытания ЛП, заявленных как «орфанный» не проводятся. Также для орфанных препаратов предусмотрена ускоренная экспертиза результатов клинических испытаний [2].

В законодательстве РК нет норм о маркетинговой эксклюзивности ЛП [1;2]. Все зарегистрированные препараты, публикуются в Государственном реестре лекарственных средств и медицинских изделий Республики Казахстан (Государственный реестр ЛС и МИ РК) статус «орфанный» в реестре не присваивается [6].

В РК цены на препараты для лечения орфанных заболеваний являются предметом государственного регулирования, формируется и утверждается

государственный предел цен и наценок, а также осуществляется мониторинг и анализа цен на ЛП [1].

**Анализ национального перечня ЛП для лечения орфанных заболеваний**

В национальный перечень орфанных заболеваний РК входит 152 лекарственных препарата для их лечения [4], из которых 59 наименований не зарегистрированы в Республике Казахстан [6] (Таблица 2). Допускается ввоз и применение ЛС для лечения редких заболеваний на территории РК без прохождения регистрации на основании наличия разрешительного документа от МЗ РК, однако, следует отметить, что отсутствие регистрации ЛП может быть причиной существенных проблем. Во-первых, установление предельных цен для закупа ЛП осуществляется на зарегистрированные в стране препараты, отсутствие государственного регулирования цен может привести к высоким затратам здравоохранения на обеспечение населения незарегистрированными ЛС. Во-вторых, ввиду отсутствия государственной регистрации для этих ЛП не осуществляется фармаконадзор, таким образом в случае возникновения нежелательной лекарственной реакции (НЛР) при применении этих препаратов, НЛР не регистрируются и не оцениваются экспертной организацией.

Из 93 ЛС тип производства как биотехнологический определен для 35 наименований, остальные позиции имеют химическую природу. Из них оригинальный бренд представлен на фармацевтическом рынке для 63 позиций, из которых 37.6% наименований не имеют дженерика или биоаналога. Воспроизведенные лекарственные препараты или биосимиляры представлены для 55 позиций зарегистрированных ЛС, входящих в перечень, из которых для 30 наименований не представлен оригинальный бренд [6].

Таким образом, 38 ЛС являются инновационными или их дженерики или биоаналоги по каким-то причинам не выходят на фармацевтический рынок РК, этот вопрос требует дальнейшего изучения т.к. наличие воспроизведенных препаратов и биоаналогов на фармацевтическом рынке влияет на стоимость ЛП в сторону их снижения.

Таблица 2.

**Анализ национального перечня ЛП для лечения орфанных заболеваний.**

(Table 2. Analysis of the national list of drugs for the treatment of orphan diseases).

Количество наименований	Да (n%)	Нет (n%)
Регистрация в РК	93 (61.1%)	59 (38.8%)
Из 93 зарегистрированных ЛП		
Биотехнологический тип производства	35 (37.6%)	58 (62.3%)
Наличие зарегистрированного оригинального бренда	63 (67.7%) из которых 38 ЛП (60.3%) не имеют дженерика или биоаналога	30 (32.2%)
Наличие дженерика или биоаналога	55 (59.1%) из которых для 30 ЛП (54.5%) не представлен оригинальный бренд)	38 (40.8)

**Сравнительный анализ перечней США, ЕС и РК (по МНН).**

В базе данных одобренных орфанных лекарственных препаратов США по результатам поиска

найдено 742 «уникальных значения» [24], в то время как в Реестре орфанных лекарственных средств ЕС найдено 395 «уникальных значений» [14] (Таблица 3).

Таблица 3.

**Сравнительный анализ перечней орфанных препаратов США, ЕС и РК.**

(Table 3. Comparative analysis of the lists of orphan drugs in the USA, EU and Kazakhstan).

Регионы	США	ЕС
Количество утвержденных наименований (на основании «Уникальных значений»)	742	395
Количество позиций (на основании национального перечня), входящих в реестры	110	46
Процент от общего числа ЛП, входящих в реестры ЛС	(14.8%)	(11.6%)

Следует отметить, что количество “уникальных значений” может не совпадать с количеством одобренных ЛП.

В отечественный перечень орфанных препаратов входит:

- 14.8 % (110 из 742 позиций) от общего числа ЛП, одобренных FDA (США) со статусом «орфанный»;
- 11.6% (46 из 395 позиций) от общего числа ЛП, утвержденных в ЕС со статусом «орфанный».

#### **Обсуждение результатов**

В этом исследовании было проведено международное сравнение лекарственной политики в отношении ЛП для лечения орфанных заболеваний и утвержденных перечней США, ЕС и РК, уделяя особое внимание влиянию этой политики на разработку и доступность этих препаратов (Таблица 1). Исследование показало, что и США, и ЕС реализуют политику, основанную на определении орфанных заболеваний, которая основана либо на пороговых значениях распространенности редких заболеваний, либо на финансовой жизнеспособности ЛП. Политика в этих регионах направлена на то, чтобы стимулировать фармацевтические компании разрабатывать новые ЛП для лечения орфанных заболеваний, предлагая финансовые и нефинансовые стимулы. Результаты этого исследования согласуются с предыдущими наблюдениями о том, что в США больше всего одобренных ЛП для лечения редких болезней по сравнению с другими странами [15]

Исследование показало, что США и ЕС ввели лекарственную политику, поощряющую разработку орфанных ЛП, тогда как РК еще не разработала четкую политику, что является фактором, способствующим меньшему количеству утвержденных ЛП для лечения редких болезней в стране.

Одним из существенных различий, наблюдаемых между регионами, является определение редких заболеваний. В США заболевание считается орфанным, если оно затрагивает менее 200 000 человек, тогда как в ЕС заболевание классифицируется как редкое, если распространенность его составляет 1 человек из 2000, пороговые значения распространенности орфанных заболеваний в РК является аналогичной с ЕС, однако эти данные не подтверждены официальной статистикой. Заболеваемость орфанными заболеваниями может быть ниже в РК, чем в США и ЕС, что может частично объяснить меньшее количество утвержденных ЛП для лечения орфанных заболеваний в стране. Однако установление прямой корреляции между распространенностью орфанных заболеваний и наличием ЛП является сложной проблемой, требующей дальнейшего изучения. Поиск ЛП с орфанными показаниями к применению в Государственном реестре ЛС и МИ РК не предоставляется возможным, это поднимает вопрос о необходимости рассмотреть возможность создание реестра зарегистрированных ЛП, для лечения орфанных заболеваний.

В исследовании также рассмотрена эксклюзивность рынка для утвержденных к применению ЛП, для лечения орфанных заболеваний. В законодательстве РК не предусмотрена маркетинговая эксклюзивность. Маркетинговая эксклюзивность - один из ключевых стимулов для разработчиков ЛП. Это предполагает

необходимость более тщательного рассмотрения факторов, которые способствуют внедрению в стране эксклюзивности орфанных ЛП на фармацевтическом рынке и их влияния на доступ пациентов к этим препаратам. Однако следует поддерживать баланс между этими мерами и необходимостью доступа к жизненно важным препаратам. По оценкам нескольким дорогостоящим ЛП был предоставлен период эксклюзивности продолжительностью более 10 лет, что привело к задержке доступа к дженерикам и биосимилярам для пациентов с орфанными заболеваниями. Эта задержка может привести к увеличению затрат на препараты и ограничить доступ пациентов к жизненно важным методам лечения [20].

Еще одной проблемой является ценообразование на ЛП для лечения орфанных заболеваний. Препараты со статусом «орфанный» часто являются дорогостоящими из-за высоких затрат на исследования и разработку, а также небольшого числа пациентов. Это создает проблемы доступа как для пациентов, так и для систем здравоохранения. Лекарственная политика в отношении орфанных заболеваний сильно различаются в зависимости от страны, что может создать проблемы для фармацевтических компаний, стремящихся разрабатывать и продавать лекарства по всему миру. Возможным решением является стремление к большей международной гармонизации в вопросах регулирования цен ЛП, чтобы облегчить доступ к ЛП для лечения орфанных заболеваний [11].

Большой процент ЛП, входящих в национальный перечень, не имеют государственной регистрации, также анализ показал, что значительное количество ЛП для лечения орфанных заболеваний, разрешенных к применению США и Европе, не утверждены в Республике Казахстан. Различия в количестве зарегистрированных лекарств для лечения орфанных заболеваний можно объяснить несколькими факторами, в том числе различиями в определении редких заболеваний, конкретной лекарственной политикой и стимулами для разработки новых лекарств в каждой стране, а также различиями в процессе утверждения ЛП регулирующими органами.

#### **Выводы**

Результаты этого исследования подчеркивают значительный разрыв в доступности ЛП для лечения орфанных препаратов в РК по сравнению с США и ЕС, что указывает на необходимость совершенствования лекарственной политики в отношении орфанных заболеваний. Необходимо принять адекватные меры для внедрения специальных государственных стимулирующих мер по разработке орфанных ЛП отечественными производителями. Предлагаемое решение заключается в том, что стимулы должны предлагаться только компаниям, которые проводят исследования по разработке лекарств для заболеваний, которым не уделяется должного внимания, или для которых нет доступных методов лечения. По результатам исследования представляется целесообразным обеспечить вывод на фармацевтический рынок ЛП для лечения орфанных заболеваний входящих в национальный список, а также рассмотреть возможность расширения утвержденного перечня на основании ЛП, входящих в перечни США и Европы.

**Ограничения:** у этого исследования есть несколько ограничений. Во-первых, результаты применимы только к орфанным заболеваниям. Мы ограничили наше исследование анализом ассортиментной доступности ЛП для лечения редких болезней, целесообразно провести более глубокий анализ в разрезе доступности этих препаратов в отношении их утверждения по орфанным показаниям к применению. Во-вторых, регистрация ЛП процесс динамичный, количество утвержденных и одобренных ЛП, входящих в реестры ЛС на момент публикации может измениться. И наконец, количество «уникальных значений» может не соответствовать количеству утвержденных и одобренных ЛП. Тем не менее, мы попытались полностью описать нашу методологию, чтобы повысить точную воспроизводимость.

**Вклад авторов:** Все авторы в равной мере принимали участие в проведении исследования и написании статьи.

**Конфликт интересов** не заявлено.

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

При проведении данной работы финансирования сторонними организациями / медицинскими представительствами не заявлено.

#### Литература:

1. О здоровье народа и системе здравоохранения. Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/K2000000360> (дата обращения: 18.01.2024).
2. Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 января 2021 года № ҚР ДСМ-10. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022144> (дата обращения 10.10.2024).
3. Об утверждении правил формирования перечня орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 16 октября 2020 года № ҚР ДСМ-135/2020. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021454> (дата обращения: 18.01.2024).
4. Перечень орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения (орфанных). Приложение 1 Приказа и.о. Министра здравоохранения РК от 31.12.2021 № ҚР ДСМ-142. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021479> (дата обращения: 18.01.2024).
5. Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78. URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600333>. (дата обращения: 18.01.2024).
6. Государственный реестр ЛС и МИ. URL: [http://register.ndda.kz/category/search\\_prep](http://register.ndda.kz/category/search_prep) (дата обращения: 18.01.2024)
7. Совещание по проблемным вопросам лекарственного обеспечения детей с орфанными заболеваниями и эпилепсией в МЗ РК от 08 июня 2021

года. URL: <https://bala-ombudsman.kz/i-snova-ob-orfannyh-zabolevaniyah/> (дата обращения 24.01.2024).

8. Walkowiak D., Bokayeva K., Miraleyeva A., Domaradzki J. The Awareness of Rare Diseases Among Medical Students and Practicing Physicians in the Republic of Kazakhstan. An Exploratory Study // *Front Public Health*. 2022 Apr 8. 10:872648. doi: 10.3389/fpubh.2022.872648. PMID: 35462837. PMCID: PMC9031913.

9. Adachi T., El-Hattab A.W., Jain R., Nogales Crespo K.A., Quirland Lazo C.I., Scarpa M., Summar M., Wattanasirichaigoon D. Enhancing Equitable Access to Rare Disease Diagnosis and Treatment around the World: A Review of Evidence, Policies, and Challenges // *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Mar 8. 20(6):4732. doi: 10.3390/ijerph20064732. PMID: 36981643. PMCID: PMC10049067.

10. American Association for the Advancement of Science 7000 Challenges: The Basis and Burden of Rare Diseases 2021. Available at: <https://www.science.org/content/webinar/7000-challenges-basis-and-burden-rare-diseases> (accessed 20.12.2023).

11. Balkhi B., Almuaitheer A., Alqahtani S. Cross-national comparative study of orphan drug policies in Saudi Arabia, the United States, and the European Union // *Saudi Pharm J*. 2023 Sep. 31(9):101738. doi: 10.1016/j.jsps.2023.101738. Epub 2023 Aug 9. PMID: 37638213. PMCID: PMC10458326.

12. Chan A.Y.L., Chan V.K., Olsson S., Fan M., Jit M., Gong M., Zhang S. et al. Access and Unmet Needs of Orphan Drugs in 194 Countries and 6 Areas: A Global Policy Review with Content Analysis. *Value Health*. 2020 Dec. 23(12):1580-1591. doi: 10.1016/j.jval.2020.06.020. Epub 2020 Oct 31. PMID: 33248513.

13. Daniel M.G., Pawlik T.M., Fader A.N., et al. The Orphan Drug Act: restoring the mission to rare diseases // *Am. J. Clin. Oncol*. 2016. 39:210–213.

14. European Commission EU, 2024. *Public Health - Union Register of medicinal products*. Community Register of orphan medicinal products. Available at: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg\\_od\\_act.htm?sort=a](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=a). (accessed 23.01.2024).

15. Giannuzzi V., Conte R., Landi A., et al. Orphan medicinal products in Europe and United States to cover needs of patients with rare diseases: an increased common effort is to be foreseen. *Orphanet J. Rare Dis*. 2017; 12:1–11

16. Herder M. What is the purpose of the orphan drug act? *PLoS Med*. 2017. 14: e1002191.

17. Ministerio de Salud Minsa financió a más de 42 mil Personas Con Enfermedades Raras, Huérfanas y de Alto Costo; 2019 Available at: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/49122-minsa-financio-a-mas-de-42-mil-personas-con-enfermedades-raras-huerfanas-y-de-alto-costo> (accessed 25.12.2023).

18. Orphan Drug Act of 1983. Pub L. No. 97–414, 96 Stat. 2049. (accessed 20.12.2023). Available at: <https://www.fda.gov/media/99546/download>

19. Orphan drugs in the United States of America. (accessed 15.01.2024). Available at: <https://rarediseases.org/wp-content/uploads/2021/03/orphan-drugs-in-the-united-states-NRD-2020.pdf>

20. Padula W.V., Parasrampur S., Socal M.P. et al. Market exclusivity for drugs with multiple orphan approvals (1983–2017) and associated budget impact in the US // *Pharmaco Economics*. 2020. 38, 1115–1121

21. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32000R0141> (accessed 20.01.2024).

22. Richter T., Nestler-Parr S., Babela R., Khan Z.M., Tesoro T., Molsen E., Hughes D.A. Rare Disease Terminology and Definitions - A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group // *Value Health*. 2015. 18:906–914. doi: 10.1016/j.jval.2015.05.008.

23. Sequeira A.R., Mentzakis E., Archangelidi O., Paolucci F. The economic and health impact of rare diseases: A meta-analysis. *Health Policy Technol*. 2021. 10:32–44. doi: 10.1016/j.hlpt.2021.02.002.

24. U.S. Food and Drug Administration USFDA, 2024. Search orphan drug designations and approvals. accessed 23.01.2024. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlist.cfm>

25. Vokinger K.N., Naci H. Negotiating Drug Prices in the US - Lessons from Europe // *JAMA Health Forum*. 2022. 3(12):e224801. doi:10.1001/jamahealthforum.2022.4801

26. World Economic Forum Global Data Access for Solving Rare Disease - A Health Economics Value Framework. 2020. Available at: [https://www3.weforum.org/docs/WEF\\_Global\\_Data\\_Access\\_for\\_Solving\\_Rare\\_Disease\\_Report\\_2020.pdf](https://www3.weforum.org/docs/WEF_Global_Data_Access_for_Solving_Rare_Disease_Report_2020.pdf) (accessed 20.12.2023).

#### References: [1-7]

1. O zdorov'e naroda i sisteme zdavoohraneniya [On the health of the people and the health care system]. Kodeks Respubliki Kazakhstan ot 7.07. 2020 g. № 360-VI ZRK [Code of the Republic of Kazakhstan dated July 7, 2020. №360-VI ZRK]. Available at: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/K2000000360> (accessed: 18.01.2024).

2. Ob utverzhdenii pravil provedeniya ekspertizy lekarstvennykh sredstv i meditsinskikh izdelii [On Approval of the Rules for Expert Review of Medicines and Medical Devices]. Prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki

Kazakhstan ot 27 yanvarya 2021 goda № QR DSM-10 [Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated January 27, 2021 № KR DSM-10] Available at: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022144> (accessed 10.10.2024).

3. Ob utverzhdenii pravil formirovaniya perechnya orfannykh zabolevanii i lekarstvennykh sredstv dlya ikh lecheniya [On Approval of the Rules for Forming a List of Orphan Diseases and Medicines for Their Treatment]. Prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazakhstan ot 16 oktyabrya 2020 goda № QR DSM-135/2020 [Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated October 16, 2020, № QR DSM-135/2020]. Available at <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021454> (accessed: 18.01.2024).

4. Perechen' orfannykh zabolevanii i lekarstvennykh sredstv dlya ikh lecheniya (orfannyh) [List of orphan diseases and medicines for their treatment (orphan diseases)]. Prilozhenie 1 Prikaza i.o. Ministra zdavoohraneniya RK ot 31.12.2021 № QR DSM-142 [Annex 1 of the Order of the Acting Minister of Health of the Republic of Kazakhstan from 31.12.2021 № KP DSM-142.]. Available at: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021479> (accessed: 18.01.2024).

5. Pravila registratsii i ekspertizy lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya [Rules for registration and expert examination of medicinal products for medical use]. Reshenie Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 3 noyabrya. 2016 g. № 78 [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of November 3, 2016 № 78]. (accessed: 18.01.2024). Available at: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600333>.

6. Gosudarstvennyi reestr LS i MI [State Register of Medicinal Products and Medical devices]. Available at: [http://register.ndda.kz/category/search\\_prep](http://register.ndda.kz/category/search_prep) (accessed: 18.01.2024)

7. Soveshhanie po problemnym voprosam lekarstvennogo obespecheniya detei s orfannymi zabolevaniyami i epilepsiei v MZ PK ot 08 iyunya 2021 goda [Meeting on problematic issues of drug provision for children with orphan diseases and epilepsy in the MH RK from June 08, 2021]. (accessed 24.01.2024). <https://bala-ombudsman.kz/i-snova-ob-orfannyh-zabolevaniyah/>

#### Сведения об авторах:

**Калиева Динара Елубаевна** - магистр медицинских наук, PhD докторант кафедры общественного здоровья и менеджмента, НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана, Республика Казахстан. тел 87072200242: [dykaliyeva@gmail.com](mailto:dykaliyeva@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-8231-7965>

**Тургамбаева Асия Каирбаевна** - к.м.н, ассоциированный профессор, руководитель кафедры общественного здоровья и менеджмента, НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана, Республика Казахстан. тел 87018876273: [tak1973@mail.ru](mailto:tak1973@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>

**Керимбаева Закира Амировна** - д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и менеджмента, НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана, Республика Казахстан. тел 87029799976: [zakira.k@mail.ru](mailto:zakira.k@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2618-3151>

**Накипов Жандулла Балгабаевич** - PhD, доцент кафедры общественного здоровья и менеджмента, НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана, Республика Казахстан. тел 87017572426: [nakipov.zh@amu.kz](mailto:nakipov.zh@amu.kz) <https://orcid.org/0000-0001-5528-693X>

**Саусакова Саняя Багланбаевна** - PhD, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и менеджмента, НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана, Республика Казахстан. тел 87051284462: [saussakova.s@gmail.com](mailto:saussakova.s@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-0394-5117>

Получена: 15 Ноября 2023 / Принята: 05 Февраля 2024 / Опубликовано online: 28 Февраля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.004

УДК 616.8–009.1

## АНАЛИЗ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА В ЮЖНОМ РЕГИОНЕ КАЗАХСТАНА

**Салтанат О. Абдраимова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0162-2330>

**Гульнур М. Арыкбаева<sup>1</sup>**,

**Назира А. Жаркинбекова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5069-1562>

<sup>1</sup> Южно-Казахстанская Медицинская академия, Кафедра неврологии, психиатрии, реабилитологии и нейрохирургии, г. Шымкент, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Болезнь Паркинсона (БП) — это нейродегенеративное прогрессирующее заболевание головного мозга, приводящее к снижению качества жизни и далее к инвалидизации пациента. Учитывая неуклонный рост числа больных с БП, проблема становится актуальной проблемой во всем мире. По данным Республиканских центров электронного здравоохранения МЗ РК по г. Шымкент и Туркестанской области отмечается ежегодный рост распространенности БП на 15–20 %.

**Цель исследования.** Изучить клиничко-демографические показатели пациентов с БП в Южном регионе Казахстана.

**Материалы и методы.** Проводилось поперечное одномоментное когортное исследование пациентов Южного региона Казахстана. Для оценки моторных и немоторных нарушений использовалась Унифицированная шкала оценки БП (MDS-UPDRS), пересмотренная Обществом двигательных расстройств [19], для оценки клинической стадии использовалась шкала по Хен-Яру.

При статистической обработке данных рассчитывались среднее значение, стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) или медиана. Проверка закона распределения при необходимости анализа количественных переменных проводилась при помощи теста Колмогорова-Смирнова, также применялся двухсторонний ранговый корреляционный анализ Спирмена. Статистически достоверными признавались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В исследовании приняло участие 450 пациентов: 36% ( $n=162$ ) городских жителей и 64% сельских жителей ( $n=288$ ). Отмечалось преобладание женщин, как среди городских, так и среди сельских жителей (57,4% и 55,2%) и пациентов возрастной категории 60–69 лет (38,9% и 34,3% соответственно). Дебют заболевания во всей исследуемой категории составил 50–59 и 60–69 лет. При корреляционном анализе исследуемых были выявлены положительные достоверно значимые взаимосвязи между стадиями по Хен-Яру и четырьмя разделами шкалы UPDRS ( $p < 0,001$ ). С увеличением баллов шкалы UPDRS тяжесть заболевания усиливается, что подтверждает БП.

**Заключение.** Клиничко-демографический анализ БП в Южном регионе Казахстана был проведен впервые. По данным исследования, показатели анализируемой нами выборки, такие как средний возраст, средняя длительность заболевания, дебют заболевания, совпадают с данными большинства отечественных и зарубежных авторов. Проспективные исследования, выполненные в конкретном регионе с созданием единого регистра пациентов с БП, является крайне важным как с научной, так и практической точки зрения.

**Ключевые слова:** Болезнь Паркинсона, клиничко-демографический анализ, MDS UPDRS.

### Abstract

## ANALYSIS OF CLINICAL AND DEMOGRAPHIC INDICATORS OF PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE IN THE SOUTHERN REGION OF KAZAKHSTAN

**Saltanat O. Abdaimova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0162-2330>

**Gulnur M. Arykbayeva<sup>1</sup>**,

**Nazira A. Zharkinbekova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5069-1562>

<sup>1</sup> South Kazakhstan Medical Academy, Department of Neurology, Psychiatry, Rehabilitation and Neurosurgery, Shymkent, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative progressive disease of the brain, leading to a decrease in the quality of life and further to disability of the patient. Given the steady increase in the number of patients with PD, the problem is becoming a pressing issue worldwide. According to the data of the Republican Centers of E-health of the Ministry of Health of the Kazakhstan for Shymkent city and Turkestan region there is an annual increase in the prevalence of PD by 15-20%.



**Aim.** To study clinical and demographic parameters of patients with PD in the Southern region of Kazakhstan.

**Materials and Methods.** A cross-sectional one-stage cohort study of patients from the Southern region of Kazakhstan was conducted. The Unified PD Rating Scale (MDS-UPDRS) revised by the Movement Disorders Society [19] was used to assess motor and non-motor disorders, and the Hoehn-Yahr scale was used to assess the clinical stage.

In statistical data processing, the mean, standard deviation ( $M \pm SD$ ), or median were calculated. The law of distribution was checked using the Kolmogorov-Smirnov test when quantitative variables were analyzed, and the two-way Spearman rank correlation analysis was also used. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** 450 patients participated in the study: 36% ( $n=162$ ) of urban residents and 64% of rural residents ( $n=288$ ). There was a predominance of women among both urban and rural residents (57.4% and 55.2%) and patients in the age category 60-69 years (38.9% and 34.3%, respectively). The debut of the disease in the whole studied category was 50-59 and 60-69 years old. The correlation analysis of the studied revealed positive significant correlations between Hoehn-Yahr stages and four sections of the UPDRS scale ( $p < 0.001$ ). The severity of the disease increased with increasing UPDRS scale scores, confirming PD.

**Conclusion.** Clinical and demographic analysis of PD in the Southern region of Kazakhstan was carried out for the first time. According to the data of the study, the indicators of the sample analyzed by us, such as average age, average duration of the disease, disease debut, coincide with the data of most domestic and foreign authors. Prospective studies performed in a particular region with the creation of a unified register of patients with PD is extremely important from both scientific and practical points of view.

**Keywords.** Parkinson's disease, clinical and demographic analysis, MDS UPDRS.

Түйіндеме

## ҚАЗАҚСТАННЫҢ ОҢТҮСТІК ӨҢІРІНДЕ ПАРКИНСОН АУРУЫМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ-ДЕМОГРАФИЯЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРІН ТАЛДАУ

Салтанат О. Абдраимова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0162-2330>

Гульнур М. Арыкбаева<sup>1</sup>,

Назира А. Жаркинбекова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5069-1562>

<sup>1</sup>Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Неврология, психиатрия, реабилитология және нейрохирургия кафедрасы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Паркинсон ауруы (ПА) - бұл мидың нейродегенеративті прогрессивті ауруы, бұл өмір сапасының төмендеуіне және пациенттің мүгедектігіне әкеледі. ПА-мен ауыратын науқастар санының тұрақты өсуін ескере отырып, мәселе бүкіл әлемде өзекті мәселеге айналууда. ҚР ДСМ Шымкент қаласы мен Түркістан облысы бойынша Республикалық электрондық денсаулық сақтау орталықтарының деректері бойынша ПА таралуының жыл сайын 15-20% - ға өсуі байқалады.

**Мақсаты.** Қазақстанның Оңтүстік өңірінде ПА бар пациенттердің клиникалық-демографиялық көрсеткіштерін зерделеу.

**Материалдар мен әдістер.** Қазақстанның оңтүстік өңіріндегі пациенттерге көлденең бір мезгілде когорттық зерттеу жүргізілді. Моторлық және моторлық емес бұзылуларды бағалау үшін Қозғалыс бұзылыстары Қоғамы қайта қараған бірыңғай ПА бағалау шкаласы (MDS-UPDRS) қолданылды [19], клиникалық кезеңді бағалау үшін Хен-Яр шкаласы қолданылды.

Деректерді статистикалық өңдеу кезінде орташа мән, стандартты ауытқу ( $M \pm SD$ ) немесе медиана есептелді. Бөлу заңын тексеру қажет болған жағдайда Сандық айнымалыларды талдау Колмогоров-Смирновтың сынағы арқылы жүргізілді, Спирменнің екі жақты дәрежелі корреляциялық талдауы да қолданылды. айырмашылықтар  $p < 0,05$  кезінде маңызды деп танылды.

**Нәтижелер.** Зерттеуге 450 пациент қатысты: қала тұрғындары 36% ( $N=162$ ) және ауыл тұрғындары 64% ( $n=288$ ). Қалалық және ауылдық тұрғындар (57,4% және 55,2%) және 60-69 жас аралығындағы пациенттер (тіісінше 38,9% және 34,3%) арасында әйелдердің басым болуы байқалды. Аурудың бүкіл зерттелетін санаттағы дебюті 50-59 және 60-69 жасты құрады. Зерттеушілерді корреляциялық талдау кезінде Хен-Яр бойынша кезеңдер мен UPDRS шкаласының төрт бөлімі ( $p < 0.001$ ) арасындағы оң сенімді маңызды қатынастар анықталды. UPDRS шкаласының жоғарылауымен аурудың ауырлығы артады, бұл ПА-ды растайды.

**Қорытынды.** Қазақстанның оңтүстік өңірінде ПА-дың клиникалық-демографиялық талдау алғаш рет жүргізілді. Зерттеуге сәйкес, біз талдайтын үлгінің орташа жасы, аурудың орташа ұзақтығы, аурудың дебюті сияқты көрсеткіштері көптеген отандық және шетелдік авторлардың мәліметтерімен сәйкес келеді. ПА пациенттерінің бірыңғай тізілімін құра отырып, белгілі бір аймақта жүргізілген перспективтік зерттеулер ғылыми және практикалық тұрғыдан өте маңызды.

**Түінді сөздер.** Паркинсон ауруы, клиникалық-демографиялық талдау, MDS UPDRS.

**Библиографическая ссылка:**

Абдраимова С.О., Арыкбаева Г.М., Жаркинбекова Н.А. Анализ клинико-демографических показателей пациентов с болезнью Паркинсона в южном регионе Казахстана // Наука и Здравоохранение. 2024. 1 (Т.26). С. 31–37. doi 10.34689/SH.2024.26.1.004

Abdraimova S.O., Arykbayeva G.M., Zharkinbekova N.A. Analysis of clinical and demographic indicators of patients with Parkinson's disease in the southern region of Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 31-37. doi 10.34689/SH.2024.26.1.004

Абдраимова С.О., Арыкбаева Г.М., Жаркинбекова Н.А. Қазақстанның оңтүстік өңірінде Паркинсон ауруымен ауыратын науқастардың клиникалық-демографиялық көрсеткіштерін талдау // Ғылым және Денсаулық. 2024. 1 (Т.26). Б. 31-37. doi 10.34689/SH.2024.26.1.004

**Введение**

Болезнь Паркинсона — это хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание головного мозга, приводящее к снижению качества жизни и далее к инвалидизации пациента [9]. Наряду с основными двигательными симптомами, такими как: тремор покоя, брадикинезия, ригидность мышц, поструральная неустойчивость, заболевание сопровождается немоторными симптомами — пониженный фон настроения, снижение памяти, хронические запоры, гипосмия, яркие сновидения, разговоры и крики во сне [23]. Заболевание возникает вследствие нарушения выработки дофамина черной субстанцией и далее по мере прогрессирования заболевания идет накопление нейротоксичных агрегатов альфа-синуклеина в головном мозге [8,10]. По данным эпидемиологических исследований, заболевание распространено у лиц старшего возраста: у 1% населения начиная с 60 лет, около 3% населения в возрасте с 65 лет и до 5% людей старше 85 лет страдают БП [25,12]. Однако, в 3-5% случаях заболевание начинается до 40 лет [20]. Если говорить о гендерных различиях, на Западе распространенность и заболеваемость мужчин по отношению к женщинам составляет 1,3–2:1, а у жителей Азии этот показатель составил 1:1 [18,22]. Этиология заболевания остается не до конца выясненной, лишь у 10–15% пациентов выявляются генетические факторы [7]. Продолжительные клинические исследования, проведенные с 2006 года, не исключают влияния факторов внешней среды и образ жизни на развитие заболевания [6]. Многолетние эпидемиологические наблюдения ученых показали, что сельские жители могут быть в группе риска по развитию БП, так как более подвержены влиянию пестицидов, фунгицидов, параквата и других патогенных веществ, которые часто используются в сельскохозяйственной отрасли [24,17,11]. На сегодняшний день не существует препарата или метода, который излечивает заболевание [13]. В 1960-х годах был открыт препарат леводопа, который до сих пор является препаратом выбора для симптоматического лечения [15]. Однако, с длительностью заболевания, снижается эффективность препарата и появляются непроизвольные движения в виде гиперкинезов [5]. Для оценки стадии и тяжести БП широко и повсеместно используется шкала UPDRS (Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона), разработанная в 1980 году, и далее модернизированная специалистами Общества Двигательных расстройств (MDS), которая была представлена в 2008 году. [19].

В последние десятилетия во всем мире идет неуклонный рост числа больных с БП [24]. Рост заболеваемости в мире связывают с увеличением продолжительности жизни, но могут играть и внешние факторы. Имеются сложности с диагностикой этого заболевания, особенно на ранних стадиях, так как диагноз БП ставится в первую очередь на основании клинических проявлений и течения заболевания. По данным Республиканских центров электронного здравоохранения МЗ РК по г. Шымкент и Туркестанской области отмечается ежегодный рост распространенности БП на 15–20 % [2].

В связи с этим, был проведен клинико – демографический анализ болезни Паркинсона в Южном регионе Казахстана, на примере г. Шымкента и Туркестанской области, учитывая возраст дебюта, длительность заболевания, гендерные различия, моторные и немоторные проявления с определением их влияния на степень тяжести заболевания.

**Цель исследования:** изучить клинико-демографические показатели пациентов с болезнью Паркинсона в Южном регионе Казахстана.

**Материалы и методы исследования.** Проводилось поперечное одномоментное когортное исследование с ноября 2021 года по июнь 2022 года в кабинете двигательных расстройств и в отделении неврологии Областной клинической больницы. **Критериями включения** были пациенты с подтвержденным диагнозом БП согласно новым диагностическим критериям от 2015 года [21] вне зависимости от стадии заболевания. В качестве стандартных инструментов для оценки двигательных нарушений использовалась Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона, состоящая из четырех частей (MDS-UPDRS), пересмотренная Обществом двигательных расстройств [19], а для оценки клинической стадии использовалась шкала по Хен-Яру [14]. **Критериями исключения** были пациенты с вторичным (атипичным) паркинсонизмом, эссенциальным или дистоническим тремором. Исследование было одобрено Локальной этической комиссией Южно-Казахстанской Медицинской Академии от 16.03.2021 г. Все участники исследования (или их ухаживающие лица) подписали информированное согласие, соответствующее Хельсинкской декларации. Собранные клинико-демографические данные включали возраст пациента, возраст начала заболевания, пол, образование, этническую принадлежность, место проживания, продолжительность заболевания. Кроме того,

проводился анализ получаемой терапии и наличие левадопа-индуцированных осложнений БП.

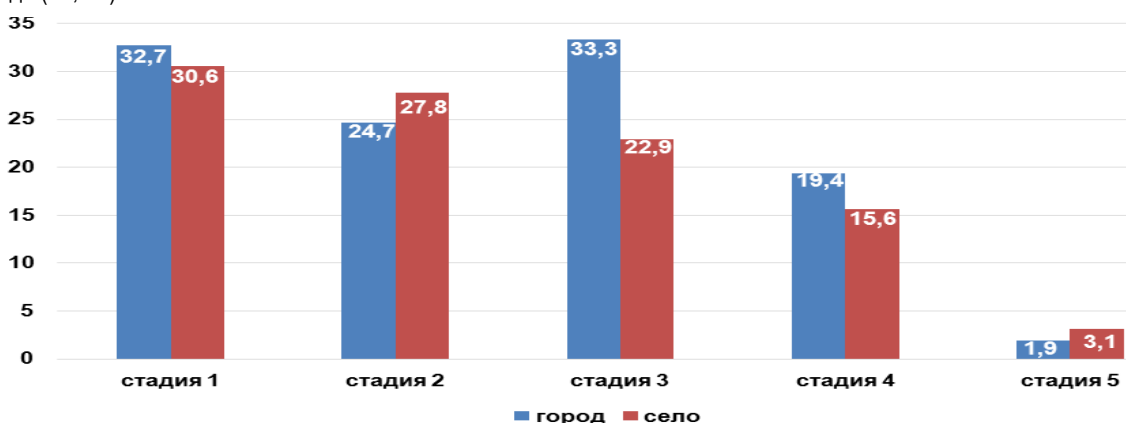
При статистической обработке полученных данных рассчитывались среднее значение и его стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) или медиана. Проверка закона распределения при необходимости анализа количественных переменных проводилась при помощи теста Колмогорова-Смирнова. В связи с тем, что выборки имели ненормальное распределение, применялся двухсторонний ранговый корреляционный анализ Спирмена. Также оценивали значимость различий между группами ( $p$ ). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий и влияний принимали равным 0,05. Таким образом, различия признавались существенными при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В исследовании приняло участие 450 пациентов с БП. Среди которых, процентное распределение по месту жительства показало 36% ( $n=162$ ) городских жителей и 64% сельских жителей ( $n=288$ ).

Анализируя половозрастную характеристику городских и сельских пациентов с БП следует отметить преобладание женщин (57,4 и 55,2%) и пациентов возрастной категории 60–69 лет (38,9 и 34,3% соответственно) как указано в таблицах 1,2.

Анализ дебюта заболевания показал, что начало заболевания в городе и селе относительно равно и приходится на возрастные категории 50–59 и 60–69 лет. Кроме того, отмечается незначительное превышение количества больных с дебютом заболевания в более молодом возрасте от 40 до 49 лет в селе (12,8%), чем в городе (11,1%).



**Рисунок 1. Распределение городских и сельских жителей по стадиям заболевания по Хен-Яру.**

(Figure 1. Distribution of urban and rural residents by stage of disease according to Hoehn-Yahr).

При корреляционном анализе исследуемых были выявлены положительные достоверно значимые взаимосвязи между стадиями по Хен-Яру и четырьмя разделами шкалы UPDRS ( $p < 0,001$ ). И наибольшую значимость представлял анализ корреляционных

**Таблица 1.**

### Распределение пациентов по половому признаку.

(Table 1. Gender distribution of patients).

Пол	Городские жители ( $n=162$ )	Сельские жители ( $n=288$ )
Женщины	$n=93$ (57,4%)	$n=159$ (55,2%)
Мужчины	$n=69$ (42,6%)	$n=129$ (44,8%)

**Таблица 2.**

### Распределение пациентов по возрасту.

(Table 2. Distribution of patients by age).

Возрастные категории, лет	Городские жители ( $n=162$ )	Сельские жители ( $n=288$ )
30-39	8 (4,9%)	13 (4,5%)
40-49	17 (10,5%)	37 (12,8%)
50-59	58 (35,8%)	97 (33,7%)
60-69	63 (38,9%)	99 (34,3%)
70-79	16 (9,9%)	41 (14,2%)
>80	0	1 (0,3%)

Сравнение дебюта заболевания в зависимости от пола выявило, что в городе и в селе у женщин начало заболевания приходится на возраст 60–69 лет (18,5 и 14,6% соответственно). У мужчин, в обеих группах дебют заболевания приходится несколько раньше, в возрасте от 50 до 59 лет (22,8% и 19,4% соответственно).

Анализ этнической принадлежности среди исследуемых показал превалирование казахов: 75,9% в городе Шымкент и 78,1% в Туркестанской области.

Клиническая характеристика городских и сельских жителей по стадиям заболевания по Хен-Яру показала, что у городских жителей идет преобладание I и III стадий, а у сельских жителей - I и II стадии (рисунок 1).

связей между разделом III шкалы UPDRS со стадиями по Хен-Яру. С увеличением баллов шкалы UPDRS тяжесть заболевания усиливается, что подтверждает болезнь Паркинсона, таблицы 3,4.

**Таблица 3.**

### Корреляционная связь между шкалой UPDRS и стадиями по Хен Яру.

(Table 3. Correlation between UPDRS scale and Hoehn-Yahr stages).

		UPDRS Part I	UPDRS Part II	UPDRS Part III	UPDRS Part IV
Стадии по Хен-Яру	Spearman $\rho$ (rho)	0.706***	0.814***	0.875***	0.801***
	p-value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Примечание: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$

Таблица 4.

**Стадии по Хен-Яру со средним значением UPDRS part III.**

(Table 4. Hoehn-Yahr stages with mean UPDRS part III value).

Стадии по Хен-Яру	Количество пациентов	Среднее значение UPDRS part III	SD	SE
I	144	14.4	4.56	0.384
II	110	24.9	7.86	0.718
III	129	37.5	10.09	0.921
IV	55	60.6	13.32	1.764
V	12	83.6	9.45	2.729

**Обсуждение**

Наше исследование, показало, что в Южном регионе Казахстана преобладающий процент пациентов были сельскими жителями (64%). Известно, что влияние факторов окружающей среды могут спровоцировать БП. Жители сельской местности чаще занимаются земледелием, где повсеместно применяют пестициды и другие химические вещества, которые по сути являются ядовитыми веществами, используемые для уничтожения вредителей в сельском хозяйстве. В ряде эпидемиологических исследований, проведенных на Востоке и Западе с целью выявления причин в возникновении заболевания, в профиле факторы риска - положительная связь была выявлена между БП и воздействием гербицидов и инсектицидов [4]. То есть долгосрочное влияние пестицидов на организм, используемых в агрокультуре, может привести к гибели клеток головного мозга. Преобладание количества женщин в исследуемой группе, возможно связано с тем, что в Казахстане продолжительность жизни женщины дольше, чем у мужчин. Однако, по мировым данным, мужчины в 1,5 раза чаще болеют БП, чем женщины [16]. Большой процент пациентов в возрасте 60–69 подтверждает общепринятую статистику, что заболевание проявляется после 60 лет и является заболеванием преимущественно пожилого возраста. Средний возраст дебюта заболевания в анализируемой популяции составил  $58,5 \pm 9,83$  года (минимальный – в 27 лет, максимальный – в 80 лет). У всех больных, независимо от стадии заболевания, были выявлены немоторные симптомы заболевания: вегетативные, психические, сенсорные. При распределении по тяжести заболевания у большинства пациентов зарегистрированы I, II, III стадии, что возможно связано с мобильностью пациентов и большими функциональными возможностями, чем пациенты с IV и V стадиями по Хен-Яру. Пациенты на развернутых стадиях БП имеют двигательные осложнения в виде флуктуаций и леводопа-индуцированных дискинезий, возникают нарушение позы и осанки, что ведет к неустойчивости при ходьбе и падениям, нарастает замедленность и застывания, снижаются когнитивные функции и нарушается психический статус пациентов. Были выявлены положительные достоверно значимые взаимосвязи между стадиями по Хен-Яру и разделами шкалы UPDRS, особенно между UPDRS III (моторные проявления) со стадиями по Хен-Яру. С увеличением баллов шкалы UPDRS тяжесть заболевания

усиливалась, что подтверждает болезнь Паркинсона. Препарат L-допа является «золотым стандартом» при лечении БП, однако при длительном приеме препарата у пациентов наблюдаются дискинезии и флуктуации. Это связано с продолжающейся гибелью клеток черной субстанции и нефизиологическим колебательным уровнем дофамина в организме [3]. Корреляционный анализ выявил положительную достоверно значимую связь ( $p < 0,01$ ) между приемом L-допы и наличием дискинезий у исследуемых.

Достаточно полный сбор данных клинических и демографических характеристик пациентов с БП позволяет получить детальное представление о заболевании в Южном регионе Казахстана. Наши данные могут применяться для сравнения при аналогичных исследованиях БП в других регионах Казахстана или Казахстана в целом. В дальнейшем мы планируем динамическое наблюдение данной когорты больных для определения темпа прогрессирования заболевания. Однако отрицательным моментом таких исследований может служить факт невозможности исследования лиц, у которых прекращается способность к передвижению, что может привести к прекращению их наблюдения.

**Заключение**

Клинико-демографический анализ БП в Южном регионе Казахстана был проведен впервые. По данным исследования, показатели анализируемой нами выборки, такие как средний возраст, средняя длительность заболевания, дебют заболевания, совпадают с данными большинства отечественных и зарубежных авторов. Кроме того, был проведен анализ клинических проявлений заболевания с определением стадии болезни согласно новым диагностическим критериям от 2015 года, а также с использованием шкалы MDS-UPDRS, где стадия болезни соответствует определенному значению баллов. По результатам исследования показано, что в Южном регионе Казахстана преобладающий процент пациентов являлись сельскими жителями (64%), так как они чаще занимаются земледелием, где с большой вероятностью подвергаются влиянию пестицидов и других химических веществ, чаще и длительно употребляли воду из открытых источников, на которые оседают вредные химикаты [1]. Проспективные исследования, выполненные в конкретном регионе с созданием единого регистра пациентов с БП, является крайне важным как с научной, так и практической точки зрения.

**Вклад авторов.** Работа была выполнена в рамках кандидатской диссертации на тему "Клинико-демографический анализ Болезни Паркинсона в Южном регионе Казахстана". Все авторы в равной степени участвовали в исследовании и в написании разделов статьи.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Финансирование:** в ходе данной работы не было финансирования сторонних организаций.

Авторы заявляют, что данная рукопись является оригинальной, не была опубликована ранее и в настоящее время не рассматривается для публикации где-либо еще.

**Литература:**

1. Абдраимова С. О., Жаркинбекова Н. А. Факторы риска развития болезни Паркинсона в Южном

регионе Казахстана // Наука и Здравоохранение. 2023. 2 (Т.25). С. 95–103. doi 10.34689/SH.2023.25.2.014

2. Информационное письмо 38/15 от 29.03.2023 г. Туркестанского областного филиала Республиканского Государственного предприятия на праве хозяйственного введения «Национальный Научный Центр Развития Здравоохранения имени С. Каирбековой» Министерства Здравоохранения Республики Казахстан.

3. Федорова Н.В., Омарова С.М. Леводопамининдуцированные дискинезии при болезни Паркинсона: фармакотерапия и нейрохирургическое лечение // Нервные болезни. 2017. №1. С.22-30.

4. Abbas M.M., Xu Z., Tan L.C.S. Epidemiology of Parkinson's Disease-East Versus West // *Mov Disord Clin Pract*. 2017 Dec 22;5(1):14-28. doi: 10.1002/mdc3.12568. PMID: 30363342; PMCID: PMC6174379

5. Aradi S.D., Hauser R.A. Medical Management and Prevention of Motor Complications in Parkinson's Disease // *Neurotherapeutics*. 2020 Oct;17(4):1339-1365. doi: 10.1007/s13311-020-00889-4. PMID: 32761324; PMCID: PMC7851275.

6. Ascherio A., Schwarzschild M.A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention // *Lancet Neurol*. 2016 Nov;15(12):1257-1272. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30230-7. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27751556.

7. Balestrino R., Schapira A.H.V. Parkinson disease // *Eur J Neurol*. 2020 Jan. 27(1):27-42. doi: 10.1111/ene.14108. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31631455.

8. Beitz J.M. Parkinson's disease: a review // *Front Biosci (Schol Ed)*. 2014 Jan 1;6(1):65-74. doi: 10.2741/s415. PMID: 24389262.

9. Bloem B.R., Okun M.S., Klein C. Parkinson's disease // *Lancet*. 2021 Jun 12. 397(10291):2284-2303. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00218-X. Epub 2021 Apr 10. PMID: 33848468.

10. Braak H., Del Tredici K., Rüb U., de Vos R.A., Jansen Steur E.N., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease // *Neurobiol Aging*. 2003 Mar-Apr. 24(2):197-211. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9. PMID: 12498954.

11. Cagac A. Farming, well water consumption, rural living, and pesticide exposure in early life as the risk factors for Parkinson disease in Iğdır province // *Neurosciences*. 2020. 25, 129–135. doi:10.17712/nsj.2020.2.20190104.

12. Cerri S., Mus L., Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? // *J Parkinsons Dis*. 2019. 9(3):501-515. doi: 10.3233/JPD-191683. PMID: 31282427. PMCID: PMC6700650.

13. Chia S.J., Tan E.K., Chao Y.X. Historical Perspective: Models of Parkinson's Disease // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. 21, 2464.

14. Goetz C.G., Poewe W., Rascol O., Sampaio C., Stebbins G.T., Counsell C., Giladi N., Holloway R.G., Moore C.G., Wenning G.K., Yahr M.D., Seidl L. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations // *Mov Disord*. 2004 Sep.19(9):1020-8. doi: 10.1002/mds.20213. PMID: 15372591.

15. Hayes M.T. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *Am J Med*. 2019 Jul. 132(7):802-807. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.03.001. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30890425.

16. Jurado-Coronel J.C, Cabezas R., Ávila Rodríguez M.F., Echeverría V., García-Segura L.M., Barreto G.E. Sex differences in Parkinson's disease: Features on clinical symptoms, treatment outcome, sexual hormones and genetics // *Front Neuroendocrinol*. 2018 Jul. 50:18-30. doi: 10.1016/j.yfrne.2017.09.002. Epub 2017 Sep 30. PMID: 28974386.

17. Lee A., Gilbert R.M. Epidemiology of Parkinson Disease // *Neurol Clin*. 2016 Nov. 34(4):955-965. doi: 10.1016/j.ncl.2016.06.012. Epub 2016 Aug 18. PMID: 27720003.

18. Meoni S., Macerollo A., Moro E. Sex differences in movement disorders // *Nat Rev Neurol*. 2020 Feb;16(2):84-96. doi: 10.1038/s41582-019-0294-x. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31900464.

19. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations // *Mov Disord*. 2003 Jul. 18(7):738-50. doi: 10.1002/mds.10473. PMID: 12815652.

20. Post B., Van Den Heuvel L., Van Prooije T., Van Ruissen X., Van De Warrenburg B., Nonnekes J. Young Onset Parkinson's Disease: A Modern and Tailored Approach // *Journal of Parkinson's Disease* 2020. 10. S29–S36.

21. Postuma R.B., Berg D., Stern M., Poewe W., Olanow C.W., et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease // *Movement Disorders* 2015. 30, 1591–1601. doi:10.1002/mds.26424

22. Pringsheim T., Jette N., Frolkis A., Steeves T.D. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis // *Mov Disord*. 2014 Nov. 29(13):1583-90. doi: 10.1002/mds.25945. Epub 2014 Jun 28. PMID: 24976103.

23. Reich S.G., Savitt J.M. Parkinson's Disease // *Med Clin North Am*. 2019 Mar. 103(2):337-350. doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.014. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30704685.

24. Tanner C.M., Kamel F., Ross G.W., et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease // *Environ Health Perspect*. 2011. 119: 866–72.

25. Tysnes O.B., Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease // *Journal of Neural Transmission*. 2017. 124. 901–905. doi:10.1007/s00702-017-1686-y

26. Wong S.L., Gilmour H., Ramage-Morin P.L. Parkinson's disease: Prevalence, diagnosis and impact // *Health Rep*. 2014 Nov. 25(11):10-4. PMID: 25408491.

## References:

1. Abdraimova S.O., Zharkinbekova N.A. Faktory riska razvitiya bolezni Parkinsona v Yuzhnom regione Kazakhstana [Parkinson's disease risk factors in the Southern region of Kazakhstan]. *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2023. 2 (T.25). pp. 95–103. doi 10.34689/SH.2023.25.2.014 [in Russian]

2. *Informatsionnoe pis'mo* 38/15 ot 29.03.2023 g. Turkestanskogo oblastnogo filiala Respublikanskogo Gosudarstvennogo predpriyatiya na prave khozyaistvennogo vvedeniya «Natsional'nyi Nauchnyi Tsentrazvitiya Zdravookhraneniya imeni S. Kairbekovoi» Ministerstva Zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan [Information letter 38/15 dated March 29, 2023 of the Turkestan regional branch of the Republican State Enterprise on the right of economic administration "National Scientific Center for Health Development named after S.

Kairbekova" of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan]. [in Russian]

3. Fedorova N.V., Omarova S.M. Levodopa-indutsirovannye diskinezii pri bolezni Parkinsona: farmakoterapiya i neirokhirurgicheskoe lechenie [Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: pharmacotherapy and neurosurgical treatment]. *Nervnye bolezni* [Nervous diseases], 2017, no. 1, pp. 22-30. [in Russian]

#### Сведения об авторах:

**Абдраимова Салтанат Орынбасаровна** - докторант 3 года обучения по специальности «Медицина», Кафедра неврологии, психиатрии, реабилитологии и нейрохирургии Южно-Казахстанской медицинской академии, Республика Казахстан, г. Шымкент. E-mail: abdraimovasaltanat06@gmail.com Телефон: +7 701 882 03 08.

**Арыкбаева Гульнур Мысыровна**, к.м.н., ассистент кафедры неврологии, психиатрии, реабилитологии и нейрохирургии Южно-Казахстанской медицинской академии, Республика Казахстан, г. Шымкент. E-mail: argulnur83@mail.ru, Телефон +7 701 617 1441

**Жаркинбекова Назира Асановна** - к.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии, психиатрии, реабилитологии и нейрохирургии Южно-Казахстанской медицинской академии, Республика Казахстан, г. Шымкент. E-mail: nazirazhar@mail.ru, Телефон +7 775 213 5887

#### Контактная информация:

**Абдраимова Салтанат Орынбасаровна**, докторант 3 года обучения по специальности «Медицина», Кафедра неврологии, психиатрии, реабилитологии и нейрохирургии Южно-Казахстанской Медицинской Академии, Республика Казахстан, г. Шымкент.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 486013, г. Шымкент, улица Сман Азима, 32.

**e-mail:** abdraimovasaltanat06@gmail.com

**Телефон:** +7 701 882 03 08

Получена: 26 апреля 2023 / Принята: 14 Февраля 2024 / Опубликовано online: 28 Февраля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.005

УДК 616.858(574.13)

## НЕМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА НА ПРИМЕРЕ ПАЦИЕНТОВ ГОРОДА АКТОБЕ

**Айгерим Б. Утегенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5830-9703>

**Айгуль П. Ермагамбетова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3230-0433>

**Гульнар Б. Кабдрахманова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6828-6437>

**Алима А. Хамидулла**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5007-8151>

**Жанылыс У. Урашева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0041-9218>

<sup>1</sup> Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова, Кафедра неврологии, г. Актобе, Республика Казахстан.

### Резюме

**Актуальность.** Немоторные проявления при болезни Паркинсона (БП) дебютируют задолго до манифестации двигательных нарушений. Распространенность частоты встречаемости немоторных симптомов (НМС) при БП колеблется от 70 до 100% пациентов. К часто встречающимся НМС при БП относятся: когнитивные нарушения, гипосмия, быстрое движение глаз (REM-rapid eye movement), расстройство поведения во сне (RBD-REM sleep behavior disorder), депрессия, запоры и расстройства мочеиспускания. Своевременная диагностика НМС при БП способствует ранней терапевтической коррекции. В данной статье рассматриваются НМС при болезни Паркинсона у пациентов города Актобе.

**Цель.** Изучить частоту, структуру и степень выраженности НМС у пациентов на различных стадиях БП.

**Материалы и методы.** Дизайн исследования: одномоментное поперечное. Исследование проводилось с мая 2019 года по июнь 2021 г. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Западно-Казахстанского Медицинского Университета г. Актобе, протокол № 4 от 17 мая 2019 года. Для оценки НМС применялась 1-ая часть шкалы MDS-UPDRS-немоторные аспекты повседневной жизни (nM-EDL). Данная часть шкалы оценивает влияние немоторных симптомов болезни Паркинсона на повседневную активность пациентов. Использовали следующие статистические критерии: Шапиро-Уилка, описательные статистики: медиана Me, нижний и верхний квартиль, стандартное отклонение. Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрического критерия Спирмена для двух линейных переменных.

### Результаты и обсуждение:

1. У всех пациентов с БП отмечаются НМС легкой степени выраженности со средним баллом 7,5 по шкале MDS UPDRS-1.

2. Из всех НМС более выраженными оказались когнитивные нарушения (89,5%) и тревожность (89,5%); наименее выражены симптомы дофаминовой регуляции и нарушения мочеиспускания - в 4,4% и 2,9% случаев соответственно.

3. Установлено наличие положительной связи средней тесноты между шкалой MDS-UPDRS-1(nM-EDL) и продолжительностью заболевания ( $r=0,5$ ,  $p<0,05$ ). Таким образом, при прогрессировании БП происходило нарастание выраженности НМС.

**Заключение.** Трудности диагностики НМС при БП обусловлены акцентированием внимания неврологов на моторных проявлениях БП. При этом, НМС являются «невидимой» частью айсберга, требующими первоочередного внимания врача. Использование шкалы MDS-UPDRS-1 (nM-EDL) врачами-неврологами будет способствовать своевременному выявлению НМС, соответствующей терапевтической коррекции и динамическому наблюдению за выраженностью НМС.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, гипосмия, когнитивные нарушения, депрессия, MDS.

### Abstract

## NON-MOTOR SYMPTOMS IN PARKINSON'S DISEASE USING THE EXAMPLE OF AKTOBE PATIENTS

**Aigerim B. Utegenova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5830-9703>

**Aigul P. Yermagambetova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3230-0433>

**Gulnar B. Kabdrakhmanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6828-6437>

**Alima A. Khamidulla**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5007-8151>

**Zhanilsin U. Urasheva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0041-9218>

<sup>1</sup> West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov, Department of neurology, Aktoobe city, Republic of Kazakhstan.

**Relevance.** Non-motor manifestations in Parkinson's disease (PD) make their debut long before the manifestation of motor disorders. The prevalence of the frequency of non-motor symptoms (NMS) in PD ranges from 70 to 100% of patients. Common NMS in PD include: cognitive impairment, hyposmia, rapid eye movement (REM-rapid eye movement), sleep behavior disorder (RBD-REM sleep behavior disorder), depression, constipation and urination disorders. Timely diagnosis of NMS in PD contributes to early therapeutic correction. This article discusses NMS in Parkinson's disease in patients of the city of Aktobe.

**The aim of study:** to investigate the frequency, structure and severity of NMS in patients at various stages of PD.

**Materials and methods:** This study is a fragment of the dissertation work "Immunohistochemical markers of degenerative diseases of the nervous system". Study design: single-stage transverse. The study was conducted from May 2019 to June 2021. The study was approved at the meeting of the local Ethics Committee of the West Kazakhstan Medical University in Aktobe, Protocol No. 4 of May 17, 2019. The 1st part of the MDS-UPDRS scale-non-motor aspects of everyday life (nM-EDL) was used to evaluate the NMS. This part of the scale evaluates the effect of non-motor symptoms of Parkinson's disease on the daily activity of patients. The following statistical criteria were used: Shapiro-Wilk, descriptive statistics: median Me, lower and upper quartile, standard deviation. Correlation analysis was performed using Spearman's nonparametric criterion for two linear variables.

**Results and discussion:**

1. All patients with PD have mild NMS with an average score of 7.5 on the MDS UPDRS-1 scale.
2. Of all the NMS, cognitive impairment (89.5%) and anxiety (89.5%) were more pronounced; the symptoms of dopamine regulation and urination disorders were the least pronounced - in 4.4% and 2.9% of cases, respectively.
3. The presence of a positive association of the average closeness between the MDS-UPDRS-1 scale (nM-EDL) and the duration of the disease ( $r=0.5$ ,  $p<0.05$ ) was established. Thus, with the progression of PD, there was an increase in the severity of NMS.

**Conclusion.** The difficulties in diagnosing NMS in PD are due to the focus of neurologists' attention on the motor manifestations of PD. At the same time, NMS are an "invisible" part of the iceberg, requiring the primary attention of a doctor. The use of the MDS-UPDRS-1 (nM-EDL) scale by neurologists will contribute to the timely detection of NMS, appropriate therapeutic correction and dynamic monitoring of the severity of NMS.

**Keywords:** Parkinson's disease, hyposmia, cognitive impairment, depression, MDS.

Түйіндеме

## АҚТӨБЕ ҚАЛАСЫНЫҢ ПАЦИЕНТТЕРІ МЫСАЛЫНДА ПАРКИНСОН АУРУЫНЫҢ МОТОРЛЫ ЕМЕС БЕЛГІЛЕР

**Айгерим Б. Утегенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5830-9703>

**Айгуль П. Ермагамбетова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3230-0433>

**Гульнар Б. Кабдрахманова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6828-6437>

**Алима А. Хамидулла**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5007-8151>

**Жанылсын У. Урашева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0041-9218>

<sup>1</sup> Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Неврология кафедрасы, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі.** Паркинсон ауруы кезіндегі моторлы емес көріністер қозғалтқыш бұзылыстарының көрінісі алдын ала дамиды. Паркинсон ауруында моторлы емес симптомдардың кездесу жиілігінің таралуы 70-тен 100% - ға дейін ауытқиды. Жиі кездесетін моторлы емес симптомдар: танымдық бұзылулар, гипосмия, көздің жылдам қозғалысы (REM-rapid eye movement), ұйқының бұзылуы (RBD-REM sleep behavior disorder), депрессия, іш қату және зәр шығару бұзылыстары. Паркинсон ауруы кезіндегі моторлы емес симптомдарды уақтылы диагностикалау ерте терапиялық түзетуге ықпал етеді. Бұл мақалада Ақтөбе қаласының пациенттерінде Паркинсон ауруы кезіндегі моторлы емес симптомдардың ерекшеліктері қарастырылады.

**Мақсаты.** Паркинсон ауруының әр-түрлі сатыларындағы пациенттерде моторлы емес симптомдардың жиілігін, құрылымын және айқындылық дәрежесін зерттеу.

**Материалдар мен әдістер.** Зерттеу дизайны: бір сатылы көлденең. Зерттеу 2019 жылдың мамырынан 2021 жылдың маусымына дейін жүргізілді. Зерттеу Ақтөбе қаласындағы Батыс Қазақстан Медицина Университетінің жергілікті этикалық комитетінің отырысында мақұлданды, 2019 жылғы 17 мамырдағы № 4 хаттама. Немоторлы симптомдарды бағалау үшін MDS-UPDRS шкаласының 1-ші бөлігі қолданылды-күнделікті өмірдің моторлы емес аспектілері (nM-EDL) сілтеме. Шкаланың бұл бөлігі Паркинсон ауруының моторлы емес белгілерінің пациенттердің күнделікті белсенділігіне әсерін бағалайды. Келесі статистикалық критерийлер қолданылды: Шапиро-Уилка, сипаттамалық статистика: те медианасы, төменгі және жоғарғы квантиль, стандартты ауытқу. Корреляциялық талдау екі сызықтық айнымалы үшін Спирменның параметрлік емес критерийін қолдану арқылы жүргізілді.

**Нәтижелер және талқылау:**

1. БП бар барлық пациенттерде MDS UPDRS-1 шкаласы бойынша орташа 7,5 баллы бар жеңіл дәрежедегі моторлы емес симптом байқалады.



2. Барлық моторлы емес симптомдардың ішінде когнитивті бұзылулар (89,5%) және мазасыздық (89,5%) айқын болды; допаминді реттеу және зәр шығару бұзылыстарының белгілері аз байқалады-сәйкесінше 4,4% және 2,9%.

3. MDS-UPDRS-1 (nM-EDL) шкаласы мен аурудың ұзақтығы ( $r=0,5$ ,  $p<0,05$ ) арасындағы орташа тығыздықтағы оң байланыс бар екендігі анықталды. Осылайша, Паркинсон ауруы үдеген кезде моторлы емес симптомдардың артуы айқынды болды.

**Қорытынды.** Дәрігердің бірінші кезектегі назарын талап ететін моторлы емес симптомдарды айқындап алу керек, себебі бұл «айсбергтің көрінбейтін» бөлігі болып табылады. Невролог дәрігерлердің моторлы емес симптомдарды анықтауда MDS-UPDRS-1 (nM-EDL) шкаласын қолдануы дертті уақтылы анықтауға, тиісті терапевтік түзетуге және симптомдардың ауырлығын динамикалық бақылауға ықпал етеді.

**Түйінді сөздер:** Паркинсон ауруы, гипосмия, танымдық бұзылулар, депрессия, MDS.

#### Библиографическая ссылка:

Утегенова А.Б., Ермагамбетова А.П., Кабдрахманова Г.Б., Хамидулла А.А., Урашева Ж.У. Немоторные симптомы при болезни Паркинсона на примере пациентов города Актөбе // Наука и Здравоохранение. 2024. 1(Т.26). С. 38-45. doi 10.34689/SH.2024.26.1.005

Utegenova A.B., Yermagambetova A.P., Kabdrakhmanova G.B., Khamidulla A.A., Urasheva Zh.U. Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease using the example of Aktobe patients // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 38-45. doi 10.34689/SH.2024.26.1.005

Утегенова А.Б., Ермагамбетова А.П., Кабдрахманова Г.Б., Хамидулла А.А., Урашева Ж.У. Ақтөбе қаласының пациенттері мысалында Паркинсон ауруының моторлы емес белгілер // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. 1(Т.26). Б. 38-45. doi 10.34689/SH.2024.26.1.005

#### Введение

Диагностика болезни Паркинсона (БП) в настоящее время основывается на наличии двигательных нарушений, включающих в себя брадикинезию, ригидность и тремор. Моторные нарушения при БП возникают вследствие потери дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции, вследствие чего симптоматическая терапия, используемая при БП, в настоящее время фокусируется на замещении дофамина

Многочисленные исследования в последние десятилетия резюмируют о наличии продромальной стадии при БП [7, 15, 25, 4].

Продромальная стадия БП характеризуется наличием немоторных симптомов. Критерии исследования MDS (Movement Disorder Society) для диагностики продромального периода БП, опубликованные в 2015 году [32] представляет собой научно обоснованную методологическую основу для статистически значимой и достоверной оценки вероятности наличия у пациента продромальной стадии БП. Данные критерии имеют классифицирующий подход и рассматривают возраст как «априорную» вероятность продромального БП. Критерии были подтверждены в проспективных когортных исследованиях, состоящих из общей популяции, пациентов с REM (rapid eye movement) нарушением сна и носителей мутации гена LRRK2 [9]. В исследовании немоторных симптомов (НМС) при БП можно выделить два направления: разработка биомаркеров для выявления НМС и воздействие на патогенетические механизмы развития дегенерации дофаминергических и недофаминергических нейро-медиаторных систем [2]. В настоящее время известно, что кроме дефицита дофамина, БП связана с недостаточностью и других нейротрансмиттеров, вызывающих немоторные симптомы. К наиболее распространенным НМС относятся: когнитивные нарушения, гипосмия, REM,

расстройство поведения во сне (RBD-REM sleep behavior disorder), депрессия, запоры и расстройства мочеиспускания [7].

Одним из НМС при БП является нарушения функционирования всего зрительного анализатора, начиная со слезного аппарата и заканчивая его корковым отделом в головном мозге. Чаще всего отмечаются симптомы сухого глаза, нарушение цветового зрения, глаукомы на поздних стадиях заболевания, ядерная и заднекапсулярная катаракта. Основным нейромедиатором участвующим в нарушении цветового зрения является дофамин. На поздних стадиях заболевания отмечаются нарушения движения глаз [35]. По данным исследований Archibald N.K. [5] and Armstrong M.J. [6] сообщается, что до 78% пациентов страдают от таких расстройств. Более низкие показатели зрительных нарушений у пациентов с БП в исследовании проведенном Chaudhuri K.R. et al [26] выявили у 22% по сравнению с 4% сопоставимых по возрасту здоровых лиц. Частота зрительных галлюцинаций и диплопии при БП увеличивается с прогрессированием заболевания [5]. Изменения сенсорной функции и появление болевого синдрома различной локализации являются общей чертой БП, поражающей 30-85% популяции пациентов и зачастую остаются без должного внимания медицинских работников. Боль при БП возникает при дисбалансе дофамина, серотонина, норадреналина в базальных ганглиях, голубоватом пятне, шовном ядре, миндалевидном теле, таламусе и проявляется в виде ноцицептивной и нейропатической боли [30]. Тревога затрагивает до 60% пациентов с БП и включает в себя генерализованную тревогу (опасения, страх и беспокойство), панические атаки и социальные фобии. Тревожность у пациентов с БП обусловлена нарушением баланса дофамина и норадреналина в базальных ганглиях. Обычно тревога не сопровождается депрессией. Беспокойство чаще

наблюдается у женщин, пациентов с ранним дебютом заболевания (до 50 лет) и пациентов с поздней стадией заболевания. Уровни тревожности повышаются на фоне усиления моторных флуктуаций, которые связаны с периодами низкого уровня дофамина и на фоне периодов «выключения» [1,11].

Депрессия часто встречается у пациентов с БП и считается клинически значимой в 35% случаев. Патогенетические механизмы развития депрессии обусловлены нарушением дофаминового и норадреналинового обмена в лимбической системе и корковых зонах. По сравнению с депрессией, наблюдаемой у людей без БП, депрессия, связанная с БП, как правило, более мягкая, хотя она чаще включает апатию и ангедонию. Апатия встречается у 60% людей с БП, и она все чаще признается в качестве отдельного немоторного компонента заболевания. Апатия может сосуществовать с депрессией и деменцией при БП, но также может возникать независимо от того и другого состояния [11,24].

Когнитивные нарушения при БП являются одними из часто встречающихся проявлений и возникают при нарушении регуляции нейротрансмиттерных систем: серотонинергической, норадренергической и холинергической. Патоморфологические изменения при когнитивных нарушениях происходят в коре лобной доли. С прогрессированием нейродегенерации и прогрессированием заболевания немоторные проблемы, такие как когнитивные нарушения, вегетативная дисфункция и нарушения сна, начинают доминировать в клинической картине и являются основными факторами, определяющими качество жизни. Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что БП может иметь несколько эндотипов, и в некоторых из этих эндотипов преобладают немоторные симптомы [1,6,10,12,15].

Когнитивные расстройства и деменция различной степени выраженности обычно считаются компонентом поздней стадии БП или следствием старения. При этом нарушается обмен ацетилхолина в височных, теменных и затылочных долях головного мозга. Среди пациентов с БП сочетание когнитивных расстройств и деменции встречается в 83% случаев. Лица с преимущественно брадикинетически-ригидной формой БП более подвержены риску последующего развития деменции, чем люди, у которых преобладает тремор-доминантная форма заболевания [10,14,17,18,22].

Нарушения сна и бодрствования затрагивают большинство пациентов с БП и их распространенность возрастает с увеличением продолжительности заболевания. Нейротрансмиттерные нарушения дофамина, норадреналина и гипокретина вовлекают в процесс гипоталамус и ретикулярную формацию [3]. Нарушения ночного сна включают бессонницу, которая может быть связана с болезнью или приемом дофаминергических препаратов и проявляются фрагментацией сна с частыми длительными пробуждениями, RBD, периодическими движениями конечностей, синдромом беспокойных ног и акатизией. Моторные флуктуации, дискинезии и/или дистонии, связанные с действием препаратов леводопы, ночные

кошмары, галлюцинации и никтурия - все это может усугубить нарушения сна [13].

Дисфункция мочевого пузыря при БП включает в себя никтурию, а также повышенную частоту мочеиспускания, которые связаны с гиперрефлексией детрузора. Также как и при других НМС, при этом происходит нарушение обмена дофамина и ацетилхолина в базальных ганглиях. Регуляция мочеиспускания зависит от автономной дуги крестцовых сегментов спинного мозга, но тоническая фаза контролируется понтиным центром мочеиспускания; резервуарная функция мочевого пузыря контролируется гипоталамусом, мозжечком, лобной корой и базальными ганглиями. Считается, что гиперрефлексия мочевого пузыря при БП связана с потерей ингибирующей роли базальных ганглиев. Дисфункция ЖКТ возникает по всей длине желудочно-кишечного тракта и включает чрезмерное слюноотделение, дисфагию, нарушение функции желудка опорожнение, запор и нарушение дефекации [34].

Сердце иннервируется симпатическими (норадренергическими и адренергическими) и парасимпатическими (холинергическими) вегетативными волокнами, которые контролируют частоту сердечных сокращений и сократительную способность. Сердечная вегетативная дисфункция может поражать до 80% пациентов с БП. Эта дисфункция включает ортостатическую гипотензию и лабильную гипертензию. Ортостатическая гипотензия является маркером симпатической дисфункции и часто встречается у пациентов с БП в 30-58% случаев. Круглосуточный мониторинг артериального давления показал, что изменения профиля артериального давления и гипертензия в положении лежа часто возникают при БП, как правило, у пациентов, у которых развивается ортостатическая гипотензия. Было показано, что ночная гипертензия при БП связана с повреждением органов-мишеней, а также повышенным риском инсульта и сердечно-сосудистых катастроф [23,31].

Гипосмия или anosmia (обычно двусторонняя) развивается более чем у 90% пациентов с БП, при этом пациенты не часто сообщают о снижении обоняния. Гипосмия объясняется нарушением обмена субстанции Р и ацетилхолина в миндалевидном теле и обонятельной луковице. Наличие или прогрессирование гипосмии может представлять собой биомаркер ранней премоторной БП, особенно если она сочетается с другими ранними клиническими, визуализационными и / или биохимическими маркерами, такими как снижение норадренергической денервации сердечной ткани и когнитивная дисфункция. Исследования с применением МРТ головного мозга показали, что, по сравнению со здоровыми лицами, у пациентов с БП выявлено уменьшение объема и глубины борозд в обонятельных луковицах [33].

С 2006 года были разработаны объективные измерения НМС с помощью проверенных инструментов (вопросников и шкал), которые в настоящее время широко используются в практической медицине и клинических испытаниях. Одной из этих шкал является 1 часть шкалы MDS-UPDRS, дающая количественную оценку немоторным аспектам повседневной жизни (pM-EDL) [16].

**Цель исследования:** изучить частоту, структуру и степень выраженности НМС у пациентов на различных стадиях БП

**Материалы и методы.** Дизайн исследования: одномоментное поперечное. Исследование проводилось с мая 2019 года по июнь 2021 г. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Западно-Казахстанского Медицинского Университета г. Актобе, протокол № 4 от 17 мая 2019 года. По обращаемости нами было осмотрено 133 пациента с БП, состоящих на диспансерном учете у врачей-неврологов поликлиник г. Актобе, из них мужчин – 54, женщин – 79. Средний возраст исследуемых пациентов составил 63,3 года. **Критерии включения в исследование:** 1) пациенты, с установленным нами диагнозом БП, в соответствии с диагностическими критериями Банка головного мозга общества БП Великобритании [21] и MDS-2015 г. [32]: сочетание брадикинезии с одним из следующих симптомов (тремор покоя, мышечная ригидность, постуральная неустойчивость; 2) пациенты, давшие письменное информированное согласие на осмотр. **Критерии исключения:** пациенты с клинической картиной паркинсонизма «плюс», вторичного паркинсонизма, эссенциального тремора.

Клиническое обследование проводилось по общепринятой схеме: оценка объективного соматического, неврологического статуса, анамнеза жизни, при анализе данных учитывали возраст дебюта БП и продолжительность болезни. Стадию заболевания устанавливали по шкале Хен-Яра [20].

Для оценки НМС применялась 1-ая часть шкалы MDS-UPDRS-немоторные аспекты повседневной жизни (nM-EDL) [16]. Данная часть шкалы оценивает влияние немоторных симптомов болезни Паркинсона на повседневную активность пациентов. Она содержит 13 вопросов. Часть 1А (6 вопросов) выполняется исследователем (врачом) и ориентирована на оценку сложного поведения. Данная шкала оценивает различные НМС: когнитивные функции, галлюцинации и психоз, депрессия, тревога, апатия, проявления синдрома дофаминовой дисрегуляции, нарушения сна, дневная сонливость, боль и другие сенсорные нарушения, нарушение мочеиспускания, запоры, усталость и головокружение при вставании. При этом 1-10 баллов - легкая степень нарушений, 11-21 баллов – средняя степень нарушений, 22 и выше – тяжелая степень нарушений.

**Статистическую обработку** результатов исследования проводили с использованием описательных статистик: медиана Me, нижний и верхний квартиль, стандартное отклонение. Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрического критерия Спирмена для двух линейных переменных.

Данное исследование представляет собой фрагмент диссертационной работы «Иммуногистохимические маркеры дегенеративных заболеваний нервной системы».

### Результаты

Оценка тяжести БП у исследованных пациентов по шкале Хен-Яра выявила: 1-я стадия была диагностирована у 55,6%, 2-ая стадия – у 24%, 3-я – у 16,5%, 4-ая у 2,2% и 5-ая стадия – у 1% пациентов с БП.

Когнитивные нарушения различной степени

выраженности были выявлены у 89,5% пациентов. КН у пациентов выражались брадифренией, нарушением краткосрочной памяти, внимания, зрительно-пространственных и исполнительных функций памяти, абстрактного мышления. Галлюцинации и психоз были выявлены у 2,2% пациентов с БП и проявлялись чаще всего в виде зрительных галлюцинаций, при этом они отмечали ощущение присутствия кого-то или чего-то еще, сзади или сбоку, то есть вне поля зрения. Депрессивные расстройства диагностированы у 12,6% пациентов, Депрессивные расстройства проявлялись преимущественно в виде астенического и тревожного состояния вариантов депрессии. Ведущими симптомами были ситуационно обусловленные: подавленное настроение, снижение уровня интересов и трудности в принятии решений. Симптомы тревоги были выявлены у 89,5% больных с БП. Отмечались также эмоциональная лабильность, боязливость обидчивость. На апатию предьявляли жалобы 35,8% пациентов. При этом пациенты отмечали замкнутость, ограничение общения, потерю аппетита, безынициативность.

Синдром дофаминовой дисрегуляции был диагностирован у 4,4% пациентов с БП. Симптомы проявлялись при избыточном приеме препаратов леводопы без назначения врача. Пациенты при этом самовольно повышали количество препарата, обосновывая это выраженной скованностью и усилением тремора. Синдром дофаминовой регуляции проявлялся пандингом, импульсивно-компульсивными расстройствами - игроманией, гиперсексуальность, переиздание, компульсивный шопинг. Нарушения сна были диагностированы у 47,7% пациентов и выражались в основном инсомниями, ранними пробуждениями и фрагментацией ночного сна. Дневная сонливость была выявлена у 35,8% пациентов была обусловлена недостаточным количеством дневного сна, при этом у некоторых пациентов не было сопротивления дневному сну, засыпание происходило даже во время активных действий. У 44,7% исследуемых лиц возникали болевые ощущения различной степени выраженности, такие как: боль в спине, головная боль, распространенная суставная боль. Пациенты отмечали покалывание в мышцах вовлеченных конечностей. Нарушение мочеиспускания были выявлены у 2,9% пациентов. Нарушения проявлялись недержанием мочи, чувством неполного опорожнения пузыря. Возникали императивные позывы на мочеиспускание.

Запоры были диагностированы у 28,3% пациентов с БП. Запоры характеризовались отсутствием стула более 3-х дней, при этом для опорожнения кишечника больным было необходимо принять препарат от запора. Головокружение при вставании отмечались у 22,3% пациентов с БП и проявлялось помимо головокружения головной болью, мышечной слабостью, потерей координации и шумом в ушах. Усталость была выявлена у 47 % пациентов с БП и выражалась крайним утомлением, слабостью, истощением, упадком сил наступающее в результате выполнения привычной для больного нагрузки и ограничивающее его функциональную активность.

Средний балл по шкале MDS-UPDRS (nM-EDL) составил - 7,5 баллов, что соответствует легкой степени выраженности немоторных проявлений. Частота распределения НМС представлена на рисунке 1.

Средняя продолжительность заболевания - 3,6 лет. Результаты исследования коэффициента ранговой корреляции Спирмена выявили наличие положительной

связи средней тесноты между шкалой MDS-UPDRS 1 (nM-EDL) ( $r=0,5$ ,  $p<0,05$ ) и продолжительностью заболевания.

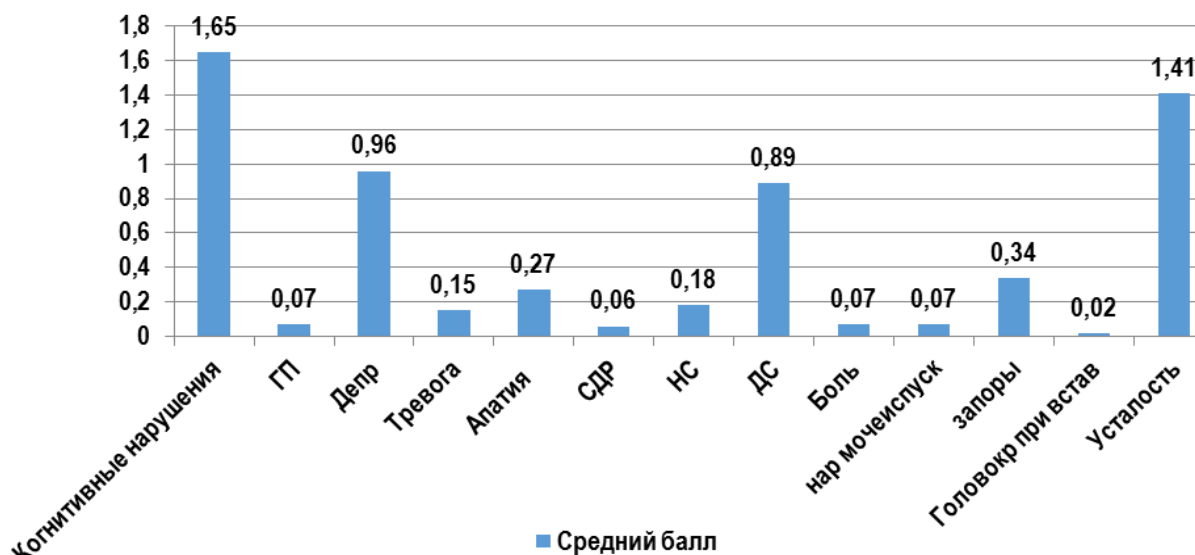


Рисунок 1. Частота встречаемости немоторных проявлений у пациентов с БП.

(Figure 1. Frequency of non-motor manifestations in patients with PD).

**Обсуждение**

Результаты данного исследования продемонстрировали, что у всех пациентов были выявлены НМС, при этом имело место сочетание трех и более проявлений. При этом, некоторые пациенты не акцентировали свое внимание на клинических проявлениях НМС и для выявления НМС требовались дополнительные наводящие вопросы. В нашем исследовании выявлена положительная корреляция выраженности НМС с длительностью заболевания. Статистическая значимость корреляции показателей возраста и выраженности симптомов не была подтверждена в данном исследовании. Наши данные согласовываются с результатами ряда научных работ исследователей. В двух независимых исследованиях *Krishnan S.* [28] и *Witjas T.* [36] выявилось, что у 100% пациентов были выявлены хотя бы один из НМС в течение заболевания, хотя авторы подчеркивают, что у 68-88% здоровых людей пожилого возраста могут наблюдаться НМС как часть старения. Для избежания гипердиагностики НМС у пациентов с БП необходимо применение специализированных шкал. Однако у людей с БП, как правило, количество различных НМС по сравнению со здоровыми лицами ( $M 8,4 > 2,8$ ), НМС у лиц с БП, как правило, чаще и тяжелее [27].

В исследуемой выборке выявлены гендерные особенности заболевания в анализируемой популяции - преобладание женщин, что противоречит данным большинства исследований, свидетельствующих о преобладании БП среди мужчин, обосновывая данный факт протективной ролью эстрогенов [19], в данном исследовании из НМС более высокие показатели среднего балла по шкале MDS UPDRS 1 показали когнитивные нарушения (1,65), усталость (1,41) и депрессия (0,96). Также часто встречалась дневная сонливость (0,89), в основном обусловленная влиянием дофаминергических препаратов и беспокойным ночным сном. Наименее выраженными НМС в данной

популяции оказались головокружение при вставании, синдром дофаминовой дизрегуляции и нарушение мочеиспускания. По данным *Maillet A. et al* [29] гипосмия, быстрое движение глаз, нарушение поведения во сне, депрессия, запор становились выраженнее по мере прогрессирования заболевания. Аналогичные результаты были представлены *Barone P., Erro R. et al* [8] в ходе лонгитюдных исследований, изучавших влияние НМС на качество жизни. Авторы выявили, что немоторные симптомы прогрессировали по мере прогрессирования заболевания. Результаты данного исследования о частоте встречаемости синдромом дофаминовой дизрегуляции согласовываются с данными зарубежной литературы о разнообразиях синдрома дофаминовой дизрегуляции при БП.

**Заключение.**

Таким образом, результаты данного исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. У всех пациентов с БП отмечаются НМС легкой степени выраженности со средним баллом 7,5 по шкале MDS UPDRS-1.
2. Из всех НМС более выраженными оказались когнитивные нарушения (89,5%) и тревожность (89,5%); наименее выражены симптомы дофаминовой регуляции и нарушения мочеиспускания - в 4,4% и 2,9% случаев соответственно.
3. Установлено наличие положительной связи средней тесноты между шкалой MDS-UPDRS-1(nM-EDL) и продолжительностью заболевания ( $r=0,5$ ,  $p<0,05$ ). Таким образом, при прогрессировании БП происходило нарастание выраженности НМС.
4. Трудности диагностики НМС при БП обусловлены акцентированием внимания неврологов на моторных проявлениях БП. При этом, НМС являются «невидимой» частью айсберга, требующими первоочередного внимания врача. Использование шкалы MDS-UPDRS-1 (nM-EDL) врачами-неврологами будет способствовать своевременному выявлению

НМС, соответствующей терапевтической коррекции и динамическому наблюдению за выраженностью НМС.

**Вклад авторов:**

**Утегенова А.Б.** – сбор и обработка материала, написание текста, **статистическая обработка;**

**Ермагамбетова А.П.** – написание текста, концепция и дизайн исследования;

**Хамидулла А.А.** – сбор и обработка материала, статистическая обработка;

**Кабдрахманова Г.Б.** – концепция и дизайн исследования, монтаж;

**Урашева Ж.У.** - сбор и обработка материала.

**Конфликт интересов** не заявлен. Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрение другими издательствами.

**Финансирование.** Нет.

**Литература:**

1. Aarsland D., Creese B., Politis M., Chaudhuri K.R., Fyfe D.H., Weintraub D., Ballard C. Cognitive decline in Parkinson disease // *Nat Rev Neurol*, 2017. 13(4), 217-231. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.27>
2. Adler C.H., Dugger B.N., Hentz J.G., Hinni M.L., Lott D.G., Driver-Dunckley E., Mehta S., Serrano G., Sue L.I., Duffy A., Intorcchia A., Filon J., Pullen J., Walker D.G., Beach T.G. Peripheral Synucleinopathy in Early Parkinson's Disease: Submandibular Gland Needle Biopsy Findings // *Movement Disorders*, 2016. 31(2), 250-256. <https://doi.org/10.1002/mds.26476>
3. Al-Qassabi A., Tsao T.S., Racolta A., Kremer T., Cañamero M., Belousov A., et al. Immunohistochemical Detection of Synuclein Pathology in Skin in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Parkinsonism [Article]. // *Movement Disorders*. 2021, 36(4), 895-904. <https://doi.org/10.1002/mds.28399>
4. Alexoudi A., Alexoudi I., Gatzonis S. Parkinson's disease pathogenesis, evolution and alternative pathways: A review [Review] // *Revue Neurologique* 174(10), 699-704. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.12.2018>
5. Archibald N. K., Clarke M.P., Mosimann U.P., Burn D.J. Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia // *Mov Disord*. 2011, 26(13), 2387-2395. <https://doi.org/10.1002/mds.23891>
6. Armstrong M.J. Advances in dementia with Lewy bodies Review // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2021. 14. <https://doi.org/10.1177/17562864211057666>
7. Asahina M., Vichayanrat E., Low D.A., Iodice V., Mathias C.J. Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: Assessment and pathophysiology // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2013, 84(6), 674-680. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303135>
8. Barone P., Erro R., Picillo M. Quality of Life and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease // *Int Rev Neurobiol*. 2017. 133, 499-516. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2017.05.023>
9. Booth H.D.E., Wessely F., Connor-Robson N., Rinaldi F., Vowles J., Browne C., Evetts S. G., Hu M. T., Cowley S.A., Webber C., Wade-Martins R. RNA sequencing reveals MMP2 and TGFB1 downregulation in LRRK2 G2019S Parkinson's iPSC-derived astrocytes // *Neurobiology of Disease*. 2019, 129, 56-66. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.05.006>

10. Carelli V., Musumeci O., Caporali L., Zanna C., La Morgia C., Del Dotto V., Porcelli A.M. et al. Syndromic parkinsonism and dementia associated with OPA1 missense mutations // *Annals of Neurology*. 2015, 78(1), 21-38. <https://doi.org/10.1002/ana.24410>

11. Chang A., Fox S.H. Psychosis in Parkinson's Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Management // *Drugs*. 2016. 76(11), 1093-1118. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0600-5>

12. Chompoopong P., Reiter-Campeau S. Recent updates in autonomic research: orthostatic hypotension and cognitive function in Parkinson disease and multiple system atrophy, the skin as a window into synuclein pathology, and RFC1 repeat expansions in hereditary sensory autonomic neuropathies // *Clinical Autonomic Research* 2023. 33(4), 387-389. <https://doi.org/10.1007/s10286-023-00968-4>

13. Csóka M., Molnár S., Kellos É., Domján G. Problem solving care models of Parkinson's disease introduction: Parkinson's disease // *Orvosi Hetilap*, 2016., 157(22), 855-868. <https://doi.org/10.1556/650.2016.30479>

14. Donadio V., Incensi A., Rizzo G. et al. A new potential biomarker for dementia with Lewy bodies: Skin nerve alpha-synuclein deposits // *Neurology*. 2017, 89(4), 318-326. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004146>

15. Donaghy P.C., McKeith I.G. The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis // *Alzheimer's Research and Therapy*. 2014, 6(4), Article 46. <https://doi.org/10.1186/alzrt274>

16. Goetz C.G., Tilley B.C., Shaftman S.R., Stebbins G. T., Fahn S., Martinez-Martin P. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results // *Mov Disord*. 2008, 23(15), 2129-2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>

17. Goldstein D.S., Low P.A. Clinical evaluation of the autonomic nervous system // *Continuum Lifelong Learning in Neurology*. 2007. 13(6), 33-49. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000299965.28266.ec>

18. Guo W., Xu B., Sun H., Ma J., et al. Case Report: Progressive Asymmetric Parkinsonism Secondary to CADASIL Without Dementia // *Frontiers in Neurology*. 2022. 12, 760164. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.760164>

19. Hirsch L., Jette N., Frolkis A., Steeves T., Pringsheim T. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Neuroepidemiology*. 2016. 46(4), 292-300. <https://doi.org/10.1159/000445751>

20. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality // *Neurology*. 1967, 17(5), 427-442. <https://doi.org/10.1212/wnl.17.5.427>

21. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55(3), 181-184. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>

22. Ikemura M., Saito Y., Sengoku R., Sakiyama Y., Hatsuta H., Kanemaru K., Sawabe M. et al. Lewy body pathology involves cutaneous nerves // *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2008, 67(10), 945-953. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318186de48>

23. Iodice V., Low D.A., Vichayanrat E., Mathias C.J. Cardiovascular autonomic dysfunction in MSA and Parkinson's disease: similarities and differences // *J Neurol Sci.* 2011, 310(1-2), 133-138. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.07.014>
24. Jagadeesan A. J., Murugesan R., Vimala Devi S., Meera M., Madhumala G., et al. Current trends in etiology, prognosis and therapeutic aspects of Parkinson's disease: a review // *Acta Biomed.* 2017. 88(3), 249-262. <https://doi.org/10.23750/abm.v88i3.6063>
25. Jain S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease // *Parkinsonism and Related Disorders*, 2011. 17(2), 77-83. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.08.022>
26. Kass-Iliyya L., Javed S., Gosal D., Kobylecki C., Marshall A., Petropoulos I.N. et al. Small fiber neuropathy in Parkinson's disease: A clinical, pathological and corneal confocal microscopy study // *Parkinsonism and Related Disorders.* 2015. 21(12), 1454-1460. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.10.019>
27. Khoo T.K., Yamall A.J., Duncan G.W., Coleman S., O'Brien J.T., Brooks D.J., Barker R.A., Burn D.J. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. // *Neurology.* 2013, 80(3), 276-281. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827deb74>
28. Krishnan S., Sarma G., Sarma S., Kishore A. Do nonmotor symptoms in Parkinson's disease differ from normal aging? // *Mov Disord.* 2011, 26(11), 2110-2113. <https://doi.org/10.1002/mds.23826>
29. Maillat A., Krack P., Lhommée E., Météreau E., Klingner H., Favre E., Le Bars D., Schmitt E. et al. The prominent role of serotonergic degeneration in apathy, anxiety and depression in de novo Parkinson's disease // *Brain.* 2016. 139(Pt 9), 2486-2502. <https://doi.org/10.1093/brain/aww162>
30. Nègre-Pagès L., Regragui W., Bouhassira D., Grandjean H., Rascol O. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey // *Mov Disord* (2008), 23(10), 1361-1369. <https://doi.org/10.1002/mds.22142>
31. Orimo S., Suzuki M., Inaba A., Mizusawa H. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis // *Parkinsonism Relat Disord.* 2012., 18(5), 494-500. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.01.009>
32. Postuma R.B., Berg D., Stern M., Poewe W., Olanow C.W., Oertel W., Obeso J. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease // *Mov Disord* 2015, 30(12), 1591-1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
33. Saito Y., Shioya A., Sano T., Sumikura H., Murata M., Murayama S. Lewy body pathology involves the olfactory cells in Parkinson's disease and related disorders // *Mov Disord,* 2016. 31(1), 135-138. <https://doi.org/10.1002/mds.26463>
34. Sakakibara R., Kishi M., Ogawa E., Tateno F., Uchiyama T., Yamamoto T., Yamanishi T. Bladder, bowel, and sexual dysfunction in Parkinson's disease // *Parkinsons Dis.* 2011. 924605. <https://doi.org/10.4061/2011/924605>
35. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease // *J Neurochem.* 2016, 139 Suppl 1, 318-324. <https://doi.org/10.1111/jnc.13691>
36. Witjas T., Kaphan E., Azulay J. P., Blin O., Ceccaldi M., Pouget J., Poncet M., Chérif A. A. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling // *Neurology,* 2002, 59(3), 408-413. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.3.408>

**Сведения об авторах:**

**Ермагамбетова Айгуль Пазылбековна** – к.м.н., руководитель кафедры неврологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, г.Актобе, Республика Казахстан. тел 87472193323; [aiguler72@mail.ru](mailto:aiguler72@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3230-0433>

**Кабдрахманова Гульнар Баяновна** – д.м.н., профессор кафедры неврологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, г.Актобе, Республика Казахстан. тел 87013094021; [arinov93@mail.ru](mailto:arinov93@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6828-6437>

**Хамидулла Алима Абаевна** – PhD, доцент кафедры неврологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, г.Актобе, Республика Казахстан. тел 8 7071230612; [alimakhamidulla@mail.ru](mailto:alimakhamidulla@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5007-8151>

**Урашева Жаньылсын Урымбасаровна** – PhD докторант, ассистент кафедры неврологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, г.Актобе, Республика Казахстан. тел 87078863777; [janylsyn@mail.ru](mailto:janylsyn@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0041-9218>

**\* Контактная информация:**

**Утегенова Айгерим Беркиновна** – PhD, ассистент кафедры неврологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, г.Актобе, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0001-5830-9703>

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 030000, г.Актобе, ул. Гришина 72 Б, квартира 14,

**E-mail:** [87012226598@mail.ru](mailto:87012226598@mail.ru)

**Тел:** 8 701 222 65 98

Received: 28 November 2023 / Accepted: 04 February 2024 / Published online: 28 February 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.006

UDC 616-006.44

## ASSESSMENT OF THE IMPACT OF MEDICAL AND SOCIAL FACTORS ON THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS OF THE BLOOD SYSTEM

**Aliya K. Atabayeva**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7725-2255>

**Zaituna A. Khismetova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

**Adil Ye. Massalimov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-1933-3991>

**Zhadra Y. Kalbagayeva**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4398-3927>

**Dinara S. Serikova-Esengeldina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9470-9488>

**Evgeny L. Borshchuk**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0973-6343>

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

<sup>2</sup> University Hospital NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Orenburg State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russian Federation.

### Abstract

**Introduction.** Cancer is the second most common cause of death worldwide. Likewise, in Kazakhstan, it is a major health problem, and disease burden is escalating every year. Cancer chemotherapy produces unfavorable effects on the well-being of an individual. Since the past few years, quality of life (QoL) has been considered as the main goal of cancer treatment in the survival of a patient.

**Objective:** This study aimed to evaluate the QoL of patients with malignant neoplasms of the blood system and their factors, and to explore the factors associated with QoL of patients.

**Material and methods:** In this cross-sectional study spanning January to March 2023, we enrolled adult blood cancer patients from the Abay and East Kazakhstan regions, assessing the QoL in 199 individuals with malignant neoplasms of the blood system. The 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) served as the assessment tool for QoL. Statistical analyses, including independent-samples t-tests and one-way analysis of variance, were employed to compare QoL subscale scores among groups with diverse sociodemographic and clinical characteristics. Additionally, multiple regression analysis was conducted to identify factors associated with the QoL of patients and their determinants.

**Results:** The results unveil below-average HRQoL scores, emphasizing a notable impact on mental well-being. Notably, "Role Emotional" consistently reflects lower quality of life across various age groups. Gender disparities are observed, with females facing challenges in "Role Physical," while males encounter difficulties in "Role Emotional," "Vitality," and "Mental Health." Age-related differences in "General Health" and "Vitality" highlight the necessity for targeted interventions based on age groups. Logistic regression analysis identifies gender, age, social status, and treatment frequency as significant predictors influencing different components of HRQoL.

**Conclusion:** The findings underscore the importance of a holistic approach to cancer care, addressing medical, social, and psychological aspects for improved HRQoL and treatment outcomes.

**Keywords:** blood cancer, health-related quality of life (HRQoL), quality of life (QoL), factors, Kazakhstan

### Резюме

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

**Алия К. Атабаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7725-2255>

**Зайтуна А. Хисметова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

**Адиль Е. Масалимов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-1933-3991>

**Жадра Е. Калбагаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4398-3927>

**Динара С. Серикова-Есенгельдина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9470-9488>

**Евгений Л. Борщук**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0973-6343>

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

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

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Оренбург, Российская Федерация.

**Актуальность.** Рак является второй по распространенности причиной смертности во всем мире. Аналогичным образом, в Казахстане это серьезная проблема здравоохранения, и бремя болезней растет с каждым годом. Химиотерапия рака оказывает неблагоприятное воздействие на самочувствие человека. В последние несколько лет качество жизни (КЖ) рассматривается как основная цель лечения рака в выживании пациента.

**Цель.** Оценка качества жизни пациентов со злокачественными новообразованиями системы крови и их факторами, а также изучить факторы, связанные с качеством жизни пациентов.

**Материал и методы.** Было проведено перекрестное исследование, в период с января по март 2023 года, мы включили 199 взрослых больных раком крови из Абайской и Восточно-Казахстанской областей. Краткое анкетирование о состоянии здоровья из 36 пунктов (SF-36) служило инструментом оценки качества жизни. Статистический анализ, включая t-тесты для независимых выборок и односторонний дисперсионный анализ, использовался для сравнения показателей по подшкалам качества жизни среди групп с различными социально-демографическими и клиническими характеристиками. Дополнительно нами был проведен множественный регрессионный анализ для выявления факторов, связанных с качеством жизни пациентов, и их детерминант.

**Результаты.** Результаты отражают показатели качества жизни человека ниже среднего, подчеркивая заметное влияние на психическое благополучие. Примечательно, что «роль эмоционального функционирования» отражает более низкое качество жизни в различных возрастных группах. Наблюдаются гендерные различия, где преимущественно женщины сталкиваются с проблемами «физического функционирования», в свою очередь мужчины сталкиваются с трудностями в отношении «эмоционального функционирования», «жизненной активности» и «психического здоровья». Также отмечены возрастные различия в показателях «общее здоровье» и «жизнеспособность». Проведенный логистический регрессионный анализ определил пол, возраст, социальный статус и частоту лечения как значимые предикторы, влияющие на различные компоненты качества жизни человека.

**Заключение.** Результаты подчеркивают важность целостного подхода к лечению рака, учитывающего медицинские, социальные и психологические аспекты для улучшения качества жизни и результатов лечения.

**Ключевые слова.** Рак крови, качество жизни, связанное со здоровьем (HRQoL), качество жизни (QoL), факторы, Казахстан.

Түйіндеме

## ҚАН ЖҮЙЕСІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ БАР ПАЦИЕНТТЕРДІҢ ӨМІР САПАСЫНА МЕДИЦИНАЛЫҚ-ӘЛЕУМЕТТІК ФАКТОРЛАРДЫҢ ӘСЕРІН БАҒАЛАУ

**Алия К. Атабаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7725-2255>

**Зайтуна А. Хисметова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

**Адиль Е. Масалимов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-1933-3991>

**Жадра Е. Калбагаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4398-3927>

**Динара С. Серикова-Есенгельдина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9470-9488>

**Евгений Л. Борщук**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0973-6343>

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

<sup>2</sup> «Семей медицина университеті» КЕАҚ Университеттік Госпиталі, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Ресей Денсаулық сақтау министрлігінің «Орынбор мемлекеттік медицина университеті» федералды мемлекеттік бюджеттік жоғары оқу орны, Орынбор, Ресей Федерациясы.

**Кіріспе:** Обыр әлем бойынша өлім-жітімнің екінші себебі болып табылады. Сол сияқты, Қазақстанда бұл денсаулық сақтау жүйесінің күрделі проблемасы болып отыр және аурулардың ауыртпалығы жыл сайын артып келеді. Обырдың химия терапиясы адамның жай-күйіне жағымсыз әсер етеді. Соңғы бірнеше жылда өмір сапасы (ӨС) науқастың өмір сүруіндегі қатерлі обыр ауруларын емдеудің негізгі мақсаты ретінде қарастырылды.

**Мақсаты:** Зерттеудің мақсаты қан жүйесінің қатерлі ісігі бар пациенттердің өмір сапасын және олардың факторларын бағалау, сонымен қатар пациенттердің өмір сапасына байланысты факторларды зерттеу болды.

**Материалдар және әдістер:** 2013 жылғы қаңтар және 2023 жылғы наурыз аралығында Абай және Шығыс Қазақстан облыстарындағы қан обырына шалдыққан ересек науқастарды қостық, қан жүйесінің қатерлі ісігі бар 199 тұлғаның өмір сапасын бағалап, айқас зерттеу жүргізілді. 36 тармақтан (SF-36) тұратын денсаулық туралы қысқаша сауалнама (SF-36) өмір сапасын бағалау құралы болды. Тәуелсіз сұрыптау үшін t-тестерді және бір жақты дисперсиялық талдауды есептегенде статистикалық талдау әртүрлі әлеуметтік-демографиялық және клиникалық сипаттамалары бар топтар арасында өмір сапасының ішкі шкалалары бойынша көрсеткіштерді салыстыру үшін қолданылды. Сонымен қатар, пациенттердің өмір сапасына байланысты факторларды және олардың детерминанттарын анықтау үшін көптеген кемімелдік талдау қосымша жүргізілді.

**Нәтижелері:** Нәтижелер адамның өмір сүру сапасының орташа деңгейден төмен көрсеткіштерін көрсетеді, бұл психикалық әл-ауқатқа айтарлықтай әсер етеді. Айта кетерлік жайт, "эмоционалдық қызметтің рөлі" әртүрлі жас топтарындағы өмір сапасының төмендігін көрсетеді. Гендерлік айырмашылық байқалады, әйел адамдар көбінесе «физикалық қызмет» мәселелерімен бетпе-бет келеді, өз кезегінде ер адамдар «эмоционалдық қызметке», «өмірлік белсенділікке» және «психикалық денсаулыққа» қатысты қиындықтармен соқтығысады. Сонымен қатар «жалпы денсаулық» және «өмірге қабілеттілік» көрсеткіштерінде жас айырмашылығы байқалады.



Жүргізілген логистикалық кемімелдік талдау адамның өмір сапасының әртүрлі компоненттеріне әсер ететін елеулі предикторлар ретінде жынысын, жасын, әлеуметтік мәртебесін және емдеу жиілігін анықтады.

**Қорытындылар:** Нәтижелер өмір сапасын және емдеу нәтижелерін жақсарту үшін медициналық, әлеуметтік және психологиялық аспектілерін ескеріп, обырды емдеу тәсілдері тұтастығының маңыздылығына бас назар аударады.

**Негізгі сөздер:** қан обыры, денсаулықпен байланысты өмір сапасы (HRQoL), өмір сапасы (QoL), факторлар, Қазақстан.

### Bibliographic citation:

Atabayeva A.K., Khismetova Z.A., Massalimov A.Ye., Kalbagayeva Zh.Y., Serikova-Esengeldina D.S., Borshchuk E.L. Assessment of the impact of medical and social factors on the quality of life of patients with malignant neoplasms of the blood system // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 46-52. doi 10.34689/SH.2024.26.1.006

Атабаева А.К., Хисметова З.А., Масалимов А.Е., Калбагаева Ж.Е., Серикова-Есенгельдина Д.С., Борщук Е.Л. Оценка влияния медико-социальных факторов на качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями системы крови // *Наука и Здоровоохранение*. 2024. 1(Т.26). С. 46-52. doi 10.34689/SH.2024.26.1.006

Атабаева А.К., Хисметова З.А., Масалимов А.Е., Калбагаева Ж.Е., Серикова-Есенгельдина Д.С., Борщук Е.Л. Қан жүйесінің қатерлі ісігі бар пациенттердің өмір сапасына медициналық-әлеуметтік факторлардың әсерін бағалау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. 1 (Т.26). Б. 46-52. doi 10.34689/SH.2024.26.1.006

### Introduction

Worldwide, deaths due to malignancy are the second common leading cause of mortality. Globally, about one in six deaths is due to malignancy. Roughly, 70% of fatalities from cancers occur in low- and middle-income countries [12]. Health-related quality of life is a significant measure in hematological malignancies [8]. It is a major concern while treating the cancer patients due to severity of symptoms as well as long duration of treatment [7]. Cancer patients often experience multiple concurrent symptoms and those symptoms are the predictors of changes in patient function, treatment failures, and therapeutic outcomes. A study conducted in the USA reported that most of the blood cancer patients had worse health-related with multiple symptoms including fatigue, pain, psychological distress, and impairing treatment outcomes [5]. According to Global Cancer Statistics 2018, leukemia is estimated to account for 437,033 new cases and 309,006 deaths in 185 countries, with a mortality rate of 3.2% [3]. The 5-year survival rates vary from 47% to 95% depending on the malignancy [13]. In Asia, the incidence rate of cancer is expected to increase from 6.1 to 10.7 million in 2030, with an estimated increase in mortality rate from 4.1 to 7.5 million in 2030 [11].

Health-related quality of life is considered as an important endpoint in cancer. Assessing quality of life among blood cancer patients could contribute to improve treatment as well as survival of an individual [15]. Limited access to health care facilities, less number of qualified oncologists, lack of technical equipment for diagnosis are the major factors effecting adequate control and prevention of blood cancer. Moreover, lower literacy rate, poor socio-economic status, socially stigmatized situations, and paucity of early detection programs for blood cancer add to burden of disease [10]. Poor health-related quality of life among blood cancer patients has been reported, which highlights the need for appropriate counseling, social support, and financial support along with high quality medical treatment in collaboration with radiologists, surgeons, pathologists, pharmacists, and other health care team which can improve survival rate among blood cancer patients in Kazakhstan [14,2]. As cancer is a chronic disease due to which patients

feel difficulty to cope with it, which affects their health-related quality of life, and they become depressed due to limited social support. Extensive research has been conducted in developed world in this regard but limited data from developing countries, including Kazakhstan is available on this issue as most of the studies have focused on prevalence. Thus, the current research was designed to assess the Health-Related Quality of Life in individuals diagnosed with blood cancer, this study aimed to evaluate the QOL of patients with malignant neoplasms of the blood system and their factors, and to explore the factors associated with QOL of patients.

### Materials and methods

This was a cross-sectional study, conducted from January 2023 to March 2023, which enrolled all adult blood cancer patients registered at the healthcare facilities in the Abay and East Kazakhstan regions. The Regional Health Authority maintains a Clinical Registry, gathering essential information on confirmed blood cancer cases during regular clinical activities. Using the electronic database, details on individuals aged 18 and above were extracted, and these patients were contacted by phone to extend an invitation to join the study. The only exclusion criteria comprised psychiatric conditions leading to cognitive impairment, an inability to participate (as determined by the investigator), and patient refusal. All 199 individuals invited agreed to participate in the study.

#### Data collection tool

The tool utilized for data collection was the SF-36 questionnaire. We utilized the Short Form 36 (SF-36) health survey questionnaire, a concise version consisting of 36 questions. The Russian-language version of the RAND SF-36 health survey questionnaire was employed for this study and underwent validation as outlined by Pascoe *et al.* (2018), McHorney *et al.* (1993), and Pogosova *et al.* (2014). To ensure translation accuracy, the questionnaire was translated from Russian into Kazakh and compared with the original version. Subsequently, a pilot run involving a group of 10 randomly selected individuals was conducted to validate the translation's reliability and suitability. Minor adjustments were confirmed through the pilot testing results, and based on these findings,

the final corrected version of the questionnaire was employed for the current study. This standardized questionnaire is designed to identify physical health issues and assess overall mental health for a comprehensive evaluation of life quality. Comprising 36 items, the questionnaire is divided into 8 dimensions: PF (physical functioning), RP (restrictions due to physical problems), BP (body pain), GH (general health), VT (vitality/tiredness), SF (social functioning), RE (restrictions due to emotional problems), and MH (mental health). Both the physical and psychological aspects of patients were broadly evaluated. Each item (question) includes multiple suggested answers based on a scale principle.

*Statistical analysis*

Participants' characteristics were described using frequencies or percentages for categorical variables, and means with standard deviations or medians with interquartile ranges for continuous variables. The Quality of Life (QOL) subscale scores were compared between groups with different sociodemographic and clinical characteristics using independent-samples t-tests (for two groups) or one-way analysis of variance (for multiple groups). The normality of the continuous variables was tested using the Kolmogorov–Smirnov test. Total and subscale scores of the SF-36 were calculated using scoring algorithms. Multiple linear regression analyses were conducted to assess predictors of patients' total SF-36 score and physical domain and psychological domain scores. Sociodemographic and clinical variables for patients were also entered as independent variables. All tests were two-tailed, and a p-value of less than 0.05 was considered to be statistically significant. Data entry and statistical analyses were performed using SPSS version 23.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

**Results.** At the next stage of the research, we assessed the nonspecific quality of life in patients with malignant neoplasms of the blood system using the SF-36 questionnaires, respectively. Since this stage of the dissertation

research was conducted on the same sample as the study on satisfaction with medical care, in order to avoid data duplication, we do not provide a description of the sample, which is presented in section 4.1.

Table 1 displays the assessment of the quality of life in patients with malignant neoplasms of the blood system based on the components of the SF-36 instrument, which reported scores <50 and ≥50 for each component.

Table 1.

**General Characteristics of Nonspecific (SF-36) Quality of Life Assessment in Patients with Malignant Neoplasms of the Blood System.**

Instrument and Its Components	Mean	SD
<b>Physical Domain</b>	48,87	11,21
Physical Functioning	55,93	6,38
Role Physical	42,93	1,75
Bodily Pain	55,50	2,69
General Health	47,12	1,55
<b>Psychological Domain</b>	40,90	9,64
Vitality	50,50	3,89
Social Functioning	43,18	1,53
Role Emotional	44,10	1,33
Mental Health	48,10	5,53

\* – For functional scales, participants scoring <50 points have above-average quality of life, while those scoring ≥50 points have average or below-average quality of life.

In Table 2, the information obtained through the SF-36 nonspecific quality of life questionnaire revealed that the mean value (standard deviation) for the "Physical Health Component" was 48.87 (11.21) points, significantly higher than the "Psychological Health Component," where the mean value was 40.90 (9.64) points. Substantial decreases in quality of life scores were noted in the following scales: "Role Physical" - 42.93 (1.75), "General Health" - 47.12 (1.55), "Social Functioning" - 43.18 (1.53), "Role Emotional" - 44.10 (1.33), and "Mental Health" - 48.10 (5.53) points.

Table 2.

**Results of Quality of Life Assessment in Patients with Malignant Neoplasms of the Blood System According to Gender.**

Instrument and Its Components	Gender				t	Df	p-value
	Female		Male				
	Mean	SD	Mean	SD			
SF-36							
<b>Physical Domain</b>	50,53	11,30	47,44	10,98	-1,947	5	0,053
Physical Functioning	52,17	6,34	60,27	6,36	-1,790	5	0,075
Role Physical	36,08	1,69	50,81	1,78	-2,385	5	0,018
Bodily Pain	52,26	2,60	59,23	2,75	-1,830	5	0,069
General Health	47,60	1,48	46,69	1,61	0,821	5	0,413
<b>Psychological Domain</b>	42,56	9,46	39,46	9,60	-2,282	5	0,024
Vitality	47,45	3,84	54,02	3,86	-2,392	5	0,018
Social Functioning	41,71	1,40	44,45	1,55	1,012	5	0,313
Role Emotional	51,45	1,36	37,7	1,29	-2,176	5	0,031
Mental Health	51,52	5,45	45,13	5,52	-2,042	5	0,042

Upon stratifying the participants by gender and analyzing the quality of life levels using the SF36 questionnaire, statistically significant differences were found in the physical health component criterion: "Role Physical" - p=0.018. Specifically, in terms of "Role Physical," individuals of the female population exhibited below-

average quality of life scores - 36.08 points, compared to their male counterparts - 50.81 points, respectively. Regarding the psychological health component, statistically significant differences were identified in the following criteria: "Vitality" - p=0.018, "Role Emotional" - p=0.031, "Mental Health" - p=0.042. It is noteworthy that, concerning

the "Role Emotional" criterion, individuals of the male gender experienced below-average quality of life – 37.7 points (Table 3).

Table 3 presents the results of the quality of life assessment in patients with malignant neoplasms of the blood system based on age.

Table 3.

#### Results of Quality of Life Assessment in Patients with Malignant Neoplasms of the Blood System Based on Age.

Instrument and Its Components	Age, years												F (ANOVA)	D.f.	p-value
	18-25 years		25-35 years		35-45 years		45-55 years		55-65 years		65 years >				
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD			
<b>Physical Domain</b>	47,47	10,58	45,41	11,98	46,66	12,06	46,30	12,69	51,23	12,08	44,25	12,50	1,36	5	0,24
Physical Functioning	53,75	5,70	48,96	6,72	52,00	6,96	51,75	7,23	61,15	6,71	47,73	7,44	0,66	5	0,64
Role Physical	40,28	1,71	38,79	1,76	36,66	1,79	46,25	1,71	51,95	1,84	39,58	1,74	0,56	5	0,70
Bodily Pain	45,27	2,52	44,13	2,52	48,4	2,77	42,25	2,81	55,89	2,63	37,91	2,70	1,27	5	0,13
General Health	47,91	1,88	43,27	2,19	47,00	1,79	44,37	2,24	51,66	1,85	41,66	1,90	4,34	5	0,01
<b>Psychological Domain</b>	38,27	9,05	38,58	8,42	39,93	7,30	40,67	7,47	43,61	8,67	39,16	10,27	1,93	5	0,09
Vitality	46,25	4,25	45,68	3,80	50,00	3,12	51,75	3,40	58,97	3,84	47,50	4,59	2,40	5	0,03
Social Functioning	58,33	1,97	60,77	1,97	61,66	2,22	61,87	2,20	50,00	2,05	69,27	1,81	1,89	5	0,09
Role Emotional	28,70	1,26	26,4	1,42	27,7	1,31	20,00	1,23	13,67	1,40	20,83	1,46	0,59	5	0,71
Mental Health	44,88	5,47	45,51	5,46	47,33	5,16	47,90	5,25	56,92	5,59	43,00	6,05	1,76	5	0,12

The analysis of the relationship between age and quality of life revealed statistically significant differences in the criteria of "General Health" and "Vitality." The lowest average quality of life scores for the "General Health" criterion in the patient age group (65 years and older) were 41.66 points (SD=1.90), while the highest scores for this criterion were observed in the patient age group (55-65 years) – 51.66 points (SD=1.85) (F (ANOVA)= 4.34; D.f.=5; p=0.01). Similarly, the lowest average quality of life scores for the "Vitality" criterion in the patient age group (25-35 years) were 45.68 points (SD=3.80), while the highest scores for this criterion, as with the previous one, were recorded in the patient age group (55-65 years) – 58.97 points (SD=3.84) (F (ANOVA)= 2.40; D.f.=5; p=0.03). It is important to note that in all age groups, the "Role

Emotional" criterion shows the lowest scores compared to other criteria, indicating below-average quality of life in these patients. No statistically significant differences were found between groups for the remaining criteria.

The results of assessing the prognostic impact of medical and social factors on the physical component of nonspecific quality of life in patients with malignant neoplasms of the blood system (according to the SF-36 questionnaire) indicated that the most significant predictors of deterioration in the patients' nonspecific quality of life scores were: educational level, age, gender, social status, dispensary registration duration of observation by a hematologist, hematologist's communication regarding the patient's disease characteristics, and the frequency of treatment in a hematological hospital over the last year (Table 4).

Table 4.

#### Multiple Logistic Regression Analysis of the Impact of Medical and Social Factors on Nonspecific Quality of Life in Patients with Malignant Neoplasms of the Blood System (SF-36 Physical Domain).

Predictors	Quality of Life (SF-36 Physical Domain)	
	B	P-value
Level of education	Average and higher education	0,988
	Primary education	
Gender	Female	0,975
	Male	
Age	Under 45 years	1,023
	Over 45 years	
Social status	Employed	1,003
	Unemployed	
Dispensary registration	Married	1,096
	Not married	
Duration of observation by a hematologist	Less than 7 years	1,080
	More than 7 years	
Information provided by the hematologist about the patient's disease characteristics	Yes	1,041
	No	
Frequency of treatment in a hematological hospital over the last year	Less than 3 times	1,005
	More than 3 times	

In Table 5, information is presented regarding the physical component of health, where the most significant influence was observed only concerning gender ( $p < 0.005$ ). In turn, Table 5 provides the results of studying the impact

of medical and social factors on the psychological component of nonspecific quality of life in patients with malignant neoplasms of the blood system (according to the SF-36 questionnaire).

Table 5.

**Multiple logistic regression analysis of the influence of medical and social factors on nonspecific quality of life in patients with malignant neoplasms of the blood system (SF-36 psychological domain).**

Predictors		Quality of Life (SF-36 Psychological Domain)	
		B	P-value
Level of education	Average and higher education	0,987	0,083
	Primary education		
Gender	Female	0,964	0,029
	Male		
Age	Under 45 years	0,993	0,711
	Over 45 years		
Social status	Employed	0,985	0,013
	Unemployed		
Dispensary registration	Married	1,061	0,620
	Not married		
Duration of observation by a hematologist	Less than 7 years	1.022	0,965
	More than 7 years		
Information provided by the hematologist about the patient's disease characteristics	Yes	1.032	0,386
	No		
Frequency of treatment in a hematological hospital over the last year	Less than 3 times	1,024	0,222
	More than 3 times		

According to Table 5, the most significant influences on the psychological component of nonspecific quality of life were gender and social status ( $p < 0.005$ ).

**Discussion**

The global impact of malignancy on mortality is substantial, particularly in low- and middle-income countries, where the majority of cancer-related deaths occur. Hematological malignancies, including leukemia, contribute significantly to this burden. This study aimed to assess the Health-Related Quality of Life (HRQoL) in individuals diagnosed with blood cancer, recognizing its importance as a key endpoint in cancer care. Estimation of HRQoL is important in blood cancer, as it helps both patients and physicians in choosing better treatment option and improve health outcomes of patients [9].

The findings revealed that blood cancer patients, especially those in lower-income countries like Kazakhstan, face significant challenges in accessing adequate healthcare. Factors such as limited healthcare facilities, a shortage of qualified oncologists, insufficient diagnostic equipment, lower literacy rates, poor socio-economic status, and the absence of early detection programs contribute to the burden of the disease. This underscores the necessity for comprehensive healthcare strategies that go beyond medical treatment, emphasizing counseling, social support, and financial assistance. Cancer diagnosis alters the family functioning and imposes a financial strain on the family which might make the patient perceive a loss of family. Family members experience psychological stress which in turn causes problems in their job, including absence, a decrease in their productivity, threat of dismissal, and financial issues [1].

The results of the SF-36 questionnaire highlighted that patients exhibited below-average quality of life scores in various domains, with substantial decreases in physical and

psychological components. The assessment of the "Physical Health Component" revealed significantly higher scores than the "Psychological Health Component," emphasizing the pronounced impact on mental well-being. Notably, the "Role Emotional" criterion consistently indicated below-average quality of life across all age groups. These findings are in line with the findings of a study conducted in the USA where most of the patients stated poor mental functioning [6].

Gender differences were evident in the analysis, with females experiencing below-average quality of life in the "Role Physical" criterion, while males faced challenges in the "Role Emotional," "Vitality," and "Mental Health" criteria. Age-related disparities were found in "General Health" and "Vitality," emphasizing the need for targeted interventions based on age groups. These results are in line with findings of studies from the USA and Korea where blood cancer patients suffered from pain and fatigue affecting their overall life activities [1,4]. The multiple logistic regression analysis indicated that various medical and social factors significantly influenced the physical component of quality of life. Noteworthy predictors included gender, age, social status, and the frequency of treatment in a hematological hospital. For the psychological component, gender and social status emerged as significant predictors.

The study provides valuable insights into the challenges faced by blood cancer patients in Kazakhstan and emphasizes the interconnectedness of medical, social, and psychological factors influencing HRQoL. The findings underscore the need for a holistic approach to cancer care, addressing not only medical aspects but also the social and psychological well-being of patients. Implementing targeted interventions based on identified predictors can contribute to improving HRQoL and treatment outcomes in this population.

**Conclusion**

Thus, our thorough investigation into the dimensions of life quality and related determinants provides a nuanced understanding of the healthcare delivery process within the specialized field of "hematology." This analysis furnishes valuable insights into the intricacies of the healthcare system as experienced by patients contending with malignant neoplasms of the blood system, revealing areas that warrant enhancement. The conspicuous interconnections among all examined factors emphasize their direct influence on treatment outcomes, particularly in the pursuit of achieving remission. Therefore, all stakeholders need to collaborate to design appropriate interventions for addressing poor health-related quality of life and depression among blood cancer patients which in turn will enhance treatment outcomes and better survival rates.

**Authorship contributions:**

**Atabayeva A.K., Khismetova Z.A. and Borshchuk E.L.** - were major contributors to the study and made substantial contributions to the conception and design of the study.

**Atabayeva A.K., Massalimov A.Ye., Kalbagayeva Zh.Y., Serikova-Esengeldina D.S.** - participated in the collection of study materials.

**Atabayeva A.K., Khismetova Z.A.** - and performed data collection and statistical analyses of the data. Participated in writing the manuscript. Authenticate all original data.

**Funding.** The authors declared that this study received no financial support.

**Conflict of Interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Publication details:** This material has not been published in other publications and is not pending review by other publishers.

**Literature:**

1. Andersen L. et al. Coping Skills Interventions for Fatigue in Adults with Hematologic Malignancies: A Systematic Review // *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*. 2023. Vol. 40, № 2. P. 183–201.

2. Atabayeva A. et al. Health-Related Quality of Life and Treatment Satisfaction of Patients with Blood Cancer in Kazakhstan: A Cross-Sectional Study // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2023. Vol. 24, № 7. P. 2397–2403.

3. Bray F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide

for 36 cancers in 185 countries // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018. Vol. 68, № 6. P. 394–424.

4. Chen C.L. et al. Outcomes and Prognostic Factors in Critical Patients with Hematologic Malignancies // *Journal of Clinical Medicine*. 2023. Vol. 12, № 3. P. 89.

5. Efficace F. et al. Optimizing health-related quality of life in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors // *Expert Review of Hematology*. 2021. Vol. 14, № 3. P. 293–302.

6. Kobayashi D., Morishita S. Physical Exercise and Immune Function in Patients with Hematological Malignancies // *Physical Therapy and Research in Patients with Cancer*. 2023. P. 191–214.

7. Kinoshita Y. et al. Reliability, validity, and responsiveness of the Japanese version of the EORTC QLQ-ELD14 in evaluating the health-related quality of life of elderly patients with cancer // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2023. Vol. 149, № 8. P. 4899–4914.

8. Lau C. et al. Disparities in access to palliative care facilities for patients with and without cancer: A retrospective review // *Palliative Medicine*. 2021. Vol. 35, № 6. P. 1191–1201.

9. Momenimovahed Z. et al. Ovarian cancer in the world: Epidemiology and risk factors // *International Journal of Women's Health*. 2019. Vol. 11. P. 287–299.

10. Nct. Calm for Hematological Cancer Sleep Disturbance. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT05294991>. 2022.

11. Sankaranarayanan R., Ramadas K., Qiao Y. lin. Managing the changing burden of cancer in Asia // *BMC Medicine*. 2014. Vol. 12, № 1. P. 3.

12. Siegel R.L. et al. Cancer statistics, 2023 // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2023. Vol. 73, № 1. P. 17–48.

13. Tsang M. et al. The Value of an Embedded Outpatient Palliative Care Program in Malignant Hematology: Concurrent Care and the Impact on Health Care Utilization // *Blood*. 2020. Vol. 136, № Supplement 1. P. 14–15.

14. Turdaliyeva B. et al. Prevalence and Associated Factors of Depression Symptoms in Women Newly Diagnosed with Breast Cancer in Kazakhstan // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2022. Vol. 23, № 7. P. 2483–2489.

15. Yfantis A. et al. Health-related quality of life of young women with breast cancer. Review of the literature // *Journal of B.U.ON*. 2018. Vol. 23, № 1. P. 1–6.

**Corresponding author:**

**Aliya Atabayeva** - doctoral student in the field of "Public Health" at the Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan;

**Address:** (071403) Kazakhstan, Abay Region, Semey, 103 Abay Kunanbayev St.

**E-mail:** aliya.atabayeva@smu.edu.kz

**Phone:** +7 775 390 02 69

Получена: 08 Ноября 2023 / Принята: 15 Февраля 2024 / Опубликована online: 28 Февраля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.007

УДК 614.253.52

## **ОЦЕНКА УРОВНЯ ПОДГОТОВЛЕННОСТИ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР ОРГАНИЗАЦИЙ ПМСП К ОКАЗАНИЮ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ: ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

**Александра В. Машарипова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2152-2564>

**Насихат К. Нургалиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2244-1053>,

**Гульмира А. Дербисалина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3704-5061>

НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

### **Аннотация**

Растущая нехватка кадров в сфере паллиативной помощи становится все более ощутимой. Несмотря на то, что медсестры составляют самую большую группу специалистов в области здравоохранения, мало что известно об их роли в паллиативной помощи на всех уровнях ее оказания. Необходимо отметить важную роль медсестер в обеспечении всеобщего доступа к паллиативной помощи, особенно на этапе ПМСП. Отсутствие профессиональной подготовки и низкий уровень осведомленности о паллиативной помощи среди специалистов здравоохранения представляет собой серьезное препятствие на пути улучшения паллиативной помощи. Ввиду того, что медсестры во всех медицинских учреждениях активно вовлечены в оказание медицинских услуг пациентам, страдающим тяжелыми заболеваниями, они должны иметь достаточный уровень знаний и опыта в области паллиативной помощи. Особенно важно, чтобы специалисты, активно вовлеченные в процесс оказания паллиативной помощи, имели глубинное понимание философии паллиативного ухода.

Таким образом, целью нашего исследования является определение уровня знаний в области оказания паллиативного ухода у медицинских сестер, работающих в организациях ПМСП.

**Ключевые слова:** паллиативная помощь, сестринское дело, медицинская сестра, знания, образование, PCQN.

### **Summary**

## **THE LEVEL OF PREPAREDNESS OF NURSES IN PRIMARY HEALTH CARE ORGANIZATIONS TO PROVIDE PALLIATIVE CARE: A CROSS-SECTIONAL STUDY**

**Alexandra V. Masharipova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2152-2564>

**Nassikhat K. Nurgaliyeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2244-1053>,

**Gulmira A. Derbissalina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3704-5061>

<sup>1</sup> NJSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan.

The growing shortage of palliative care staff is becoming increasingly noticeable. Although nurses constitute the largest group of health care professionals, little is known about their role in palliative care at all levels of care. It is necessary to note the important role of nurses in ensuring universal access to palliative care, especially at the primary care stage. Lack of professional training and low awareness of palliative care among healthcare professionals represents a major barrier to improving palliative care. Because nurses in all health care settings are actively involved in the provision of health care services to patients suffering from serious illness, they must have sufficient knowledge and experience in palliative care. It is especially important that professionals actively involved in palliative care have a thorough understanding of the philosophy of palliative care.

Thus, the purpose of our study is to determine the level of knowledge in the field of palliative care among nurses working in primary health care organizations.

**Keywords:** palliative care, nursing, nurse, knowledge, education, PCQN.

Түйіндеме

## АЛҒАШҚЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ-САНИТАРЛЫҚ КӨМЕК ҰЙЫМДАРЫНДАҒЫ МЕДБИКЕЛЕРДІҢ ПАЛЛИАТИВТІК КӨМЕК КӨРСЕТУГЕ ДАЙЫНДЫҚ ДЕҢГЕЙІ: КӨЛДЕНЕҢ ЗЕРТТЕУ

**Александра В. Машарипова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2152-2564>

**Насихат К. Нургалиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2244-1053>

**Гульмира А. Дербисалина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3704-5061>

<sup>1</sup> «Астана медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Паллиативтік көмек көрсететін персоналдың жетіспеушілігі барған сайын байқалады. Медбикелер денсаулық сақтау саласындағы мамандардың ең үлкен тобын құраса да, олардың көмектің барлық деңгейлеріндегі паллиативтік көмектегі рөлі туралы аз мәлімет бар. Паллиативтік көмекке әмбебап қолжетімділікті қамтамасыз етуде, әсіресе алғашқы медициналық көмек көрсету сатысында медбикелердің маңызды рөлін атап өту қажет. Кәсіби дайындықтың болмауы және денсаулық сақтау мамандарының паллиативтік көмек туралы хабардарлығының төмендігі паллиативтік көмекті жақсартудағы негізгі кедергі болып табылады. Барлық медициналық мекемелердегі медбикелер ауыр сырқаттан зардап шегетін науқастарға медициналық қызмет көрсетуге белсенді қатысатындықтан, олардың паллиативтік көмек көрсету бойынша жеткілікті білімі мен тәжірибесі болуы керек. Әсіресе, паллиативтік көмек көрсетумен белсенді айналысатын мамандардың паллиативтік көмектің философиясын жетік түсінуі маңызды.

Зерттеудің мақсаты – алғашқы медициналық-санитарлық көмек ұйымдарында жұмыс істейтін медбикелердің паллиативтік көмек саласындағы білім деңгейін анықтау.

**Түйін сөздер:** паллиативтік көмек, медбике, медбике, білім, білім, PCQN.

### Библиографическая ссылка:

*Машарипова А.В., Нургалиева Н.К., Дербисалина Г.А.* Оценка уровня подготовленности медицинских сестер организаций ПМСП к оказанию паллиативной помощи: поперечное исследование // Наука и Здравоохранение. 2024. 1(Т.26). С. 53-60. DOI 10.34689/SH.2024.26.1.007

*Masharipova A.V., Nurgaliyeva N.K., Derbissalina G.A.* The level of preparedness of nurses in primary health care organizations to provide palliative care: a cross-sectional study // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 53-60. DOI 10.34689/SH.2024.26.1.007

*Машарипова А.В., Нургалиева Н.К., Дербисалина Г.А.* Алғашқы медициналық-санитарлық көмек ұйымдарындағы медбикелердің паллиативтік көмек көрсетуге дайындық деңгейі: көлденең зерттеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. 1 (Т.26). Б. 53-60. DOI 10.34689/SH.2024.26.1.007

### Введение

Паллиативный уход направлен на облегчение симптомов и стресса и является задачей мультидисциплинарной команды, где важную роль играет каждый специалист, включая медицинскую сестру. Паллиативная помощь не должна оказываться только в конце жизни пациента, она должна начинаться с момента постановки диагноза и продолжаться в течение всего периода заболевания [2, 3].

Медсестры проводят больше времени с пациентами и их семьями, чем любой другой медицинский работник. Квалифицированный уход уменьшает страдания и бремя тяжелобольных пациентов [30]. С одной стороны медсестры могут играть непосредственную роль в ведении основного заболевания, лечении симптомов, коммуникации пациентов, учитывая их глубокое понимание потребностей и моделей поведения пациентов. С другой же стороны, они могут выступать в роли экспертов для защиты прав и интересов пациентов при принятии решений в вопросах лечения [1, 2]. Когда пациент приближается к смерти, сестринские вмешательства включают в себя: выявление целей

пациента в отношении лечения; консультирование пациента и членов его семьи; общение с членами междисциплинарной команды и отстаивание предпочтений пациента; управление симптомами; эмоциональная и духовная поддержка [23]. Несмотря на то, что медсестры составляют самую большую группу специалистов в области здравоохранения, мало что известно об их роли в паллиативной помощи на всех уровнях ее оказания. Всемирная организация здравоохранения подчеркивает, что отсутствие профессиональной подготовки и низкий уровень осведомленности о паллиативной помощи среди специалистов здравоохранения представляет собой серьезное препятствие на пути улучшения паллиативной помощи [4]. Зная, что профессию медсестры трудно описать, существует необходимость определить ее роль и функции в сотрудничестве с другими профессионалами в мультидисциплинарной команде при оказании паллиативной помощи [27].

Возможность предоставления паллиативной помощи должна быть во всех медицинских учреждениях и, что важно, на уровне первичной медико-санитарной

помощи рядом с домом пациента [29]. Подавляющее большинство людей, нуждающихся в паллиативной помощи, предпочитают оставаться дома, поэтому с медицинской и этической точек зрения необходимо, чтобы паллиативная помощь оказывалась по месту жительства в рамках первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) [24, 32]. Необходимо отметить важную роль медсестер в обеспечении всеобщего доступа к паллиативной помощи, особенно на этапе ПМСП, благодаря повышению авторитета и статуса медсестер, адаптации медсестринского образования к практическим потребностям клинических условий, систематическому обучению и улучшению профессиональных компетенций в уходе за пациентом [3, 26]. Согласно статистическим данным, более 50% людей предпочитают провести последние часы жизни дома рядом с родными и близкими людьми, однако примерно 75% пациентов или даже больше умирают в больницах. Кроме того, выполнены исследования, подтверждающие положительное влияние системы оказания паллиативной помощи на дому по сравнению с обычным уходом в условиях медучреждений на снижение бремени симптомов у тяжелобольных пациентов. Именно по этой причине необходимо повышать качество оказания паллиативной помощи не только в стационарных условиях, но и в ПМСП [11, 17].

Самые распространенные барьеры на пути оказания качественной паллиативной помощи были многократно описаны. Они включают в себя: недостаточное понимание философии и сущности паллиативной помощи, недостаточный уровень знаний, недоступность паллиативной помощи, отсутствие специализированного образования и практических навыков, нежелание медсестер менять привычную практику, и вносить какие-либо изменения, нехватка времени, ограниченные ресурсы, низкий кадровый потенциал и др. [14, 20].

Всемирная организация здравоохранения подчеркивает, что отсутствие профессиональной подготовки и низкий уровень осведомленности о паллиативной помощи среди специалистов здравоохранения представляет собой серьезное препятствие на пути улучшения паллиативной помощи [4]. В Республике Казахстан было проведено множество реформ в области паллиативной помощи, однако, согласно статистическим данным, более 80% медицинского персонала не обладают базовыми знаниями о паллиативной помощи [19]. Проблема подготовки специалистов по паллиативной помощи должна быть признана на государственном уровне. Необходимо усовершенствовать систему подготовки медицинских кадров по паллиативной помощи [18].

**Целью исследования** было определение уровня знаний в области оказания паллиативного ухода у медицинских сестер, работающих в организациях ПМСП.

**Материалы и методы.** Проведено наблюдательное поперечное исследование среди 565 медсестер, работающих в организациях ПМСП по городу Астана. Опрос был проведен в период с января по декабрь 2022 года.

Перед началом исследования было получено этическое одобрение от локального этического комитета НАО «Медицинский университет Астана» (протокол №15 от 21 октября 2021г.). Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 года. Все участники исследования были проинформированы о целях исследования перед проведением опроса и подписали информированное согласие на участие. Опрос был анонимным. Перед началом опроса участники исследования были предупреждены о том, что результаты, полученные в ходе опроса, не повлекут за собой негативных последствий для них, ответы будут использоваться в обобщенном виде и только в данном исследовании гарантируется конфиденциальность.

Респондентам было предложено заполнить анонимную анкету, которая состояла из двух частей. Первая часть касалась демографических характеристик, таких как возраст, пол, опыт работы, уровень образования, обучение. Вторая часть анкеты содержала вопросы, относящиеся к процессу оказания паллиативной помощи населению, где был использован специализированный опросник (The palliative care quiz for nursing (PCQN)). Этот инструмент содержит 20 вопросов, которые сгруппированы по трем подшкалам, а именно: «Философия и принципы паллиативной помощи» (пункты №1, 9, 12, 17); «Лечение и контроль боли и других симптомов» (пункты № 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 13, 14, 15, 16, 18, 20) и «Психосоциальные аспекты ухода» (пункты № 5,11,19). Эти подшкалы суммируются для получения общего балла для каждого участника. Общие баллы варьируются от 0 до 20, причем более высокие баллы указывают на более высокий уровень знаний. Ответы представлены следующим образом: «верно», «неверно» и «я не знаю» [28].

Для статистической обработки всех данных использовался пакет для социальных наук SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0. Непрерывные переменные были представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, а категориальные переменные были представлены в виде числа и процента. Коэффициент корреляции был использован для изучения взаимосвязи между демографическими/профессиональными переменными и подшкалами опросника PCQN. Уровень значимости был принят на уровне 0,05.

#### **Результаты.**

В исследование были включены 565 человек, которые полностью понимали цель этого исследования и добровольно согласились принять в нем участие. Среди участников были медсестры, которые работают в организациях первичной медико-санитарной помощи и обеспечивают уход на дому за тяжелобольными пациентами. Большинство участников были женщины (94,5%). Возраст респондентов колеблется от 19 до 65 лет, средний возраст составляет  $36,90 \pm 11,08$  лет (ДИ: 35,99-37,82). Средняя продолжительность стажа работы составила  $12,11 \pm 9,83$  года (ДИ: 11,31-12,93). Более половины (52,4%) участников имели диплом о среднем профессиональном образовании в области сестринского дела (ТиПО), в то время как остальные респонденты имели высшее сестринское образование



(22,7% имели степень прикладного бакалавра, 17,2% - академического бакалавра и 7,8% - степень магистра). Большинство медсестер (60,2%) хотя бы раз в жизни проходили обучение или повышение квалификации в

области паллиативного сестринского ухода. В *таблице 1* представлены демографические характеристики респондентов.

Таблица 1.

#### Демографические характеристики участников исследования.

(Table 1. Demographic characteristics of study participants).

Параметры	Частота	%	M±SD (95% ДИ)
<b>Пол</b>			
Женский	534	94.5	
Мужской	31	5.5	
<b>Возраст (лет)</b>			36.9±11,08 (19-65)
18-25	62	10.97	
26-35	249	44.07	
36-50	167	29.56	
≥50	87	15.40	
<b>Стаж работы (лет)</b>			12.1 ± 9.8 (1-45)
1-10	312	55.22	
11-20	153	27.08	
21-30	63	11.15	
≥31	37	6.55	
<b>Уровень образования</b>			
ТиПО	296	52.4	
Прикладной бакалавр	128	22.7	
Академический бакалавр	97	17.2	
Магистр	44	7.8	
<b>Обучение по паллиативному сестринскому уходу</b>			
Да	340	60.2	
Нет	225	39.8	

Общий средний балл, отражающий уровень знаний медсестер в области паллиативной помощи составил  $9,06 \pm 2,93$  из 20 возможных баллов (*таблица 2*). Минимальный и максимальный баллы составили 0 и 19 соответственно. Ни один из участников не набрал максимально возможного балла.

Результаты исследования показали, что почти две трети респондентов (63%) набрали от 6 до 10 баллов, что можно интерпретировать как ограниченный уровень знаний. Кроме того, только 9 медсестер (1,59%) продемонстрировали высокий уровень знаний, набрав более 15 баллов, что свидетельствует об умеренном уровне знаний в области паллиативной помощи (*рисунок 1*).

Таблица 2.

#### Средние баллы по опроснику PCQN и его подшкалам.

(Table 2. Mean scores on the PCQN questionnaire and its subscales).

Средние баллы (возможный диапазон)	M ± SD
Общий балл (0–20)	9.06 ± 2.93
Философия и принципы паллиативной помощи (0–4)	1.41 ± 0.98
Психосоциальные аспекты ухода (0–3)	1.16 ± 0.87
Лечение и контроль боли и других симптомов (0–13)	6.49 ± 2.35

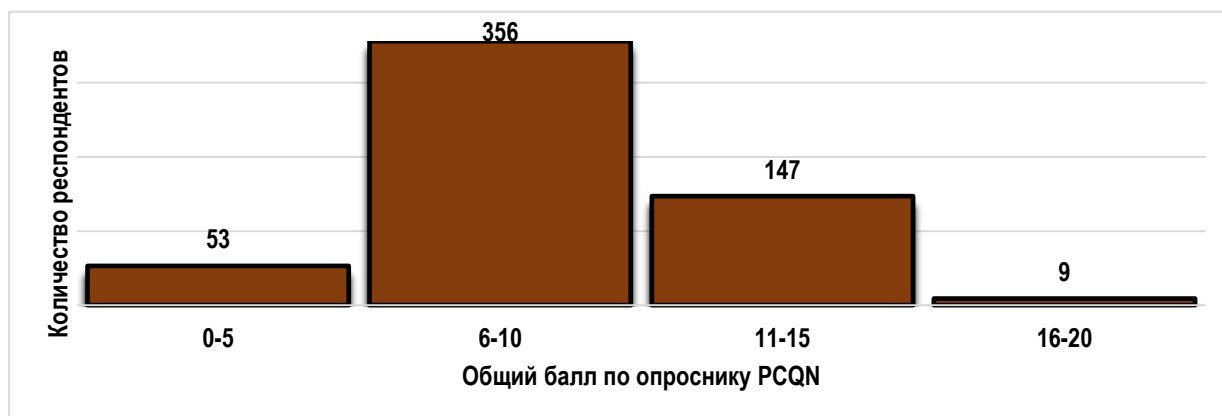


Рисунок 1. Распределение участников в зависимости от диапазона полученных баллов.

(Figure 1. The number of participants who scored points by ranges)

Как видно из *таблицы 3*, большинство правильных ответов (49,95%) было получено по категории "Лечение и контроль боли и других симптомов". Наименьшее

количество правильных ответов (35,18%) пришлось на категорию "Философия и принципы паллиативной помощи".

Таблица 3.

**Процентное соотношение правильных и неправильных ответов по трем подшкалам опросника PCQN.**

(Table 3. Percentages of correct and incorrect answers on three subscales of the PCQN questionnaire).

Шкалы	Правильные ответы (%)	Неправильные ответы (%)
Философия и принципы паллиативной помощи	35.18	64.82
Психосоциальные аспекты ухода	38.58	61.42
Лечение и контроль боли и других симптомов	49.95	50.05
Общий	45.29	54.71

На рисунке 2 показано количество правильных и неправильных ответов по каждому пункту. Процент правильных ответов варьировался от 78,58% до 15,91%. Они оба относятся к категории "Лечение и контроль боли и других симптомов". Так, пункт № 18, в котором говорилось, что проявления хронической боли отличаются от проявлений острой боли, получил наибольшее количество правильных ответов (78,58%). Но на вопрос № 7, в котором говорилось, что зависимость является серьезной проблемой, когда морфин используется на долгосрочной основе для обезболивания, почти все участники ответили неправильно (84,09%).

Результаты исследования показали, что медсестры, которые имели более продолжительный опыт работы ( $p < 0,036$ ) и проходили обучение по паллиативной помощи ( $p < 0,020$ ), получили баллы по опроснику значительно выше тех медсестер, которые имели маленький стаж работы и не проходили обучения. Кроме того, была обнаружена статистически значимая связь между более высоким уровнем знаний в области оказания паллиативного ухода и уровнем образования медсестры ( $p < 0,041$ ), а также возрастом ( $p < 0,023$ ). Однако, пол респондентов не показал существенной связи.

**Обсуждение.**

В данном обсервационном поперечном исследовании изучался уровень знаний медсестер организаций ПМСП в области оказания паллиативной помощи. Проведенное исследование продемонстрировало низкий уровень знаний медсестер. Лишь 2% из них набрали высокие баллы. Беря во внимание общие баллы по трем подшкалам используемого опросника, можно сделать вывод, что медсестры более сильны в работе с физическими проблемами пациентов с тяжелыми заболеваниями (боль и иные симптомы), чем с психологическими и духовными.

В нынешних реалиях паллиативная помощь является такой же необходимой и неотъемлемой частью системы ПМСП. Несмотря на растущую потребность в качественном оказании паллиативного ухода со стороны организаций ПМСП, наши результаты показали, что знания медсестер о паллиативной помощи были низкими/неадекватными (средний балл составил 9,06 из 20 максимально возможных баллов). Средний балл знаний респондентов о паллиативной помощи составил 9,06, что коррелирует с результатами более ранних исследований, проведенных в других

странах [9, 16]. Аналогичные результаты были получены в предыдущих исследованиях, проведенных в Эфиопии [9], Иране [7], Индии [12]. Однако, общий балл PCQN, полученный в нашем исследовании, был выше, чем у медсестер из Ирана [15], Индонезии [13], Палестины [31], Монголии [10], где средние баллы составили  $7.59 \pm 2.28$ ,  $7.78 \pm 3.56$ ,  $7.75 \pm 2.96$ ,  $7.15 \pm 2.31$ , соответственно.

Исследования, проведенные в странах, где хорошо развита паллиативная помощь, продемонстрировали более высокий результат, чем в нашем исследовании [21, 25].

Во многих исследованиях, проведенных ранее, вопросы с наибольшим количеством правильных ответов относились к подшкале «Лечение и контроль боли и других симптомов», как и в нашем исследовании [5, 8]. Причина более высокого уровня знаний о купировании боли и облегчении других симптомов может быть связана с тем фактом, что практикующие медсестры, и особенно те, кто работает в организациях ПМСП, чаще всего ухаживают за пациентами с хроническими заболеваниями, которым ежедневно требуются обезболивающие препараты и контроль симптомов.

Медсестры, имеющие большой опыт работы, более высокий уровень образования и прошедшие обучение паллиативному уходу, как правило, набирали более высокие баллы по опроснику PCQN, разница была статистически значимой.

В казахстанских медицинских университетах и колледжах внедрены дисциплины по паллиативной помощи, созданы курсы повышения квалификации. Несмотря на это, наше исследование показало, что 40% медсестер никогда не обучались паллиативной помощи. Этот результат согласуется с предыдущими исследованиями, проведенными в Палестине [6], Иордании [5] и Египте [22].

Очень важно повышать качество жизни пациентов, устранять симптомы, обеспечивать эмоциональную и психологическую поддержку пациентов и их родственников, проводить лечение в соответствии с современными, научно обоснованными клиническими рекомендациями, эффективность которых подтверждена многочисленными исследованиями. Медсестры, чаще всего контактирующие с пациентами и их семьями, в меньшей степени должны опираться на традиционные подходы в паллиативной помощи и индивидуальный опыт, тем самым предотвращая ненужные мероприятия.



Рисунок 2. Частота правильных и неправильных ответов по опроснику PCQN.

(Figure 2. Frequencies of correct and incorrect answers on the PCQN scale).

#### Выводы

Результаты показывают, что медсестры в недостаточной мере владеют знаниями в области

паллиативной помощи. Уровень образования, большой опыт работы, возраст и прохождение обучения по паллиативной помощи могут способствовать более

глубокому пониманию сущности паллиативного ухода. Медсестры в меньшей степени понимают философию и принципы паллиативной помощи, и имеют ограниченные знания в области психосоциального аспекта паллиативного ухода.

Медсестры играют важную роль в оказании высококачественной паллиативной помощи не только в условиях стационара, но и в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Организаторам системы здравоохранения следует сосредоточиться на разработке стратегий по повышению уровня знаний среди медсестер для оптимизации результатов лечения пациентов, внедрив комплексные программы непрерывного образования и/или повышение квалификации персонала.

**Конфликт интересов:** Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.**

Разработка концепции – Машарипова А.В.

Исполнение, обработка результатов, написание статьи: Машарипова А.В., Нургалиева Н.К., Дербисалина Г.А.

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

**Финансирование:** «Отсутствует».

**Литература:**

- ВОЗ. Экспресс-информация. Ноябрь 2019. Новые поступления в документационный Центр ВОЗ // Социальные аспекты здоровья населения. 2019. Т.65, № 6. 13с.
- Машарипова А.В., Нургалиева Н.К., Дербисалина Г.А. Актуальные проблемы и перспективы подготовки сестринских кадров для системы оказания паллиативной медицинской помощи // Профилактическая медицина. 2023, Т. 26, №2, С.24-30. <https://doi.org/10.17116/profmed20232602124>
- Машарипова А.В., Нургалиева Н.К., Дербисалина Г.А. Знания и навыки медицинских сестер при оказании паллиативной помощи пациентам на этапе ПМСП в зарубежных странах [обзор литературы] // Биология и интегративная медицина. 2021. №6 [53]. С.176-182.
- Achora S., Labrague L.J. An Integrative Review on Knowledge and Attitudes of Nurses Toward Palliative Care: Implications for Practice // J Hosp Palliat Nurs. 2019;21[1]:29-37. doi:10.1097/NJH.0000000000000481
- Abuhammad S., Muflih S., Alazzam S., Gharaibeh H., Abuismael L. Knowledge of pediatric palliative care among medical students in Jordan: A cross-sectional study // Ann Med Surg [Lond]. 2021;64:102246. doi:10.1016/j.amsu.2021.102246
- Abu-Odah H., Molassiotis A., Liu J.Y.W. Assessment of the Educational and Health Care System-Related Issues from Physicians' and Nurses' Perspectives Before Developing a Palliative Care Program Within the Palestinian Health Care System: A Cross-sectional Study // J. Hosp. Palliat. Nurs. 2022;24:E59–E75. doi:10.1097/NJH.0000000000000840.
- Dehghannezhad J., Hassankhani H., Taleghani F., Rahmani A., SattarPour S., Sanaat Z. Home Care Nurses' Attitude Towards and Knowledge of Home Palliative Care in

Iran: A Cross-Sectional Study // Iran J Nurs Midwifery Res. 2021;26[3]:272-278. doi:10.4103/ijnmr.IJNMR\_249\_19

8. Dimoula M., Kotronoulas G., Katsaragakis S., Christou M., Sgourou S., Patiraki E. Undergraduate nursing students' knowledge about palliative care and attitudes towards end-of-life care: A three-cohort, cross-sectional survey // Nurse Educ Today. 2019;74:7-14. doi:10.1016/j.nedt.2018.11.025

9. Etafa W., Wakuma B., Fetensa G. et al. Nurses' knowledge about palliative care and attitude towards end-of-life care in public hospitals in Wollega zones: A multicenter cross-sectional study // PLoS One. 2020;15[10]:e0238357. Published 2020 Oct 7. doi:10.1371/journal.pone.0238357

10. Gelegjams D., Yong Yoo J., Kim J., Sun Kim J. Undergraduate nursing students' palliative care knowledge and attitudes towards end-of-life care: a cross-sectional descriptive study // Contemp Nurse. 2020;56[5-6]:477-490. doi:10.1080/10376178.2021.1890165

11. Gomes B., Calanzani N., Curiale V., McCrone P., Higginson I.J. Effectiveness and cost-effectiveness of home palliative care services for adults with advanced illness and their caregivers // Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013[6]:CD007760. Published 2013 Jun 6. doi:10.1002/14651858.CD007760.pub2

12. Gupta M., Pruthi G., Gupta P., Singh K., Kanwat J., Tiwari A. Impact of End-of-Life Nursing Education Consortium on Palliative Care Knowledge and Attitudes Towards Care of Dying of Nurses in India: A Quasi-Experimental Pre-post Study // Am J Hosp Palliat Care. 2023;40[5]:529-538. doi:10.1177/10499091221108342

13. Hertanti N.S., Wicaksana A.L., Effendy C., Kao C.Y. Palliative Care Quiz for Nurses-Indonesian Version (PCQN-I): A Cross-cultural Adaptation, Validity, and Reliability Study // Indian J Palliat Care. 2021;27[1]:35-42. doi:10.4103/IJPC.IJPC\_76\_20

14. Hosseinejad A., Rassouli M., Jahani S., Elahi N., and Molavynejad S. Requirements for Creating a Position for Community Health Nursing Within the Iranian Primary Health Care System: A SWOT Analysis // Front Public Health, vol. 9, Jan. 2022, doi: 10.3389/fpubh.2021.793973.

15. Iranmanesh S., Razban F., Tirgari B., Zahra G. Nurses' knowledge about palliative care in Southeast Iran // Palliat Support Care. 2014;12[3]:203-210. doi:10.1017/S1478951512001058

16. Kim S., Lee K., Kim S. Knowledge, attitude, confidence, and educational needs of palliative care in nurses caring for non-cancer patients: a cross-sectional, descriptive study // BMC Palliat Care. 2020;19[1]:105. Published 2020 Jul 11. doi:10.1186/s12904-020-00581-6

17. Kreuter M., Bendstrup E., Russell A.M. et al. Palliative care in interstitial lung disease: living well // Lancet Respir Med. 2017;5[12]:968-980. doi:10.1016/S2213-2600(17)30383-1

18. Kunirova G., Shakenova A. Palliative Care in Kazakhstan // J Pain Symptom Manage. 2018;55[2S]:S36-S40. doi:10.1016/j.jpainsymman.2017.03.028

19. Masharipova A., Nurgaliyeva N., Dербисалина G. The problem of preparedness of nursing staff to provide palliative nursing care [a literature review] // Georgian Med News. 2022;[325]:27-32.

20. *McDarby M., Carpenter B.D.* Barriers and Facilitators to Effective Inpatient Palliative Care Consultations: A Qualitative Analysis of Interviews With Palliative Care and Nonpalliative Care Providers // *Am J Hosp Palliat Care*, vol. 36, no. 3, pp. 191–199, Mar. 2019, doi: 10.1177/1049909118793635.

21. *Mitchell G., McGreevy J., Preshaw D.H., Agnelli J., Diamond M.* Care home managers' knowledge of palliative care: a Northern Irish study // *Int J Palliat Nurs*. 2016;22(5):230-235. doi:10.12968/ijpn.2016.22.5.230

22. *Mohamed R.F., Ibrahim R.A.* Effect of palliative care guideline on nurses' knowledge, attitude, and practice at intensive care unit. *Egypt // J. Nurs. Health Sci.* 2021;2:81–109. doi: 10.21608/ejnh.2021.196022.

23. Open resources for nursing [Open RN], 17.4 Palliative Care Management // *AJN, American Journal of Nursing*, vol. 118, no. 3, p. 17, Mar. 2018, doi: 10.1097/01.NAJ.0000530929.65995.42.

24. *Palliative care in primary care - Pavilion Health Today*. [<https://www.pavilionhealthtoday.com/gm/palliative-care-in-primary-care/>] [accessed: Mar. 05, 2023].

25. *Raudonis BM, Kyba FC, Kinsey TA.* Long-term care nurses' knowledge of end-of-life care. *Geriatr Nurs*. 2002;23(6):296-301. doi:10.1067/mgn.2002.130270

26. *Rosa W.E.* Integrating Palliative Care into Global Health Initiatives: Opportunities and Challenges // *Journal of Hospice and Palliative Nursing*. 2018. №20(2). P.195–200. doi: 10.1097/NJH.0000000000000415

27. *Rosa W.E., Krakauer E.L., Farmer P.E.* et al. The global nursing workforce: realising universal palliative care // *Lancet Glob Health*. 2020;8(3):e327-e328. doi:10.1016/S2214-109X(19)30554-6

28. *Ross M.M., McDonald B., McGuinness J.* The palliative care quiz for nursing [PCQN]: the development of an instrument to measure nurses' knowledge of palliative care // *J Adv Nurs*. 1996. №23(1). P.126-137. doi:10.1111/j.1365-2648.1996.tb03106.x

29. *Rotar Pavlič D., Aarendonk D., Wens J., Rodrigues Simões J.A., Lynch M., Murray S.* Palliative care in primary care: European Forum for Primary Care position

paper // *Prim Health Care Res Dev*. 2019;20:e133. Published 2019 Sep 18. doi:10.1017/S1463423619000641

30. *Schroeder K., Lorenz K.* Nursing and the Future of Palliative Care // *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2018. №5(1). P.4. doi: 10.4103/APJON.APJON\_43\_17.

31. *Toqan D., Malak M.Z., Ayed A., Hamaideh S.H., Al-Amer R.* Perception of Nurses' Knowledge about Palliative Care in West Bank / Palestine: Levels and Influencing Factors // *J Palliat Care*. 2023;38(3):336-344. doi:10.1177/08258597221133958

32. WHO, "Integrating Palliative Care and Symptom Relief into Primary Health Care". 2018. №53(9). P.1–88. [<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274559/9789241514477-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>] [accessed: Mar. 28, 2023].

### References: [1-3]

1. VOZ. Ekspres-informatsiya. Noyabr' 2019. Novye postupleniya v dokumentatsionnyi Tsentri VOZ [WHO. Express information. November 2019. New arrivals to the WHO Documentation Center]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* [Social aspects of public health]. 2019. T.65, № 6. 13p. [in Russian]

2. Masharipova A.V., Nurgalieva N.K., Derbisalina G.A. Aktual'nye problemy i perspektivy podgotovki sestriiskikh kadrov dlya sistemy okazaniya palliativnoi meditsinskoi pomoshchi [Current problems and prospects for training nursing personnel for the system of palliative care]. *Profilakticheskaya meditsina* [Preventive Medicine]. 2023, T. 26, №2, pp.24-30. <https://doi.org/10.17116/profmed20232602124> [in Russian]

3. Masharipova A.V., Nurgalieva N.K., Derbisalina G.A. Znaniya i navyki meditsinskikh sester pri okazanii palliativnoi pomoshchi patsientam na etape PMSP v zarubezhnykh stranakh [obzor literatury] [Knowledge and skills of nurses in providing palliative care to patients at the primary care stage in foreign countries (literature review)]. *Biologiya i integrativnaya meditsina* [Biology and Integrative Medicine]. 2021. №6 [53]. pp.176-182. [in Russian]

### Сведения об авторах:

**1. Машарипова Александра Владимировна**, ORCID ID 0000-0003-2152-2564, магистр медицинских наук, докторант 2-го года обучения по специальности «Сестринская наука», НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан. E-mail: alexa\_0706@mail.ru. Телефон: 87029055469

**2. Нурғалиева Насихат Какимжановна**, ORCID ID 0000-0003-2244-1053, PhD, доцент кафедры общей врачебной практики с курсом доказательной медицины, НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан. E-mail: nnur-2007@mail.ru

**3. Дербисалина Гульмира Ахмадиновна**, ORCID ID 0000-0003-3704-5061, кандидат медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики с курсом доказательной медицины, НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан. E-mail: derbissalina@gmail.com

### Контактная информация:

**Машарипова Александра Владимировна** - магистр медицинских наук, докторант 2-го года обучения по специальности «Сестринская наука», НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Петрова 12/3, квартира 65.

**E-mail:** alexa\_0706@mail.ru.

**Телефон:** 87029055469

Получена: 09 Ноября 2024 / Принята: 05 Февраля 2024 / Опубликовано online: 28 Февраля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.008

УДК 618.146-006.6:616-051

## **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ РАБОТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА ГОРОДСКОЙ И СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ К СКРИНИНГУ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

**Индира А. Жетписбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9528-1196>

**Фатима Д. Касымбекова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6440-5590>

**Алла Э. Миреева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-9272-197X>

**Ляззат А. Нурсеитова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-4645-9945>

**Галия К. Кадырбаева**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-0343-1059>

**Шолпан К. Сармулдаева**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2494-8333>

**Наталья Е. Глушкова**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

<sup>1</sup> Казахский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», Кафедра «общей врачебной практики – 2», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> КГП на ПХВ «Городская поликлиника №29», Женская консультация, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Университет Международного Бизнеса, Кафедра «Международного медицинского факультета», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>5</sup> Казахский Национальный университет им. Аль-Фараби, Кафедра «Эпидемиологии, биостатистики и доказательной медицины», г. Алматы, Республика Казахстан

### **Резюме**

**Актуальность:** Рак шейки матки (РШМ) - одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин. Скрининг помогает снизить число случаев РШМ, но он эффективен только при участии 70% и более населения. Однако в Казахстане уровень участия составляет только 48-50%. Результаты многочисленных зарубежных исследований показывают, что можно повысить охват населения и их приверженность к скринингу путем обучения медицинского персонала и его активного привлечения к организации скрининга. Работа медицинского персонала непосредственно влияет на приверженность женщин и эффективность программ скрининга РШМ. В Казахстане есть исследования, изучающие проблемы реализации программы скрининга РШМ, но вопрос о влиянии работы медицинского персонала на приверженность городских и сельских женщин к скринингу РШМ еще недостаточно изучен.

**Цель исследования** – изучить влияние работы медицинского персонала на приверженность к прохождению скрининга на рак шейки матки городских и сельских женщин.

**Материалы и методы:** В исследовании применен кросс-секционный метод, количество участников составило 384 медицинских работника сельских и городских ПМСП Республики Казахстан. Респонденты поделены на 2 группы по территориальному месту расположения ЛПУ (город, село). Использовался дескриптивный анализ. Сравнения между группами проводились с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона, сила связи определялась критерием V Крамера. Для определения статистической значимости критический уровень  $\alpha$ -ошибки был принят равным 5%.

**Результаты:** Стаж работы участников: среди сельского медперсонала - 17,17 лет, среди городского - 14,3 года. Респонденты из сельских медицинских учреждений реже рекомендовали пациентам прохождение скрининга РШМ, была выявлена связь средней силы ( $V=0,2$ ). В сельских учреждениях основной причиной было ограниченное время на приеме пациентов (23,6%). Городские медицинские работники наиболее часто отвечали: «Это не относится к моим обязанностям, скринингом занимается другое отделение» (33,8%). Были статистически значимые различия ( $\chi^2=12,41$ ,  $p<0,05$ ).

**Заключение:** Результаты проведенного исследования показывают, что далеко не все сотрудники ЛПУ рекомендуют на своих приемах проходить скрининг РШМ. В частности, сотрудники сельских медицинских организаций реже рекомендуют прохождение скрининга, что, в свою очередь, может влиять на низкую осведомленность и приверженность сельских женщин к скринингу РШМ.

**Ключевые слова:** скрининг РШМ, приверженность, сельское здравоохранение, медицинские работники.

## Abstract

**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE IMPACT OF THE WORK OF MEDICAL PERSONNEL IN URBAN AND RURAL AREAS ON THE ADHERENCE OF THE FEMALE POPULATION TO CERVICAL CANCER SCREENING****Indira A.Zhetpisbaeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9528-1196>**Fatima D.Kasymbekova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6440-5590>**Alla E.Mireeva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-9272-197X>**Lyazzat A.Nurseitova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-4645-9945>**Galiya K.Kadirbayeva**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-0343-1059>**Sholpan K.Sarmuldaeva**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2494-8333>**Natalya E.Glushkova**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436><sup>1</sup> Kazakhstan Medical University «High School of Public Health», Almaty, Republic of Kazakhstan;<sup>2</sup> «Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov», Department of «General Practice-2», Almaty, Republic of Kazakhstan;<sup>3</sup> «City polyclinic № 29», Women's consultation, Almaty, Republic of Kazakhstan;<sup>4</sup> University of International Business, Department of «International Medical Faculty», Almaty, Republic of Kazakhstan;<sup>5</sup> Al-Farabi Kazakh National University, Department «Department of Epidemiology, Biostatistics & Evidence Based Medicine», Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Background.** Globally, cervical cancer (CC) ranks among the most prevalent malignancies impacting women's reproductive health. Active screening significantly mitigates the incidence of invasive cervical cancer. However, the efficacy of screening programs relies on achieving a participation rate of 70% or more within the relevant age groups. This necessitates optimal population adherence to screening, a metric currently standing at 48-50% for cervical cancer screening in Kazakhstan. Literature reviews underscore various effective approaches to enhance population coverage and adherence, such as the training and involvement of healthcare personnel in screening organization. The World Health Organization attests that the success of CC screening programs hinges on the availability of an adequate number of medical personnel proficient in conducting screening tests, as well as executing subsequent diagnosis, treatment, and follow-up. Consequently, the influence of medical personnel on women's adherence to CC screening directly impacts the effectiveness of screening programs. While several studies have delved into the challenges of implementing cervical cancer screening programs in the Republic of Kazakhstan, the specific impact of medical personnel's work on the adherence of urban and rural women to cervical cancer screening remains insufficiently explored.

**The aim of the study.** This research aims to investigate the influence of medical personnel's work on adherence to cervical cancer screening in urban and rural women.

**Materials and Methods.** Employing a cross-sectional method, the study enrolled 384 medical workers from rural and urban primary care institutions in the Republic of Kazakhstan. Participants were categorized into two main groups based on the geographic location of the healthcare facility (city or rural). Descriptive analysis was used. Comparisons between the groups were carried out using Pearson's Chi-squared criterion, the strength of the bond was determined by Kramer's criterion V. To determine the statistical significance, the critical level of  $\alpha$ -error was assumed to be 5%.

**Results:** The work experience of the participants: among rural medical staff - 17.17 years, among urban ones - 14.3 years. Respondents from rural medical institutions were less likely to recommend that patients undergo CC screening; a relationship of medium strength was identified ( $V=0.2$ ). In rural institutions, the main reason was limited time to see patients (23.6%). City medical workers most often answered: "This does not apply to my functions; another department is involved in screening" (33.8%). There were statistically significant differences ( $\chi^2=12.41$ ,  $p<0.05$ ).

**Conclusion:** The study results highlight that not all hospital staff advocate for CC screening during appointments. Notably, employees of rural medical organizations demonstrate a lower likelihood of recommending screening, potentially contributing to the limited awareness and commitment of rural women to CC screening.

**Keywords:** CC screening, adherence, rural healthcare, medical workers.

Түйіндеме

## ҚАЛАЛЫҚ ЖӘНЕ АУЫЛДЫҚ ЕЛДІ МЕКЕНДЕРДЕГІ МЕДИЦИНА ҚЫЗМЕТКЕРЛЕРІНІҢ ЖҰМЫСЫНЫҢ ӘЙЕЛДЕР ХАЛҚЫНЫҢ ЖАТЫР МОЙНЫ ОНЫ ОБЫРЫНА СКРИНИНГТІК ТЕКСЕРУДЕН ӨТУІНЕ ӘСЕРІН САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУ

**Индира А. Жетписбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9528-1196>

**Фатима Д. Касымбекова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6440-5590>

**Алла Э. Миреева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-9272-197X>

**Ляззат А. Нурсейтова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-4645-9945>

**Галия К. Кадырбаева**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-0343-1059>

**Шолпан К. Сармулдаева**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2494-8333>

**Natalya E. Glushkova**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

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

<sup>2</sup> «С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КеАҚ, «Жалпы дәрігерлік практика-2» кафедрасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> ШЖҚ «№ 29 Қалалық емхана» МКК, әйелдер кеңес үйінің меңгерушісі, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> Халықаралық бизнес университеті, «Халықаралық медицина факультетінің» кафедрасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>5</sup> Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, «Эпидемиология, биостатистика және дәлелді медицина кафедрасы», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

**Өзектілік.** Дүние жүзінде жатыр мойны обыры (ЖМО) әйелдердің репродуктивті денсаулығына әсер ететін қатерлі ісіктердің ең көп таралған түрлерінің бірі болып табылады. Белсенді скрининг инвазивті жатыр мойны обырының жиілігін айтарлықтай төмендетеді. Дегенмен, скринингтік бағдарламалар тиісті жас топтарындағы халықтың 70% немесе одан да көп бөлігі қатысқанда ғана тиімді болады. Бұл халықтың скринингтік тексеруден өтуінің қажетті деңгейін талап етеді. Қазақстанда бұл көрсеткіш жатыр мойны обырының скринингі бойынша 48-50% құрайды. Әдебиеттердің шолуларына сүйене отырып, халықты қамтуды және жатыр мойны обырын скринингтік тексеруді ұстануды арттырудың көптеген тиімді тәсілдері бар, мысалы, скринингті ұйымдастыруға денсаулық сақтау қызметкерлерін оқыту және ынталандыру. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы скринингтік бағдарламаларының сәттілігі оларды жүргізуге қабілетті жеткілікті медициналық персоналдың болуына, сондай-ақ кейінгі диагностиканы, емдеуді және бақылауды жүзеге асыру мүмкіндігіне тікелей байланысты екенін растайды. Демек, медицина қызметкерлерінің жұмысы әйелдердің жатыр мойны обыры скринингін ынталылығына және скринингтік бағдарламалардың тиімділігіне тікелей әсер етеді. Бүгінгі таңда Қазақстан Республикасында жатыр мойны обырының скринингтік бағдарламасын енгізу мәселелерін зерттеген көптеген жұмыстар бар, бірақ медицина қызметкерлерінің жұмысының қалалық және ауылдық әйелдердің жатыр мойны обырының скринингін өтуіне ықпалы туралы мәселе жеткілікті зерттелмеген.

**Зерттеудің мақсаты.** Қалалық және ауылдағы әйелдердің жатыр мойны обырына скринингтік тексеруден өту ынталылығына медицина қызметкерлерінің жұмысының әсерін зерттеу.

**Материалдар мен әдістер.** Зерттеуде кросс-секционалды әдіс қолданылды, қатысушылар саны Қазақстан Республикасының ауылдық және қалалық емханалық мекемелерінен 384 медицина қызметкері болды. Сауалнамаға қатысушылар денсаулық сақтау мекемесінің аумақтық орналасуына қарай (қала, ауыл) 2 негізгі топқа бөлінді. Дескриптивті талдау қолданылды. Топтар арасындағы салыстырулар Пирсонның Хи-квадрат критерийін қолдана отырып жүргізілді, байланыс күші Крамердің V критерийімен анықталды. Статистикалық маңыздылығын анықтау үшін  $\alpha$ -қатенің сыни деңгейі 5% - ға тең қабылданды.

**Нәтижелер.** Қатысушылардың еңбек өтілі: ауылдық медицина қызметкерлері арасында – 17,17 жыл, қалалықтар арасында – 14,3 жыл. Ауылдық медициналық мекемелерден келген респонденттердің пациенттерге ЖМҚО скринингін өтуді ұсынбау ықтималдығы аз болды, орташа әсерлі қатынасы анықталды ( $V=0,2$ ). Ауылдық мекемелерде науқастарды қабылдау уақытының шектелуі басты себеп болды (23,6%). Көбінесе қалалық медицина қызметкерлері: «Бұл менің міндетіме жатпайды, скринингке басқа бөлімше тартылған» (33,8%) деп жауап берді. Статистикалық маңызды айырмашылықтар болды ( $\chi^2=12,41$ ,  $p<0,05$ ).

**Қорытынды.** Ауылдық медициналық ұйымдардың қызметкерлері скринингтік тексеруден өтуді ұсынбайды, бұл өз кезегінде ауыл әйелдерінің скринингке қатысты хабардарлығы мен ынтасының төмендігіне әсер етуі мүмкін.

**Түйінді сөздер:** жатыр мойны обыры скринингі, ынталылық, ауылдық денсаулық сақтау, медицина қызметкерлері.



**Библиографическая ссылка:**

Жетписбаева И.А., Касымбекова Ф.Д., Миреева А.Э., Нурсеитова Л.А., Кадырбаева Г.К., Сармулдаева Ш.К., Глушкова Н.Е. Сравнительный анализ влияния работы медицинского персонала городской и сельской местности на приверженность женского населения к скринингу рака шейки матки // Наука и Здоровоохранение. 2024. 1(Т.26). С. 61-70. doi 10.34689/SH.2024.26.1.008

Zhetpisbayeva I.A., Kasymbekova F.D., Mireeva A.E., Nurseitova L.A., Kadyrbaeva G.K., Sarmuldaeva Sh.K., Glushkova N.E. Comparative analysis of the impact of the work of medical personnel in urban and rural areas on the adherence of the female population to cervical cancer screening // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 61-70. doi 10.34689/SH.2024.26.1.008

Жетписбаева И. А., Касымбекова Ф. д., Миреева А. Э., Нурсеитова Л. А., Кадырбаева Г.К., Сармулдаева Ш.К., Глушкова Н.Е. Қалалық және ауылдық елді мекендердегі медицина қызметкерлерінің жұмысының әйелдер халқының жатыр мойны обырына скринингтік тексеруден өтуіне әсерін салыстырмалы талдау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. 1 (Т.26). Б.61-70. doi 10.34689/SH.2024.26.1.008

**Актуальность**

Рак шейки матки - третье по распространенности злокачественное новообразование, которое влияет на женское репродуктивное здоровье. Регулярное прохождение скрининга значительно сокращает риск развития инвазивного рака шейки матки (РШМ). Однако, чтобы программа скрининга была эффективной, необходимо, чтобы по ней прошло 70% или больше населения, соответствующего возраста. Другими словами, необходимо достичь необходимого уровня вовлеченности населения в скрининг.

В Казахстане только 48-50% населения участвует в скрининге на рак шейки матки. Это низкий показатель, который указывает на относительно низкую приверженность населения программе скрининга. В связи с этим, необходимы дополнительные меры для повышения осведомленности населения о важности скрининга на рак шейки матки и повышения уровня участия в программе. Это может включать информационные кампании, образовательные мероприятия и повышение доступности скрининга для населения.

Увеличение участия в программе скрининга на рак шейки матки является важным шагом для сокращения заболеваемости этим злокачественным новообразованием и снижения социальной и экономической нагрузки на систему здравоохранения. Это также поможет выявить рак шейки матки в ранних стадиях, когда успешное лечение и реабилитация возможны, что в конечном итоге спасет жизни женщин. [27,3,1].

Многочисленные обзоры литературы показывают, что существует множество эффективных подходов повышения охвата и приверженности населения к скринингу РШМ, в том числе: обучение медицинских работников, [15] напоминания пациентам [16,24,11,19,20,18,8,25,4], обратную связь с поставщиками услуг [19,21], устранение структурных барьеров [16,12], связанных с медицинским и немедицинским персоналом [20,10,7,22,17,26], планирование отдельных профилактических посещений [17,5], организационные изменения и одновременное объединение нескольких стратегий [6].

Согласно утверждению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эффективность программ скрининга рака шейки матки напрямую зависит от наличия достаточного количества медицинского персонала, способного проводить скрининговые тесты, а также от условий, в которых данный персонал может

проводить последующую диагностику, лечение и наблюдение.

Работа медицинского персонала имеет прямое влияние на приверженность женского населения к участию в программе скрининга на рак шейки матки. Если медицинский персонал не обладает необходимыми знаниями и навыками, а также не создаются подходящие условия для проведения скрининга и последующей медицинской помощи, женщины могут испытывать неудобства или даже отказываться от участия в скрининге.

Поэтому, важно создавать подходящие условия для работы медицинского персонала, включая обучение и постоянное повышение квалификации. Также необходимо осуществлять контроль качества и эффективность программы скрининга рака шейки матки, а также обеспечивать доступность данного медицинского сервиса для всех женщин, особенно тех, которые живут в отдаленных и мало обслуживаемых районах.

В целом, работа медицинского персонала играет ключевую роль в эффективности программ скрининга рака шейки матки и сохранении здоровья женщин. Важно обеспечить высокий профессионализм и доступность медицинского персонала, чтобы женщины могли получить качественную медицинскую помощь в рамках программы скрининга. [27]. Таким образом, работа медицинского персонала напрямую может повлиять на приверженность женского населения к скринингу на РШМ, впоследствии оказывая влияние на эффективность программы скрининга РШМ.

Исследования, посвященные влиянию работы медицинского персонала на приверженность женщин к скринингу рака шейки матки (РШМ), являются важным направлением исследований в области онкологии и общественного здравоохранения. Цель этих исследований - понять факторы, которые могут способствовать или препятствовать участию женщин в программе скрининга РШМ и выявить возможные стратегии для повышения уровня приверженности.

Несколько исследований подтверждают, что работа медицинских работников, включая врачей и медицинских сестер, может существенно повлиять на приверженность женщин к скринингу РШМ. Одна из ранних работ, показала, что пациентки, которые получали рекомендации о скрининге РШМ от своих врачей, имели гораздо большую вероятность пройти эту

процедуру. Это свидетельствует о важности активной позиции медицинского персонала в информировании и рекомендации пациенток о скрининге. [14]

Наряду с рекомендациями, непосредственное общение с медицинскими работниками также оказывает влияние на решение женщины о прохождении скрининга РШМ. Несколько исследований показали, что уровень поддержки, информированности и профессионализма медицинского персонала влияет на эмоциональное состояние и доверие пациенток, что в свою очередь влияет на приверженность к скринингу [28,13].

Для повышения уровня приверженности женщин к скринингу рака шейки матки (РШМ), различные исследования предлагают ряд рекомендаций. Одной из них является обучение медицинского персонала коммуникативным навыкам и способам мотивации. Хорошо подготовленный персонал может помочь улучшить информационную поддержку и снизить чувство стеснения у пациенток.

Кроме того, для повышения уровня приверженности женщин к скринингу РШМ важно повысить их осведомленность о необходимости этой процедуры и ее преимуществах. Это может быть достигнуто через различные каналы, включая проведение общественных кампаний и распространение информационных брошюр. Такие кампании должны быть разнообразными и привлекательными для женщин разного возраста, образования и социального статуса. Они должны фокусироваться не только на важности скрининга РШМ, но и на его результативности и возможных пользах для здоровья.

В целом, повышение уровня приверженности женщин к скринингу РШМ требует сочетания обучения медицинского персонала коммуникативным навыкам и способам мотивации, а также проведения информационных кампаний, осуществляемых через разные каналы. Этот комплексный подход может помочь улучшить информированность и осведомленность женщин о скрининге РШМ, что в итоге приведет к повышению уровня приверженности и, следовательно, повышению эффективности программ скрининга РШМ. [28]

Исследования по влиянию работы медицинского персонала на приверженность женщин к скринингу РШМ продолжаются, и их результаты могут быть полезными для разработки программ повышения приверженности к скринингу рака шейки матки, которые более эффективно описывают проблемы и потребности пациенток. Рекомендации врачей и качество общения с медицинскими работниками играют важную роль в принятии решения пациенткой о прохождении скрининга. Повышение качества обслуживания и информационной поддержки со стороны медицинских работников, а также повышение осведомленности женщин о необходимости скрининга, могут способствовать более высокому уровню приверженности к скринингу РШМ. Хотя проблемы реализации программы скрининга РШМ в Казахстане достаточно изучены, влияние медицинского персонала на приверженность к скринингу РШМ остается недостаточно исследованным.

### **Цель исследования**

Изучить влияние работы медицинского персонала на приверженность к прохождению скрининга на рак шейки матки городских и сельских женщин.

### **Материалы и методы**

В исследовании был применен кросс-секционный метод. Кросс-секционное исследование было проведено путем электронного анкетирования с марта 2022 г по май 2022 года. На основе аналогичных зарубежных анкет нами был разработан и валидизирован опросник по изучению влияния медицинского персонала на приверженность женщин к прохождению скрининга рака шейки матки. Опросник состоит из 23 вопросов, включающие следующие блоки: 1 - идентифицирующие данные, 2 – вопросы, определяющие знание о РШМ и о мерах профилактики, 3 – вопросы, определяющие знания о программе скрининга РШМ в РК (составлены на основе приказа МЗ РК от 30.10.2020 № 174/2020.), 4 – вопросы, определяющие практику в реализации программы скрининга РШМ. Анкетирование проводилось анонимным путем. Был использован пассивный метод информированного согласия. Перед началом прохождения электронного опроса, респондентам была представлена информация об исследовании, прочитав которое он вправе продолжить либо не начинать опрос. Протокол исследования был утвержден локальной этической комиссией Казахстанского медицинского университета «ВШОЗ»: IRB-A328 от 26/12/2022.

В исследование включены 384 медицинских работника сельских и городских учреждений первичной медико-санитарной помощи (ПМСП).

*Критериями включения являлись:*

1. Акушерки смотровых кабинетов
2. Участковые врачи гинекологи
3. Врачи кабинетов патологии шейки матки
4. Врачи общей практики.

*Критерии исключения:* медицинский персонал других специальностей, не входящих в критерии включения.

*Статистический анализ*

Для анализа данных мы использовали программное обеспечение SPSS версии 20.0 для Windows для выполнения статистического анализа. Для изучения результатов использовался дескриптивный анализ. Для номинальных переменных были представлены абсолютные числа и проценты (%), а сравнения между группами проводились с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Для определения силы связи между переменными использовался критерий V Крамера. Для определения статистической значимости критический уровень  $\alpha$ -ошибки был принят равным 5%.

### **Результаты.**

В ходе анкетирования было опрошено всего 384 участника: медицинские работники уровня ПМСП городских и сельских местностей. Респонденты были поделены на 2 основные группы по территориальному месту расположения ЛПУ (город, село). Участники имели различие по уровню образования, должностям и специальностям. Стаж работы в среднем составил: для сельского мед.персонала – 17,17 лет, для городского – 14,3 года. Подробное описание представлено в таблице 1.

Таблица 1.

**Общие характеристики респондентов в зависимости от территориальной локации работы (n, %).**

(Table 1. General characteristics of respondents depending on the territorial location of work (n, %)).

Характеристика	Территориальное расположение n=384	
	Город (n=219)	Село (n=165)
Уровень образования		
Средне-специальное	64 (29.2%)	46 (27.8%)
Высшее	155 (70.8%)	119 (72.2%)
Должность и специальность		
Участковые акушер-гинекологи	76 (34.7%)	60 (36.4%)
Врачи КПШ	21 (9.6%)	9 (5.4%)
Акушерки смотровых кабинетов	15 (6.9%)	6 (3.6%)
Участковые акушерки женских консультаций	49 (22.4%)	40 (24.3%)
Врачи общей практики	58 (26.4%)	50 (30.3%)

В данном исследовании проводился сравнительный анализ, связанный с предоставлением рекомендаций о прохождении скрининга рака шейки матки (РШМ) между медицинскими работниками городской и сельской местности. Полученные данные показывают, что сотрудники медицинских учреждений в сельской

местности реже рекомендуют своим пациентам проходить скрининг РШМ во время приема. Между сопоставляемыми признаками среди городских и сельских медицинских работников была получена связь средней силы ( $V=0,2$ ). Результаты отражены в таблице 2.

Таблица 2.

**Сравнительный анализ предложения рекомендаций пациентам к прохождению скрининга РШМ в зависимости от локации ЛПУ (n, %).**

(Table 2. Comparative analysis of the proposal of recommendations for patients to undergo CC screening depending on the location of the medical facility (n, %)).

Характеристика	Территориальное расположение n=384	
	Город (n=219)	Село (n=165)
Дают рекомендации о скрининге РШМ во время приема	97 (44,29%)	53 (32,12%)
Не дают рекомендаций о скрининге РШМ во время приема	122 (55,71%)	112 (67,88%)

Учитывая полученные результаты о предоставлении рекомендаций и советов к прохождению скрининга, на следующем этапе были проанализированы причины, которые могли поспособствовать возникновению данной ситуации. Анализ проводился путем сравнения распространенности указанных причин, среди медицинских работников городских и сельских медицинских учреждений.

Наиболее частой причиной, указанной респондентами из городских медицинских учреждений, было

заявление о том, что «Это не входит в мои обязанности, скринингом занимается другое отделение» – 74 (33,8%). С другой стороны, среди медицинского персонала сельских учреждений наиболее распространенной причиной было «Ограниченное время на приеме» – 39 (23,6%). Полученные результаты показали статистически значимые различия ( $\chi^2=12,41$ ,  $p<0,05$ ). Результаты анализа предоставлены в таблице 3. [2]

Таблица 3.

**Причины, по которым медицинскими работниками не были даны рекомендации к прохождению скрининга РШМ (n, %).**

(Table 3. Reasons why medical professionals did not give recommendations for CC screening (n, %)).

Характеристика	Место работы n=384		$\chi^2$	P
	Город n=122	Село n=112		
Это не входит в мои обязанности, скринингом занимается другое отделение	74 (33,8)	51 (30,9)	12,41	<0,05
За рутинным осмотром забываю давать дополнительную информацию пациентам	10 (4,6)	18 (10,9)		
Не хватает времени на приеме	34 (15,5)	39 (23,6)		
Считаю, что в этом нет необходимости, на скрининг пригласят в нужное время	4 (1,8)	4 (2,4)		
Рекомендуют скрининг	97 (44,3)	53 (32,1)		

В ходе данного исследования также проводилось определение знаний о раке шейки матки и об основных

нормативно-правовых актов, регламентирующих работу программы скрининга РШМ в Республике Казахстан.

Анализ проводился с использованием сравнений в группах, в зависимости от территориального места расположения ЛПУ (город/село). Результаты по оценке осведомленности о РШМ отражены в таблице 4.

Знание о раке шейки матки в данном вопросе оценивались согласно следующим характеристикам:

1. Рак шейки матки можно диагностировать на ранних стадиях
2. На сегодняшний день не существует ранней диагностики рака шейки матки
3. Рак шейки матки занимает одно из лидирующих мест по смертности
4. Рак шейки матки хорошо поддается лечению и имеет невысокий показатель смертности

Из всех вышеперечисленных ответов варианты 2 и 4 неверны. Соответственно, ответы, имеющие в комбинации данные варианты, снижают оценку знаний о раке шейки матки. Из результатов, отраженных в таблице 4, видно, что большинство опрошенных имеют достаточно правильные представления о РШМ, однако в комбинации ответов преобладают комбинации с вариантом «Рак шейки матки хорошо поддается лечению и имеет невысокий показатель смертности», что в свою очередь является неверным вариантом. Между сопоставляемыми признаками была получена связь средней силы ( $V=0,21$ ).

Таблица 4.

**Знание о раке шейки матки, (n, %).**

(Table 4. Awareness about cervical cancer, (n, %)).

Знание о РШМ	Территориальное расположение n=384		Итого
	Город=165	Село=219	
1. Рак шейки матки можно диагностировать на ранних стадиях	67	47	114
2. На сегодняшний день не существует ранней диагностики рака шейки матки	0	0	0
3. Рак шейки матки занимает одно из лидирующих мест по смертности	6	0	6
4. Рак шейки матки хорошо поддается лечению и имеет невысокий показатель смертности	4	2	6
1, 3, 4*	36	18	54
1, 4**	34	32	66
1, 2, 3***	6	0	6
1, 3****	66	66	132

Комбинированные ответы:

\* – Рак шейки матки можно диагностировать на ранних стадиях; рак шейки матки занимает одно из лидирующих мест по смертности; рак шейки матки хорошо поддается лечению и имеет невысокий показатель смертности

\*\* – Рак шейки матки можно диагностировать на ранних стадиях; рак шейки матки хорошо поддается лечению и имеет невысокий показатель смертности

\*\*\* – Рак шейки матки можно диагностировать на ранних стадиях; на сегодняшний день не существует ранней диагностики рака шейки матки; рак шейки матки занимает одно из лидирующих мест по смертности

\*\*\*\* – Рак шейки матки можно диагностировать на ранних стадиях; рак шейки матки занимает одно из лидирующих мест по смертности.

Знание НПА скрининга РШМ в РК регламентируется приказом МЗ РК от 30.10.2020 №174/2020. В предложенных вариантах ответов был 1 правильный вариант, остальные неверные. Из таблицы 5 видно, что больше половины респондентов сельской местности

ответили верно, респондентов из городов, ответивших правильно было - 82,1%.

Таблица 5 отражает результаты о знании нормативно-правового акта, регламентирующего работу программы скрининга РШМ в РК.

Таблица 5.

**Знание НПА скрининга РШМ в РК (n, %).**

(Table 5. Awareness of regulatory legal acts of CC screening in the Republic of Kazakhstan (n, %)).

Знание НПА скрининга РШМ	Территориальное расположение n=384		Итого
	Город=219	Село=165	
Приказ МЗ РК от 30.10.2020 №174/2020	180 (82,1%)	97 (58,8%)	277
Приказ МЗ РК от 10 ноября 2009 года № 685	7 (3,19%)	27 (16,36%)	34
Клинические протоколы МЗ РК	11 (4,56%)	29 (17,57%)	40
Рекомендации ВОЗ	5 (2,28%)	12 (7,27%)	17

**Обсуждение**

Скрининг рака шейки матки является важным этапом в предупреждении и лечении этого заболевания, которое является одним из наиболее распространённых форм онкологических заболеваний у женщин. Однако, несмотря на доступность и эффективность скрининга,

многие женщины всё ещё не проходят регулярное обследование. Многочисленные исследования, связанные с влиянием работы медицинского персонала на приверженность женщин к прохождению скрининга РШМ указывают на тесную связь между мнением и рекомендациями врачей и решением женщин о

прохождении скрининга рака шейки матки. Согласно работе *Johnson C.E. и коллег* [13] врачи играют ключевую роль в информировании пациенток о пользе скрининга и в преодолении возникающих опасений и сомнений. Они имеют возможность непосредственно рекомендовать женщинам прохождение этой процедуры и объяснить причины, по которым она важна в раннем выявлении рака шейки матки. Более того, врачи имеют несомненный авторитет и часто являются главными информационными источниками для пациенток. [28,13] В нашей работе были получены результаты, указывающие, на то, что не все медицинские работники на своих приемах рекомендуют женщинам прохождение скрининга, в частности сельские сотрудники реже дают аналогичные рекомендации в отношении скрининга РШМ. В свою очередь, это может повлиять на низкую осведомленность и приверженность женского населения к скринингу РШМ, в частности среди сельских женщин.

В исследовании, проведенном *Smith A., Jones L.* [23], было показано, что личность и коммуникативные навыки врача оказывают существенное влияние на приверженность пациенток к скринингу рака шейки матки. Врачи, которые проявляют понимание и эмпатию к предпочтениям пациенток, а также объясняют процедуру и последствия скрининга, оказывают большую поддержку пациентам и способствуют их приверженности к регулярным обследованиям. [23]

Помимо врачей, имеется все возрастающее количество исследований, подтверждающих важность роли медицинских сестер в приверженности пациенток к скринингу рака шейки матки. Работа *Gannon M., Dowling M.* [9] показала, что медицинские сестры, которые предлагают информацию о необходимости скрининга и объясняют его процесс, могут иметь даже большее влияние на женщин, чем врачи. Это объясняется тем, что медицинские сестры часто проводят больше времени с пациентами, чем врачи, и могут лучше учесть их индивидуальные потребности и опасения. [9] В наше исследование были включены как врачи, так и средний медицинский персонал. Однако, результаты опроса, предполагали изучение вопроса влияния работы медицинского персонала в целом на приверженность женского населения к скринингу РШМ, с детализацией в аспекте городской и сельской местности. По результатам которого был выявлено, что медицинские работники сельской местности реже давали рекомендации к прохождению скрининга, была получена связь средней силы ( $V=0,2$ ).

Таким образом, работа медицинского персонала существенно влияет на приверженность женщин к скринингу рака шейки матки. Врачи и медсестры, выполняющие свою функцию с высоким уровнем знаний и пониманием, оказывают ключевое воздействие на решение пациенток о регулярных обследованиях. Данная информация имеет важное практическое значение для медицинского сообщества, поскольку может помочь в разработке стратегий и программ, направленных на повышение приверженности к скринингу рака шейки матки и улучшение здоровья женщин в целом.

## Выводы.

1. Результаты проведенного исследования показывают, что привлечение пациентов медицинским персоналом к скринингу РШМ в процессе работы, проводят не все сотрудники.

2. В частности, медицинские работники сельских ПМСП, согласно полученным результатам исследования, реже проводят санитарно-просветительные беседы о необходимости скрининга РШМ во время своих приемов, между сопоставляемыми признаками в двух группах была получена связь средней силы ( $V=0,2$ ).

3. Наиболее частой причиной, по которой не были даны рекомендации к прохождению скрининга среди респондентов из городских медицинских учреждений, было заявление о том, что «Это не входит в мои обязанности, скринингом занимается другое отделение» – 74 (33,8%). Среди медицинского персонала сельских учреждений более частой причиной было: «Ограниченное время на приеме» – 39 (23,6%). Полученные результаты показали статистически значимые различия ( $\chi^2=12,41$ ,  $p<0,05$ ).

4. Также, существует необходимость в непрерывном обучении медицинского персонала о ключевых вопросах РШМ, современных методах диагностики и профилактики РШМ, а также повышать осведомленность о действующих НПА, регламентирующих работу программы скрининга РШМ: количество верно ответивших респондентов в городской местности – 82,1%, в сельской местности – 58,8%.

Следовательно, улучшение практики проведения просветительных работ и рекомендаций для привлечения целевой группы женского населения к скринингу РШМ позволит увеличить эффективность работы и реализации программы скрининга РШМ на уровне первичного звена.

## Вклады авторов:

*Вклад в концепцию – Глушкова Н.Е., Сармулдаева Ш.К., Миреева А.Э.*

*Научный дизайн – Глушкова Н.Е., Нурсеитова Л.А.*

*Исполнение заявленного научного исследования – Жетписбаева И.А., Касымбекова Ф.Д., Кадырбаева Г.К.*

*Интерпретация заявленного научного исследования – Жетписбаева И.А., Касымбекова Ф.Д.*

*Создание научной статьи – Жетписбаева И.А., Касымбекова Ф.Д., Сармулдаева Ш.К., Глушкова Н.Е.,*

**Финансирование:** это исследование не имело финансирования.

**Конфликт интересов:** нет.

## Литература:

1. *Бекмухамбетов Е.Ж., Балмагамбетова С.К.* Современные тенденции в области скрининга рака шейки матки // Онкология и радиология Казахстана. 2017. № 2(44). С. 30-33.

2. *Жетписбаева И.А., Касымбекова Ф.Д., Миреева А.Э., Нурсеитова Л.А., Сармулдаева Ш.К., Глушкова Н.Е.* Влияние работы медицинского персонала на приверженность к скринингу РШМ // Тезисы выступлений. XV Международный юбилейный конгресс КАРМ. Приложение к журналу «Репродуктивная

медицина», 2023. N4, С.1-36. DOI: 10.37800/RM.4(S1).2023.1-36

3. Шалабекова М.Т., Кудайбергенова Т.А. Влияние программ популяционного скрининга на показатели рака репродуктивной системы // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. 2018. №3. С. 67–75.

4. Abdul Rashid R.M., Mohamed M., Hamid Z.A., Dahlui M. Is the phone call the most effective method for recall in cervical cancer screening? Results from a randomised control trial // Asian Pac J Cancer Prev. 2013.14(10):5901-4. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.10.5901. PMID: 24289597.

5. Arroyave A.M., Penaranda E.K., Lewis C.L. Organizational change: a way to increase colon, breast and cervical cancer screening in primary care practices // J Community Health. 2011 Apr. 36(2):281-8. doi: 10.1007/s10900-010-9309-7. PMID: 20835777.

6. Brouwers M.C., De Vito C., Bahirathan L., Carol A., Carroll J.C., Cotterchio M., Dobbins M., Lent B., Levitt C., Lewis N., McGregor S.E., Paszat L., Rand C., Wathen N. What implementation interventions increase cancer screening rates? A systematic review // Implement Sci. 2011 Sep 29. 6:111. doi: 10.1186/1748-5908-6-111. PMID: 21958556; PMCID: PMC3197548.

7. Clark C.R., Baril N., Kunicki M., Johnson N., Soukup J., Ferguson K., Lipsitz S., Bigby J. REACH 2010 Breast and Cervical Cancer Coalition. Addressing social determinants of health to improve access to early breast cancer detection: results of the Boston REACH 2010 Breast and Cervical Cancer Coalition Women's Health Demonstration Project // J Womens Health (Larchmt). 2009 May. 18(5):677-90. doi: 10.1089/jwh.2008.0972. PMID: 19445616.

8. Everett T., Bryant A., Griffin M.F., Martin-Hirsch P.P., Forbes C.A., Jepson R.G. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening // Cochrane Database Syst Rev. 2011 May 11;2011(5):CD002834. doi: 10.1002/14651858.CD002834.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2021 Sep 6;9:CD002834. PMID: 21563135, PMCID: PMC4163962.

9. Gannon M., Dowling M. Increasing the uptake of cervical screening programs // Br J Nurs. 2008 Nov 13-26. 17(20):1280-4. doi: 10.12968/bjon.2008.17.20.31642. PMID: 19043332.

10. Han H.R., Song Y., Kim M., Hedlin H.K., Kim K., Ben Lee H., Roter D. Breast and Cervical Cancer Screening Literacy Among Korean American Women: A Community Health Worker-Led Intervention // Am J Public Health. 2017 Jan. 107(1):159-165. doi: 10.2105/AJPH.2016.303522. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27854539. PMCID: PMC5308166.

11. Hendren S., Winters P., Humiston S., Idris A., Li S.X., Ford P., Specht R., Marcus S., Mendoza M., Fiscella K. Randomized, controlled trial of a multimodal intervention to improve cancer screening rates in a safety-net primary care practice // J Gen Intern Med. 2014 Jan. 29(1):41-9. doi: 10.1007/s11606-013-2506-1. Epub 2013 Jul 2. PMID: 23818159. PMCID: PMC3889982.

12. Holden D.J., Jonas D.E. et al. Systematic review: enhancing the use and quality of colorectal cancer screening. 2010. In: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. York (UK): Centre for

Reviews and Dissemination (UK); 1995-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK79086/> (accessed: 20.02.24)

13. Johnson C. E., Mues K. E., Mayne S. L., Kiblawi A.N. Cervical cancer screening among immigrants and ethnic minorities: a systematic review using the Health Belief Model // Journal of Lower Genital Tract Disease, 2010. 14(3), 232-241. doi: 10.1097/LGT.0b013e3181c4f8db

14. Lee S., Chen L., Ma G.X. Challenges and opportunities in building a sustainable community-engaged health research agenda: Lessons learned from the Health of the Asian Indian Population (HAIP) Study // Journal of Health Care for the Poor and Underserved, 2009. 20(2 Suppl), 41-61.

15. Mac Laughlin K.L., Jacobson R.M., Radecki Breitkopf C., Wilson P.M., Jacobson D.J., Fan C., St Sauver J.L., Rutten L.J.F. Trends Over Time in Pap and Pap-HPV Cotesting for Cervical Cancer Screening // J Womens Health (Larchmt). 2019 Feb. 28(2):244-249. doi:10.1089/jwh.2018.7380.

16. Mader E.M., Fox C.H., Epling J.W., Noronha G.J., Swanger C.M., Wisniewski A.M., Vitale K., Norton A.L., Morley C.P. A Practice Facilitation and Academic Detailing Intervention Can Improve Cancer Screening Rates in Primary Care Safety Net Clinics // J Am Board Fam Med. 2016 Sep-Oct. 29(5):533-42. doi: 10.3122/jabfm.2016.05.160109.

17. Martinez-Gutierrez J., Jhingan E., Angulo A., Jimenez R., Thompson B., Coronado G.D. Cancer screening at a federally qualified health center: a qualitative study on organizational challenges in the era of the patient-centered medical home // J Immigr Minor Health. 2013 Oct. 15(5):993-1000. doi: 10.1007/s10903-012-9701-8. PMID: 22878911. PMCID: PMC3530661.

18. Peitzmeier S.M., Khullar K., Potter J. Effectiveness of four outreach modalities to patients overdue for cervical cancer screening in the primary care setting: a randomized trial // Cancer Causes Control. 2016 Sep. 27(9):1081-91. doi: 10.1007/s10552-016-0786-6. Epub 2016 Jul 22. PMID: 27447961.

19. Phillips C.E., Rothstein J.D., Beaver K., Sherman B.J., Freund K.M., Battaglia T.A. Patient navigation to increase mammography screening among inner city women // J Gen Intern Med. 2011 Feb. 26(2):123-9. doi: 10.1007/s11606-010-1527-2. Epub 2010 Oct 8. PMID: 20931294; PMCID: PMC3019333.

20. Rees I., Jones D., Chen H., Macleod U. Interventions to improve the uptake of cervical cancer screening among lower socioeconomic groups: A systematic review // Prev Med. 2018 Jun. 111:323-335. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.11.019. Epub 2017 Dec 2. PMID: 29203349.

21. Sabatino S.A., Habarta N., Baron R.C., Coates R.J., Rimer B.K., Kerner J., Coughlin S.S., Kalra G.P., Chattopadhyay S. Task Force on Community Preventive Services. Interventions to increase recommendation and delivery of screening for breast, cervical, and colorectal cancers by healthcare providers systematic reviews of provider assessment and feedback and provider incentives // Am J Prev Med. 2008 Jul. 35(1 Suppl):S67-74. doi: 10.1016/j.amepre.2008.04.008. PMID: 18541190.

22. Shah S.K., Nakagawa M., Lieblong B.J. Examining aspects of successful community-based programs

promoting cancer screening uptake to reduce cancer health disparity: A systematic review // *Prev Med.* 2020 Dec. 141:106242. doi: 10.1016/j.ypmed.2020.106242. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32882299. PMCID: PMC7704699.

23. Smith A., Jones L. The impact of healthcare practitioners' empathetic and communicative behaviors on female patients' decisions regarding cervical cancer screening // *Patient Education and Counseling*, 2015. 98(9), 1065-1071. doi: 10.1016/j.pec.2015.05.020

24. Spadea T., Bellini S., Kunst A., Stirbu I., Costa G. The impact of interventions to improve attendance in female cancer screening among lower socioeconomic groups: a review // *Prev Med.* 2010 Apr. 50(4):159-64. doi: 10.1016/j.ypmed.2010.01.007. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20093138.

25. Tseng D.S., Cox E., Plane M.B., Hla K.M. Efficacy of patient letter reminders on cervical cancer screening: a meta-analysis // *J Gen Intern Med.* 2001 Aug. 16(8):563-8. doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.016008567.x. PMID: 11556935. PMCID: PMC1495254.

26. Wells K.J., Luque J.S., Miladinovic B., Vargas N., Asvat Y., Roetzheim R.G., Kumar A. Do community health worker interventions improve rates of screening mammography in the United States? A systematic review // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Aug. 20(8):1580-98. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0276. Epub 2011 Jun 8. PMID: 21653645. PMCID: PMC3153589.

27. World Health Organization Screening for cervical cancer. Published 2020. Available from [https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab_1) (accessed: 20.02.24)

28. Zapka J., Taplin S.H., Ganz P., Grunfeld E., Sterba K. Multilevel factors affecting quality: examples from the cancer care continuum // *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2012 May. 2012(44):11-9. doi: 10.1093/jncimonographs/lgs005. PMID: 22623591. PMCID: PMC3482973.

#### References: [1-3]

1. Bekmuhambetov E.Zh., Balmagambetova S.K. Sovremennye tendentsii v oblasti skrininga raka sheiki matki [Current trends in cervical cancer screening]. *Onkologiya i radiologiya Kazakhstana* [Oncology and radiology of Kazakhstan]. 2017. № 2(44). pp. 30-33. [in Russian]

2. Zhetpisbaeva I.A., Kasymbekova F.D., Mireeva A.Je., Nurseitova L.A., Sarmuldaeva Sh.K., Glushkova N.E. Vliyanie raboty meditsinskogo personala na priverzhennost' k skriningu RShM [The impact of the work of medical staff on adherence to CC screening]. *Tezisy vystuplenii. XV Mezhdunarodnyi yubileinyi kongress KARM. Prilozhenie k zhurnalnu «Reproduktivnaya meditsina»* [Abstracts of speeches. XV International Jubilee Congress of the Kazakhstan Association of Reproductive Medicine. Appendix to the journal "Reproductive Medicine"]. 2023. N4. pp.1-36. DOI: 10.37800/RM.4(S1).2023.1-36 [in Russian]

3. Shalabekova M.T., Kudajbergenova T.A. Vliyanie programm populyatsionnogo skrininga na pokazateli raka reproduktivnoi sistemy [The impact of population-based screening programs on reproductive system cancer rates]. *Vestnik Almatinskogo gosudarstvennogo instituta usovershenstvovaniya vrachei* [Bulletin of the Almaty State Institute of Advanced Medical Training]. 2018. №3. pp. 67–75. [in Russian]

#### Сведения об авторах:

<sup>1</sup> **Жетписбаева Индира Армановна** – докторант, Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», тел.: 8 707 106 93 10, e-mail: Indira\_armanovna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9528-1196>, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>1</sup> **Касымбекова Фатима Даутовна** – докторант, Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», тел.: 8 701 718 23 03, e-mail: f.kassymbekova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6440-5590>, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> **Миреева Алла Эвельевна** - д.м.н., профессор кафедры «Общей врачебной практики – 2», «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», тел.:87013214008, e-mail: evelio7@mail.ru, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> **Нурсеитова Ляззат Асылбековна** - к.м.н., доцент кафедры «Общей врачебной практики - 2», «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», тел.: 8 701 799 75 36, e-mail: 70.lazzat@mail.ru, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> **Кадырбаева Галия Култаевна** – заведующая женской консультации, КГП на ПХВ «Городская поликлиника №29», тел.: 87770104064, e-mail: galiya.kadirbayeva@mail.ru, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> **Сармлдаева Шолпан Куанышбековна** – к.м.н., доцент кафедры, «Международного медицинского факультета», Университет Международного Бизнеса, тел.: 8 702 730 27 53, e-mail: sholpansarmuldaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2494-8333>, г. Алматы, Республика Казахстан.

<sup>4</sup> **Глушкова Наталья Егоровна** – доктор PhD, ассоциированный профессор кафедры « Эпидемиологии, биостатистики и доказательной медицины», Казахский Национальный университет им. Аль-Фараби, тел.: 8 702 803 25 08, e-mail: glushkovanatalyae@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>, , г. Алматы, Республика Казахстан.

#### Контактная информация:

**Жетписбаева Индира Армановна** – докторант третьего года обучения по специальности «Общественное здравоохранение», Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, мкр. Нуркент 5/6.

**e-mail:** Indira\_armanovna@mail.ru

**Тел.:** 8 707 106 93 10

Received: 27 January 2024 / Accepted: 20 February 2024 / Published online: 28 February 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.009

UDC 618.1+614.2 (574.551)

## ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF HOSPITALIZATION FOR GYNECOLOGICAL DISEASE IN ALMATY CITY

**Kamila M. Fayzullina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2031-9444>

**Bakhyt M. Sultanbekova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-9935-7243>

**Anuar D. Akhmetzhan**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-7451-9706>

**Nazgul Akhtayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0835-9814>

**Zaituna G. Khamidullina**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Karlygash N. Tazhibaeva**<sup>2,4,1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4947-3717>

**Saya B. Zhorabek**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5327-234X>

<sup>1</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> NCJSC «Astana Medical University», Astana, the Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> Almaty Regional Multidisciplinary Clinic, Almaty, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction.** Preserving and promoting women's health is a priority issue for health care leaders. As a woman ages, the prevalence of gynecological and somatic diseases increases. The gynecologic care delivery model revealed age-related differences in women's use of gynecologic care across different care settings.

**The aim** is to study the structure of the reasons for hospitalization of women with gynecological pathologies in hospitals in Almaty.

**Materials and methods.** We analyzed hospitalized cases associated with gynecological diseases in Almaty city from 2013 to 2023. Data were taken from the National Scientific Center for Health Development. In addition, statistical analysis was performed using the SPSS 13.0 program. To obtain more reliable results, statistical analysis was performed based on the monthly totals of each final variable. Linear regression was used to estimate the trajectories of the resulting variables over time. This analysis was used to estimate the change in the number of diseases compared to the change over time, by 5 years. Values of p less than 0.05 are considered statistically significant.

**Results.** The top of hospitalized cases with gynecological disease included uterine leiomyoma (D25) and female infertility (N97). Moreover, an increase in hospitalization is observed in female genital prolapse (N81) from 4.7% to 11.9%; benign ovarian neoplasm from 3.4% to 6.4% (D27). Forecast for the next five year shows that among women aged 18-39, uterine leiomyoma is likely to increase. Female infertility is expected to growth among young women, as well as an increase in female genital prolapse and benign ovarian tumors in all groups.

**Conclusion:** Globally the prevalence of gynecological pathologies is increasing over time, particularly in young reproductive women. Primary health care in Kazakhstan needs to strengthen efforts to prevent gynecological diseases and their risk factors throughout increasing of the health literacy among females as well as implementing young specific programs.

**Keywords:** gynecology, women's health, medical care.

### Абстракт

## АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПО ПОВОДУ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ В СТАЦИОНАРАХ ГОРОДА АЛМАТЫ

**Камила М. Файзуллина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2031-9444>

**Бахыт М. Султанбекова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-9935-7243>

**Ануар Д. Ахметжан**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-7451-9706>

**Назгуль Ахтаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0835-9814>

**Зайтуна Г. Хамидуллина**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Карлыгаш Н. Тажибаева**<sup>2,4,1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4947-3717>

**Сая Б. Жорабек**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5327-234X>



<sup>1</sup> НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»,

г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Казахский Национальный Университет имени Аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Алматинская областная многопрофильная клиника, г. Алматы, Республика Казахстан.

**Введение.** Сохранение и укрепление здоровья женщин является приоритетной задачей для руководителей здравоохранения. С возрастом женщины увеличивается распространенность гинекологических и соматических заболеваний. Модель оказания гинекологической помощи выявила возрастные различия в использовании женщинами гинекологической помощи в различных медицинских учреждениях.

**Целью исследования** является изучение структуры причин госпитализации женщин с гинекологической патологией в стационары г. Алматы.

**Материалы и методы.** Мы проанализировали госпитализированные случаи, связанные с гинекологическими заболеваниями, в городе Алматы с 2013 по 2023 год. Данные были взяты из Национального научного центра развития здравоохранения. Кроме того, статистический анализ был проведен с использованием программы SPSS 13.0. Для получения более надежных результатов был проведен статистический анализ на основе ежемесячных итоговых значений каждой конечной переменной. Линейная регрессия использовалась для оценки траекторий результирующих переменных с течением времени. Этот анализ был использован для оценки изменения числа заболеваний по сравнению с изменением во времени на 5 лет. Значения  $p$  менее 0,05 считаются статистически значимыми.

**Результаты.** В топ госпитализированных случаев с гинекологическими заболеваниями входили лейомиома матки (D25) и женское бесплодие (N97). Кроме того, наблюдается увеличение числа госпитализаций при выпадении женских половых органов (N81) с 4,7% до 11,9%; доброкачественном новообразовании яичников с 3,4% до 6,4% (D27). Прогноз на следующие пять лет показывает, что среди женщин в возрасте 18-39 лет лейомиома матки, вероятно, увеличится. Ожидается рост женского бесплодия среди молодых женщин, а также увеличение выпадения женских половых органов и доброкачественных опухолей яичников во всех группах.

**Вывод.** Во всем мире распространенность гинекологических патологий со временем растет, особенно среди молодых женщин репродуктивного возраста. Первичной медико-санитарной помощи в Казахстане необходимо активизировать усилия по профилактике гинекологических заболеваний и связанных с ними факторов риска посредством повышения медицинской грамотности среди женщин, а также реализации программ, ориентированных на молодежь.

**Ключевые слова:** гинекология, женское здоровье, медицинская помощь.

Түйіндеме

## АЛМАТЫ ҚАЛАСЫНЫҢ СТАЦИОНАРЛАРЫНДА ГИНЕКОЛОГИЯЛЫҚ ПАТОЛОГИЯҒА БАЙЛАНЫСТЫ ЕМДЕУГЕ ЖАТҚЫЗУ ҚҰРЫЛЫМЫН ТАЛДАУ

**Камила М. Файзуллина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2031-9444>

**Бахыт М. Султанбекова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-9935-7243>

**Ануар Д. Ахметжан**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-7451-9706>

**Назгуль Ахтаева**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0835-9814>

**Зайтуна Г. Хамидуллина**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Карлыгаш Н. Тажибаева**<sup>2,4,1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4947-3717>

**Сая Б. Жорабек**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5327-234X>

<sup>1</sup> «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Казахский Национальный Университет имени Аль-Фараби, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> Алматы Облыстық Көпсалалы Клиникасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Әйелдердің денсаулығын сақтау және нығайту денсаулық сақтау басшылары үшін басымдық болып табылады. Әйелдерде жасы ұлғайған сайын гинекологиялық және соматикалық аурулардың таралуы артады. Гинекологиялық көмек моделі әйелдердің әртүрлі медициналық мекемелерде гинекологиялық көмек көрсетудегі жас айырмашылықтарын анықтады.

**Зерттеудің мақсаты** гинекологиялық патологиясы бар әйелдерді Алматы қаласындағы стационарларға жатқызу себептерінің құрылымын зерделеу болып табылады.

**Материалдар мен әдістер.** 2013 жылдан 2023 жылға дейін Алматы қаласында гинекологиялық ауруларға байланысты ауруханаға жатқызылған жағдайлар талданды. Деректер денсаулық сақтауды дамытудың Ұлттық ғылыми орталығынан алынды. Сонымен қатар, статистикалық талдау SPSS 13.0 бағдарламасының көмегімен жүргізілді. Неғұрлым сенімді нәтижелерге қол жеткізу үшін әрбір соңғы айнымалының ай сайынғы қорытынды мәндері негізінде статистикалық талдау жүргізілді. Уақыт өте келе алынған айнымалылардың траекториясын бағалау үшін сызықтық регрессия қолданылды. Бұл талдау 5 жылдық уақыт өзгерісімен салыстырғанда аурулар санының өзгеруін бағалау үшін пайдаланылды. 0,05-тен төмен р мәндері статистикалық маңызды болып саналады.

**Нәтижелер.** Гинекологиялық аурулармен ауруханаға жатқызылған жағдайлардың қатарына жатырдың лейомиомасы (D25) және әйелдердің бедеулігі (N97) кірді. Сонымен қатар, әйел жыныс мүшелерінің пролапсы (N81) кезінде ауруханаға жатқызу санының 4,7% - дан 11,9% - ға дейін өсуі байқалады; аналық бездердің қатерсіз ісігі 3,4% - дан 6,4% - ға дейін (D27). Алдағы бес жылға арналған болжам 18-39 жас аралығындағы әйелдер арасында жатыр лейомиомасының жоғарылауы мүмкін екенін көрсетеді. Жас әйелдер арасында әйелдер бедеулігінің өсуі, сондай-ақ барлық топтарда әйел жыныс мүшелерінің пролапсы мен аналық бездің қатерсіз ісіктерінің жоғарылауы күтілуде.

**Қорытынды.** Бүкіл әлемде уақыт өте келе гинекологиялық патологиялардың таралуы, әсіресе репродуктивті жастағы жас әйелдер арасында артып келеді. Қазақстанда алғашқы медициналық-санитарлық көмек әйелдер арасында медициналық сауаттылықты арттыру, сондай-ақ жастарға бағытталған бағдарламаларды іске асыру арқылы гинекологиялық аурулардың және соған байланысты қауіп факторларының алдын алу бойынша күш-жігерді жандандыру қажет.

**Түйінді сөздер:** гинекология, әйелдер денсаулығы, медициналық көмек.

#### **Bibliographic citation:**

Fayzullina K.M., Sultanbekova B.M., Akhmetzhan A.D., Akhtayeva N., Khamidullina Z.G., Tazhibaeva K.N., Zhorabek S.B. Analysis of the structure of hospitalization for gynecological disease in Almaty city // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 71-77. doi 10.34689/SH.2024.26.1.009

Файзуллина К.М., Султанбекова Б.М., Ахметжан А.Д., Ахтаева Н., Хамидуллина З.Г., Тажобаева К.Н., Жорабек С.Б. Анализ структуры госпитализации по поводу гинекологической патологии в стационарах города Алматы // *Наука и Здравоохранение*. 2024. 1(Т.26). С. 71-77. doi 10.34689/SH.2024.26.1.009

Файзуллина К.М., Султанбекова Б.М., Ахметжан А.Д., Ахтаева Н., Хамидуллина З.Г., Тажобаева К.Н., Жорабек С.Б. Алматы қаласының стационарларында гинекологиялық патологияға байланысты емдеуге жатқызу құрылымын талдау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. 1 (Т.26). Б. 71-77. doi 10.34689/SH.2024.26.1.009

#### **Introduction**

Preserving and promoting women's health is a priority issue for health care leaders, particularly in countries where there is an increase in gynecological morbidity and maternal mortality. Advances in the field of medical science have made it possible to improve diagnosis and provide timely medical care, including to women with gynecological diseases. However, researchers have noted an increase in some gynecological diseases in women around the world, particularly those associated with leiomyoma or uterine fibroids, infertility in women and others [6,18,26]. Therefore, there is a need for an in-depth study of the causes of diseases associated with these diseases. For example, The World Health Organization seeks to promote and support the adoption of effective policies and interventions to combat endometriosis worldwide, to this end it collaborates with numerous stakeholders, including academic institutions, non-governmental actors, and other organizations that are actively involved in research to identify effective models of prevention, diagnosis, treatment, and care for endometriosis [27]. Gynecological diseases, as pelvic inflammatory disease, lower genital tract infections, including sexually transmitted diseases, and menstrual disorders are a common cause of hospitalization in women [13,25]. Severe complications from gynecological

emergencies can be life-threatening, affect fertility, or cause residual impairment.

The International Guidelines for the evaluation or treatment of gynecological disorders provide clinicians with clear recommendations for clinical practice based on the best available evidence, interdisciplinary expert opinion [17,24,29]. The gynecologic care delivery model revealed age-related differences in women's use of gynecologic care across different care settings [5]. Due to gynecological diseases are common among women, it is important for primary care physicians to pay attention to diseases that are frequently encountered depending on the age of women to ensure that care, including prevention, is provided in a timely manner.

In the Republic of Kazakhstan, the priority area is maternal and child health, within which the equipment of medical organizations has been re-equipped and quality indicators have been included, including indicators of women's health [7,16]. Screening programs have also been introduced to identify diseases at an early stage [15]. To achieve the goal of sustainable development, as well as the implementation of the tasks envisaged within the framework of the Astana Declaration in Kazakhstan, primary health care is actively developing [1,28]. Analysis of the structure of hospitalized cases in city hospitals can help to

understand what measures need to be strengthened in primary care and hospitals.

The goal is to study the structure of the reasons for hospitalization of women with gynecological pathologies in hospitals in Almaty and analyze their future forecasts.

**Materials and methods.** Data were taken from the Almaty branch of the National Scientific Center for Health Development as well as from the Bureau of National Statistics Agency for Strategic Planning and Reforms of the Republic of Kazakhstan. We studied the hospitalized cases associated with gynecological diseases. All hospitalized cases were collected in accordance with the ICD for gynecological disease which presented in table 1. Received information was analyzed for the period from 2013 to 2023.

Age period 18 and older and name of disease included in analysis. The number of registered women over 18 years of age in Almaty increased from 652852 to 858314 from 2013 to 2023. Also, for deeper learning in which time females affected to different types of disease we divided three age groups: 18-39, 40-64 and 65 up.

Statistical analysis was performed using the SPSS 13.0 program. To obtain more reliable results, statistical analysis was performed based on the monthly totals of each final variable. Linear regression was used to estimate the trajectories of the resulting variables over time. We used linear regression to predict variables for next five years. This analysis was used to estimate the change in the number of diseases compared to the change over time, by 5 years.

Table 1.

**Gynecological diseases, included in the analysis.**

ICD - 10	Name of nosology
N70	Salpingitis and oophoritis
N71	Inflammatory disease of uterus, except cervix
N72	Inflammatory disease of cervix uteri
N73	Other female pelvic inflammatory diseases
N75	Diseases of Bartholin's gland
N76	Other inflammation of vagina and vulva
N80	Endometriosis
N81	Female genital prolapse
N82	Fistulae involving female genital tract
N83	Noninflammatory disorders of ovary, fallopian tube and broad ligament
N84	Polyp of female genital tract
N85	Other noninflammatory disorders of uterus, except cervix
N86	Erosion and ectropion of cervix uteri
N87	Dysplasia of cervix uteri
N88	Other noninflammatory disorders of cervix uteri
N89	Other noninflammatory disorders of vagina
N90	Other noninflammatory disorders of vulva and perineum
N91	Absent, scanty and rare menstruation
N92	Excessive, frequent and irregular menstruation
N93	Other abnormal uterine and vaginal bleeding
N94	Pain and other conditions associated with female genital organs and menstrual cycle
N95	Menopausal and other perimenopausal disorders
N96	Recurrent pregnancy loss
N97	Female infertility
N98	Complications associated with artificial fertilization
N99	Intraoperative and postprocedural complications and disorders of genitourinary system, not elsewhere classified
D25	Leiomyoma of uterus
D26	Other benign neoplasms of uterus
D27	Benign neoplasm of ovary
D28	Benign neoplasm of other and unspecified female genital organs

**Results**

Ranking of hospitalized cases with gynecological pathology in hospitals of Almaty from 2013 to 2023 showed changes in the structure of hospitalized cases (table 2). From 2013-2014, the number of hospitalizations decreased from 4996 to 4291, after which there was an increase to 9970 by 2023.

Over the given period, the first and second leading causes of hospitalization were uterine leiomyoma (D25) and female infertility (N97). From all treated cases related to gynecological pathology during the studied years, it is worth

noting that hospitalization associated with female infertility increased from 14.8% to 38.2% whereas leiomyoma decreased from 22.8% to 11.9%.

Of the top ten causes of hospitalization, an increase in hospitalization is observed in female genital prolapse (N81) from 4.7% to 11.9%; benign ovarian neoplasm from 3.4% to 6.4% (D27). While the decrease observed in following gynecological pathologies: non-inflammatory lesions of the ovary, fallopian tube and broad ligament of the uterus (N83) from 10.1% to 6.2%; salpingitis and oophoritis (N70) from 9.5% to 2.1%; female genital polyp (N84) 8.6% to 1.2%;

inflammatory diseases of the uterus, except the cervix (N71) 5.0% to 0.4%; other non-inflammatory diseases of the uterus, with the exception of the cervix (N85) from 4.1% to 2.4% (Table 1).

Hospitalized cases associated with endometriosis (N80) increased more than twice in absolute values (from 90 to

228). A similar picture appears for other benign neoplasms of the uterus (D26), where the rate increased from 1.2% to 2.3%, and other inflammatory diseases of the female pelvic organs (N73) from 1.2% to 3.0% (Table 2).

Table 2.

Ranking of hospitalized cases with gynecological diseases.

ICD - 10	Names of diseases	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
D25	Leiomyoma of uterus	1141 (22,8%)	1035 (24,1%)	945 (20,6%)	1467 (22,9%)	1300 (20,0%)	1258 (19,8%)	1267 (21,8%)	1312 (21,8%)	1181 (12,7%)	1074 (11,3%)	1187 (11,9%)
N97	Female infertility	738 (14,8%)	625 (14,6%)	828 (18,0%)	1003 (15,6%)	1168 (18,0%)	1238 (19,4%)	881 (15,1%)	1502 (25,0%)	4386 (47,3%)	3901 (41,1%)	3806 (38,2%)
N83	Noninflammatory disorders of ovary, fallopian tube and broad ligament	507 (10,1%)	395 (9,2%)	413 (9,0%)	518 (8,1%)	505 (7,8%)	516 (8,1%)	463 (8,0%)	389 (6,5%)	427 (4,6%)	459 (4,8%)	619 (6,2%)
N93	Other abnormal uterine and vaginal bleeding	478 (9,6%)	405 (9,4%)	437 (9,5%)	375 (5,9%)	440 (6,8%)	394 (6,2%)	376 (6,5%)	335 (5,6%)	501 (5,4%)	648 (6,8%)	873 (8,8%)
N70	Salpingitis and oophoritis	475 (9,5%)	402 (9,4%)	419 (9,1%)	434 (6,8%)	373 (5,7%)	277 (4,3%)	211 (3,6%)	134 (2,2%)	126 (1,4%)	183 (1,9%)	212 (2,1%)
N84	Polyp of female genital tract	428 (8,6%)	312 (7,3%)	306 (6,7%)	490 (7,6%)	492 (7,6%)	588 (9,2%)	342 (5,9%)	184 (3,1%)	79 (0,9%)	84 (0,9%)	121 (1,2%)
N71	Inflammatory disease of uterus, except cervix	250 (5,0%)	199 (4,6%)	122 (2,7%)	100 (1,6%)	121 (1,9%)	72 (1,1%)	30 (0,5%)	29 (0,5%)	16 (0,2%)	28 (0,3%)	37 (0,4%)
N81	Female genital prolapse	234 (4,7%)	197 (4,6%)	265 (5,8%)	574 (9,0%)	631 (9,7%)	547 (8,6%)	569 (9,8%)	583 (9,7%)	584 (6,3%)	888 (9,4%)	1190 (11,9%)
N85	Other noninflammatory disorders of uterus, except cervix	206 (4,1%)	129 (3,0%)	197 (4,3%)	384 (6,0%)	424 (6,5%)	431 (6,8%)	399 (6,9%)	148 (2,5%)	170 (1,8%)	304 (3,2%)	241 (2,4%)
D27	Benign neoplasm of ovary	171 (3,4%)	183 (4,3%)	199 (4,3%)	341 (5,3%)	377 (5,8%)	408 (6,4%)	523 (9,0%)	570 (9,5%)	619 (6,7%)	782 (8,2%)	638 (6,4%)
N80	Endometriosis	90 (1,8%)	123 (2,9%)	131 (2,9%)	144 (2,2%)	110 (1,7%)	166 (2,6%)	134 (2,3%)	82 (1,4%)	125 (1,3%)	237 (2,5%)	232 (2,3%)
D26	Other benign neoplasms of uterus	60 (1,2%)	57 (1,3%)	55 (1,2%)	163 (2,5%)	171 (2,6%)	49 (0,8%)	109 (1,9%)	177 (2,9%)	153 (1,6%)	115 (1,2%)	228 (2,3%)
N73	Other female pelvic inflammatory diseases	61 (1,2%)	52 (1,2%)	107 (2,3%)	154 (2,4%)	101 (1,6%)	149 (2,3%)	217 (3,7%)	334 (5,6%)	653 (7,0%)	446 (4,7%)	296 (3,0%)
Other nosologies (N92, N75, N82, N88, N94, N95, D28, N89, N90, N96, N86, N76, N99, N72, N98, N87, N91)		157(3,1%)	177(4,1%)	167(3,6%)	263(4,1%)	278(4,3%)	275(4,3%)	295(5,1%)	232(3,9%)	260(2,8%)	343(3,6%)	290(2,9%)
Total		4996 (100,0%)	4291 (100,0%)	4591 (100,0%)	6410 (100,0%)	6491 (100,0%)	6368 (100,0%)	5816 (100,0%)	6011 (100,0%)	9280 (100,0%)	9492 (100,0%)	9970 (100,0%)

Forecast for the next five year in six nosologies made based on hospitalization data from 2013 to 2023 (figure 1). These six nosologies were among the top ten reasons for hospitalization. Among women aged 18-39, uterine

leiomyoma, which decreased markedly from 2020 to 2023, is likely to increase in next years, while among the age group 40-64 years old, it will decrease from 2024 onwards compared to 2023, where its growth peak was observed.

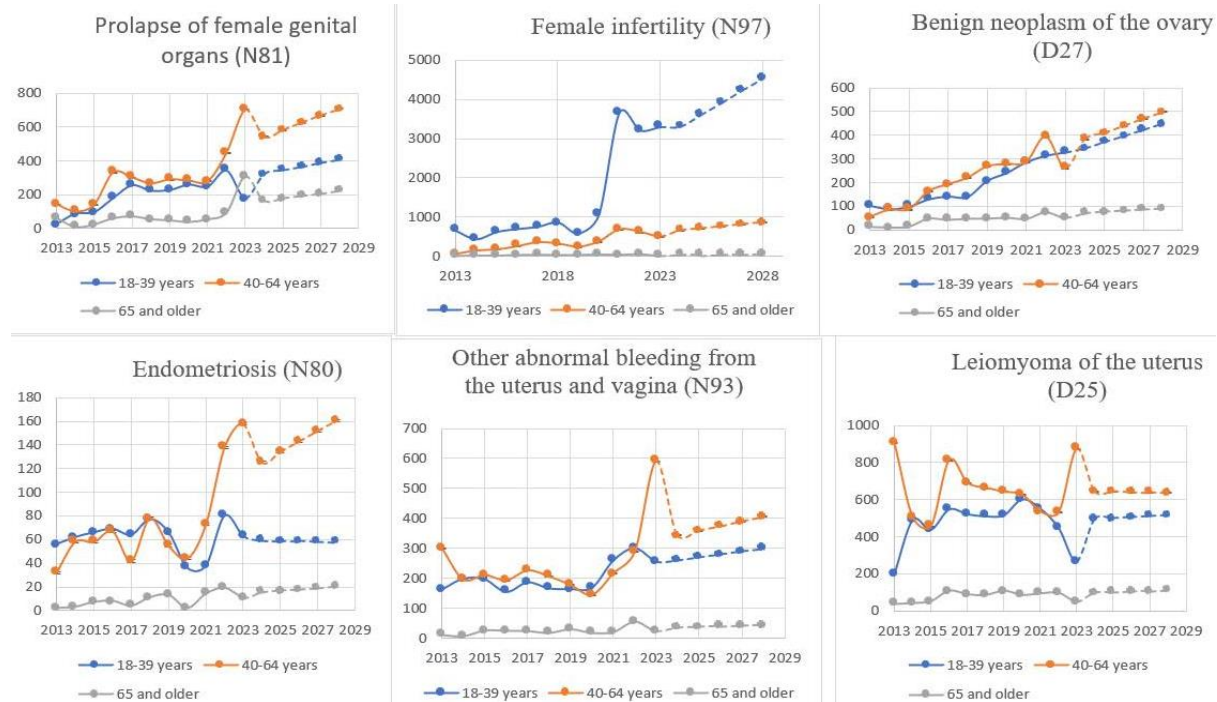


Figure 1. Forecast for the main disease, where the reasons for hospitalization were high.

The worst situation is observed in female infertility, where an increase is expected among young women, as well as an increase in female genital prolapse and benign ovarian tumors in all groups. Endometriosis may increase in the age group 40-64 years, while in other groups it will be stable.

#### Discussion

Our study observed an increase in leiomyomas in the coming years, a finding consistent with other studies. For example, in Korea, leiomyomas increased from 0.96% to 2.43% from 2002 to 2013, while in the United States, the prevalence ranged between 4.5–68.6% [11, 20]. Similar to our study, younger women experienced a higher growth rate of the leiomyomas [11, 12].

A significant increase in female infertility among young women in Kazakhstan shows an urgent need to develop separate programs, since this indicator affects the future development of the country. An increase in female infertility has been identified in a number of studies, for example, a meta-analysis showed the cumulative prevalence of infertility and primary infertility among women was 45.85% and 51.5% respectively, another study revealed primary infertility of 3.5%, while secondary infertility was 18.4% [4, 22].

Endometriosis may also cause an increase in hospital admissions in the future, similar to the worldwide incidence of 10–15% of all women of reproductive age and 70% of women with chronic pelvic pain [27]. The difficulty of identifying and preventing this disease is due to the fact that its etiology is still unknown. Literature data indicate that endometriosis is found in 0.1–53% of women operated on laparoscopically or laparotomically, of which 12–32% occur in women after diagnostic laparoscopy [9, 10]. In addition, the authors previously determined that the number of women with pelvic organ prolapse will increase by 46%, to 4.9 million by 2050 [30]. We also determined in our research the possibility of growth of this disease in all age groups.

The importance of prioritizing gynecological diseases and implementing interventions to reduce it, related with its economic burden. For example, the cost of treating endometriosis attributable to hospital care and per patient per year in the US, total direct medical costs ranged from US\$1,459 to US\$20,239 (2022), while indirect costs were between US\$4,572 to US\$14,079 (2022). This means that the average annual total adjusted direct costs per patient with endometriosis during the 12-month post-index period were more than three times higher than for the group without endometriosis \$16,573 versus \$4,733;  $p < 0.005$  [19]. In Australia in 2017, the per person cost of endometriosis was \$20,898 (95% CI 18,999 to 23,213) and lost productivity accounted for 83.6% of total costs in women with endometriosis and 75% of total costs in women with chronic pelvic pain [2]. Also, prolapse surgery is performed twice as often as incontinence surgery, and its prevalence varies widely from 6 to 18% [2, 3, 14, 23, 31]. Therefore, this nosology also carries a greater economic burden compared to other diseases.

The prevalence of gynecological pathologies is increasing over time, and the rate of increase in incidence is higher in young reproductive women. Despite the prioritization of the primary health care, our data on hospitalized cases shows its growth over the study period. There is significant variation in the prevalence of gynecological pathologies, indicating the need for additional research in this area. Also, public health

departments and medical professionals should focus and prioritize the allocation of resources for an in-depth study of the causes of the high prevalence of gynecological pathologies, especially those having a subsequent impact on the development of infertility, and social well-being, and the protection of women's reproductive health. Primary health care services need to strengthen efforts to prevent gynecological diseases and risk factors. In particular, it is important to work with manageable risk factors such as a high body mass index, which affects the development of female genital prolapse and other gynecological diseases. A number of activities are being carried out in Kazakhstan to reduce infertility, however, it is important to take into account the increased awareness of the population on this issue, as well as to continue financing and implementing tasks in this area [8]. Authors have noted that the epidemiology of gynecological diseases has been underinvested because most societies devalue women's pain, time, and well-being [6]. It is important for Kazakhstan to study the direct and indirect costs associated with gynecologic disease, particularly endometriosis and female infertility in order to understand what burden it will face in the future.

**Conclusion:** Female infertility is most often detected in women aged 18-39 years, while uterine leiomyoma, endometriosis, and other benign neoplasms of the uterus among women aged 40-64 years. Women over 65 years of age most often suffered from female genital prolapse. Primary health care services need to strengthen efforts to prevent gynecological diseases and risk factors throughout increasing of the health literacy among females.

**Conflict of interest:** The authors declare that they have no conflicts of interest.

**Contribution of the authors:** Each of the authors made an equal contribution.

**Funding:** The authors declare they have no funding

#### Literature:

- 17 Goals to Transform Our World. [Internet]. [cited 20.01.2024]. [www.un.org/sustainabledevelopment/](http://www.un.org/sustainabledevelopment/)
- Armour M., Lawson K., Wood A., Smith C.A., Abbott J. The cost of illness and economic burden of endometriosis and chronic pelvic pain in Australia: A national online survey // *PLoS One*. 2019. 14(10):e0223316. doi: 10.1371/journal.pone.0223316
- Barber M.D., Maher C. Epidemiology and outcome assessment of pelvic organ prolapse // *Int Urogynecol J*. 2013. N 24(11). P. 1783–90. doi:10.1007/s00192-013-2169-9
- Boivin J., Bunting L., Collins J.A., Nygren K.G. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care // *Hum Reprod*. 2007. N 22(6). P. 1506-12. doi: 10.1093/humrep/dem046
- Chang C.P., Chou C.L., Chou Y.C., Shao C.C., Su H.I., Chen T.J., Chou L.F., Yu H.C. et al. The ecology of gynecological care for women // *Int J Environ Res Public Health*. 2014. N 11(8). P. 7669-77. doi: 10.3390/ijerph110807669
- Germain A. The global movement for sexual and reproductive health and rights: Intellectual underpinnings. In: *Global Health and Security // Critical Feminist Perspectives*. Routledge. 2018. P. 78–95.
- Government Decree "On approval of the Concept of development of the maternal and child health service in the

Republic of Kazakhstan for 2024-2030 "Every woman is every child" [Internet]. [cited 20.01.2024]. [www.legalacts.egov.kz/npa/view?id=14641221](http://www.legalacts.egov.kz/npa/view?id=14641221)

8. Government Decree of the Republic of Kazakhstan "On approval of the Concept of development of the maternal and child Health Service in the Republic of Kazakhstan for 2023-2030 "Every woman is every child"

9. *Greene R., Stratton P., Cleary S.D., Ballweg M.L., Sinaii N.* Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis // *Fertil Steril.* 2009. N.91. P. 32–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.020

10. *Kao L.C., Tulac S., Lobo S., Imani B., Yang J.P., Germeyer A., Osteen K., Taylor R.N., Lessey B.A., Giudice L.C.* Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation // *Endocrinology.* 2002. N 143. P. 2119–2138. doi:10.1210/endo.143.6.8885

11. *Lee M., Chung Y.J., Kim H.K., Hwang H., Park J.Y., Shin I., Kim C., Cho H.H., Kim M., Jung C.Y., Chae K.H., Kim S., Kim M.R.* Estimated Prevalence and Incidence of Uterine Leiomyoma, and Its Treatment Trend in South Korean Women for 12 years: A National Population-Based Study // *J Womens Health (Larchmt).* 2021. N 30(7). P. 1038-1046. doi: 10.1089/jwh.2020.8398

12. *Myers S.L., Baird D.D., Olshan A.F., Herring A.H., Schroeder J.C., Nylander-French L.A. et al.* Self-report versus ultrasound measurement of uterine fibroid status // *J Womens Health.* 2012. N 21(3). P. 285–93. doi: 10.1089/jwh.2011.3008

13. *Niska R., Bhuiya F., Xu J.* National hospital ambulatory medical care survey: 2007 emergency department summary // *Natl Health Stat Rep,* 2010. N 6. P. 1–31.

14. *Nygaard I., Barber M.D., Burgio K.L., Kenton K., Meikle S., Schaffer J. et al.* Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women // *JAMA.* 2008. N 00(11). P. 1311–6. doi: 10.1001/jama.300.11.131

15. On approval of target groups of persons subject to screening studies, as well as the rules, scope and frequency of these studies, Order of the Acting Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated October 30, 2020 No. 174/2020. Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on November 2, 2020 No. 21572.

16. On approval of the standard for the organization of obstetric and gynecological care in the Republic of Kazakhstan, Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated August 26, 2021 No 92.

17. *Prusova K., Churcher L., Tyler A., Lokugamage A.U.* Royal College of Obstetricians and Gynaecologists guidelines: how evidence-based are they? // *J Obstet Gynaecol.* 2014. N. 34(8) P. 706-11. doi: 10.3109/01443615.2014.920794

18. *Sisty J. Moshi* Epidemiology in Gynecological Diseases p425-434 [https://www.glowm.com/pdf/chap-33\\_moshi.pdf](https://www.glowm.com/pdf/chap-33_moshi.pdf)

19. *Soliman A.M., Surrey E., Bonafede M., Nelson J.K., Castelli-Haley J.* Real-World Evaluation of Direct and

Indirect Economic Burden Among Endometriosis Patients in the United States // *Adv Ther.* 2018N 35(3). P. 408-423. doi:10.1007/s12325-018-0667-3

20. *Stewart E.A., Cookson C.L., Gandolfo R.A., Schulze-Rath R.* Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review // *BJOG.* 2017. N 124(10). P. 1501-1512. doi: 10.1111/1471-0528.14640

21. Summary: The concept of development of the maternal and child health service in the Republic of Kazakhstan for 2023-2030. [Internet]. [cited 20.01.2024]. [www.legalacts.egov.kz/npa/view?id=14551727](http://www.legalacts.egov.kz/npa/view?id=14551727)

22. *Tahir F., Shahab M., Afzal M.* Male reproductive health: an important segment towards improving reproductive health of a couple // *Population Research and Policy Development in Pakistan.* 2004. P. 227–48.

23. *Tegerstedt G., Maehle-Schmidt M., Nyren O., Hammarstrom M.* Prevalence of symptomatic pelvic organ prolapse in a Swedish population // *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2005. N 16(6). P. 497–503. doi: 10.1007/s00192-005-1326-1

24. The Geneva Foundation for Medical Education and Research. Obstetrics, gynecology, andrology, sexual and reproductive health Español Gynecology Guidelines, reviews, epidemiology. (2023). [Internet]. [cited 20.01.2024].

25. *van Mello N.M., Zietse C.S., Mol F., Zwart J.J., van Roosmalen J., Bloemenkamp K.W. et al.* Severe maternal morbidity in ectopic pregnancy is not associated with maternal factors but may be associated with quality of care // *Fertil Steril.* 2012. N 97. P. 623–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.021

26. *Wijeratne D., Fiander A.* Gynaecological disease in the developing world: a silent pandemic // *The Obstetrician & Gynaecologist,* 2018. P. 237–244. doi.org/10.1111/tog.12515

27. World Health Organization. Endometriosis (2023). [Internet]. [cited 20.01.2024]. [www.who.int/news-room/factsheets/detail/endometriosis](http://www.who.int/news-room/factsheets/detail/endometriosis)

28. World Health Organization. Astana Global Conference on Primary Health Care 2018. [www.who.int/docs/default-source/primary-health/declaration/gcphc-declaration.pdf](http://www.who.int/docs/default-source/primary-health/declaration/gcphc-declaration.pdf)

29. *Working group of ESGE, ESHRE, and WES; Keckstein J., Becker C.M., Canis M., Feki A., Grimbizis G.F., Hummelshoj L., Nisolle M., Roman H., Saridogan E., Tanos V., Tomassetti C., Ulrich U.A., Vermeulen N., De Wilde R.L.* Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 2: deep endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2020. doi: 10.1093/hropen/hoaa002

30. *Wu J.M., Hundley A.F., Fulton R.G., Myers E.R.* Forecasting the prevalence of pelvic floor disorders in U.S. Women: 2010 to 2050 // *Obstet Gynecol.* 2009. N 114(6). P. 1278-1283. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c2ce96

31. *Wu J.M., Vaughan C.P., Goode P.S., Redden D.T., Burgio K.L., Richter H.E. et al.* Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women // *Obstet Gynecol.* 2014. N 123(1). P. 141–8. doi:10.1097/AOG.0000000000000057

#### Corresponding author:

**Saya B. Zhorabek**, assistant of the Department of Health Policy and Management, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

**Address:** Kazakhstan, Almaty, Kabanbay batyr Ave., 53.

**E-mail:** zhorabek.s@kaznmu.kz

**Phone:** 7 776 349 03 20

Получена: 15 Октября 2024 / Принята: 07 Февраля 2024 / Опубликовано online: 28 Февраля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.010

УДК 614.253.1:349.24(574)

## ОЦЕНКА УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ТРУДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ ВРАЧЕЙ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ ГОРОДА АСТАНА

**Арайлым К. Мырзабосынова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0006-6832-5970>

**Зайтуна А. Хисметова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

**Назым С. Искакова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5631-5499>

**Айгерим А. Мукушева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-7046-4375>

**Камила М. Ахметова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0009-0009-6257-4337>

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

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

### Резюме

**Введение.** Характер и условия работы существенно влияют на здоровье и работоспособность человека. Врачи, особенно анестезиологи-реаниматологи, испытывают сложности, связанные с непосредственным участием в принятии решений, касающихся жизни и смерти пациентов, а также с постоянным столкновением с этическими дилеммами. Их профессиональная сфера насыщена стрессогенными факторами, такими как физические, химические, биологические и психологические воздействия. Условия труда анестезиологов-реаниматологов характеризуются высоким уровнем вредных факторов, способных вызывать долгосрочные функциональные изменения и увеличивать профессиональную заболеваемость после длительного стажа работы.

**Цель исследования:** Провести оценку удовлетворенности трудовой деятельностью врачей анестезиологов-реаниматологов города Астана

**Материалы и методы исследования:** Проведено проспективное исследование в форме анонимного анкетирования врачей анестезиологов-реаниматологов, работающих в стационарах города Астана, посредством программного сервиса Google Forms. Участие в опросе являлось добровольным. Были опрошены 51 врач по специально разработанной анкете. Анкета включала вопросы о состоянии здоровья врачей и удовлетворенности условиями работы.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.7 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Непрерывные переменные представлены в виде среднего балла с 95% доверительными интервалами (ДИ). Уровень значимости был установлен на уровне  $p < 0,05$ . При сравнении двух групп по нормально распределенным переменным использовался независимый выборочный t-тест. Корреляции между парами непрерывных переменных были рассчитаны с использованием коэффициентов корреляции Пирсона.

**Результаты:** Почти половина врачей (49,0%) часто испытывают симптомы переутомления на работе, 29,4% редко сталкиваются с такими признаками, 13,7% постоянно чувствуют себя измученными, а лишь 7,8% не испытывают симптомов переутомления. Среди наиболее распространенных симптомов переутомления участники опроса назвали сонливость (47,1%), головные боли (29,4%), слабость (7,8%) и резкие изменения настроения (3,9%). На вопрос о том, испытывают ли они напряжение в связи с работой, 86,3% врачей ответили утвердительно, в то время как остальные 13,7% заявили, что не испытывают такого напряжения. Большинство респондентов также выразили недовольство уровнем заработной платы в своей профессии, в то время как 13,7% удовлетворены своим заработком.

**Выводы:** На основе результатов исследования рекомендуется регулярно проводить обследования среди врачей для выявления степени профессионального выгорания, уровня тревоги и депрессии. Также важно оценить уровень социального благополучия среди данной группы специалистов: те, кто испытывает нарушения в этой области, нуждаются в индивидуальной психологической и социальной поддержке, чтобы предотвратить профессиональное выгорание и его последствия.

**Ключевые слова:** негативные факторы труда, врачи-анестезиологи-реаниматологи, профессиональное выгорание.

### Abstract

## ASSESSMENT OF JOB SATISFACTION OF ANESTHESIOLOGISTS AND INTENSIVE CARE SPECIALISTS OF THE ASTANA CITY

**Arailym K. Myrzabossynova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0006-6832-5970>

**Zaituna A. Khismetova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

**Nazym S. Iskakova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5631-5499>

**Aigerim A. Mukusheva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7046-4375>

**Kamila M. Akhmetova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-6257-4337>

<sup>1</sup> NCJSC “Semey medical university”, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NCJSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan.

#### Abstract

**Background:** The nature and conditions of work significantly affect human health and performance. Doctors, especially anesthesiologists and intensive care specialists, experience difficulties associated with direct participation in making decisions concerning the life and death of patients, as well as with constant confrontation with ethical dilemmas. Their professional sphere is saturated with stressful factors such as physical, chemical, biological and psychological effects. The working conditions of anesthesiologists and intensive care specialists are characterized by a high level of harmful factors that can cause long-term functional changes and increase occupational morbidity after a long work experience.

**Objective:** To analyze risk factors in the activities of an anesthesiologist at the hospital level in Astana.

**Methodology:** A prospective study was conducted in the form of an anonymous questionnaire of anesthesiologists and intensive care specialists working in hospitals in Astana city through the Google Forms software service. Participation in the survey was voluntary. 51 doctors were interviewed using a specially designed questionnaire. The questionnaire included questions about the health status of doctors and satisfaction with working conditions.

The statistical analysis was carried out using the Stat Tech v. 4.0.7 program (developed by Stattech LLC, Russia). Continuous variables are presented as an average score with 95% confidence intervals (CI). The significance level was set at  $p < 0.05$ . An independent sample t-test was used to compare the two groups according to normally distributed variables. Correlations between pairs of continuous variables were calculated using Pearson correlation coefficients.

**Results:** Almost half of doctors (49.0%) often experience symptoms of overwork at work, 29.4% rarely encounter such signs, 13.7% constantly feel exhausted, and only 7.8% do not experience symptoms of overwork. Among the most common symptoms of overwork, the survey participants named drowsiness (47.1%), headaches (29.4%), weakness (7.8%) and sudden mood changes (3.9%). When asked if they experience stress in connection with work, 86.3% of doctors answered in the affirmative, while the remaining 13.7% said they did not experience such stress. The majority of respondents also expressed dissatisfaction with the salary level in their profession, while 13.7% are satisfied with their earnings.

**Conclusion:** Based on the data, it is recommended to conduct regular examinations among doctors to identify the degree of professional burnout, the level of anxiety and depression. It is also important to assess the level of social well-being among this group of specialists: those who experience disorders in this area need individual psychological and social support to prevent professional burnout and its consequences.

**Keywords:** *negative labor factors, anesthesiologists, intensive care physicians, professional burnout.*

#### Түйіндеме

## АСТАНА ҚАЛАСЫНЫҢ АНЕСТЕЗИОЛОГ-РЕАНИМАТОЛОГ ДӘРІГЕРЛЕРІНІҢ ЕҢБЕК ҚЫЗМЕТІНЕ ҚАНАҒАТТАНУШЫЛЫҒЫН БАҒАЛАУ

**Арайлым К. Мырзабосынова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-6832-5970>

**Зайтуна А. Хисметова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

**Назым С. Искакова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5631-5499>

**Айгерим А. Мукушева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7046-4375>

**Камила М. Ахметова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-6257-4337>

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

<sup>2</sup> «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Жұмыстың сипаты мен шарттары адамның денсаулығы мен жұмысына айтарлықтай әсер етеді. Дәрігерлер, әсіресе анестезиолог-реаниматологтар пациенттердің өмірі мен өліміне қатысты шешімдер қабылдауға тікелей қатысумен және этикалық дилеммалармен үнемі кездесумен байланысты қиындықтарға тап болады. Олардың кәсіби саласы физикалық, химиялық, биологиялық және психологиялық әсерлер сияқты стресстік факторларға толы. Анестезиолог-реаниматологтардың еңбек жағдайлары ұзақ мерзімді функционалдық өзгерістерді тудыруы және ұзақ жұмыс өтілінен кейін кәсіби сырқаттанушылықты арттыруы мүмкін зиянды факторлардың жоғары деңгейімен сипатталады.

**Зерттеу мақсаты:** Астана қаласының стационарлары деңгейінде дәрігер – анестезиологтың қызметіндегі қауіп-қатер факторларына талдау жүргізу.

**Материалдар мен әдістер:** Google Forms бағдарламалық сервисі арқылы Астана қаласының стационарларында жұмыс істейтін анестезиолог-реаниматолог дәрігерлердің анонимді сауалнамасы түрінде проспективті зерттеу жүргізілді. Сауалнамаға қатысу ерікті болды. Арнайы әзірленген сауалнама бойынша 51 дәрігерден сұхбат алынды. Сауалнамада дәрігерлердің денсаулығы және жұмыс жағдайына қанағаттану туралы сұрақтар болды.



Статистикалық талдау Stat Tech V. 4.0.7 бағдарламасын қолдана отырып жүргізілді (әзірлеуші - "Статтех" ЖШҚ, Ресей). Үздіксіз айнымалылар 95% сенімділік интервалымен (сі) орташа балл ретінде ұсынылады. Маңыздылық деңгейі  $p < 0,05$  деңгейінде белгіленді. Қалыпты үлестірілген айнымалылар бойынша екі топты салыстыру кезінде тәуелсіз таңдамалы t-тест қолданылды. Үздіксіз айнымалы жұптар арасындағы корреляция Пирсонның корреляция коэффициенттерін қолдану арқылы есептелді.

**Нәтижелері:** Дәрігерлердің жартысына жуығы (49,0%) жұмыста шамадан тыс жұмыс белгілерін жиі сезінеді, 29,4% мұндай белгілермен сирек кездеседі, 13,7% үнемі шаршайды, ал 7,8% ғана шамадан тыс жұмыс белгілерін сезінбейді. Шамадан тыс жұмыс істеудің жиі кездесетін белгілерінің қатарына сауалнамаға қатысушылар ұйқышылдық (47,1%), бас ауруы (29,4%), әлсіздік (7,8%) және көңіл-күйдің күрт өзгеруі (3,9%) деп атады. Олар жұмысқа байланысты шиеленісті сезінеді ме деген сұраққа дәрігерлердің 86,3% "Иә" деп жауап берді, ал қалған 13,7% мұндай шиеленісті сезінбейтіндерін айтты. Респонденттердің көпшілігі өз кәсібіндегі жалақы деңгейіне наразылықтарын білдірді, ал 13,7% өз табыстарына қанағаттанады.

**Қорытынды:** Алынған мәліметтерге сүйене отырып, дәрігерлер арасында кәсіби жанудың ауырлық дәрежесі мен мазасыздық пен депрессия деңгейіне мерзімді скринингтік тексерулер жүргізу ұсынылады. Сондай-ақ, осы мамандық дәрігерлерінің әлеуметтік әл-ауқатының деңгейін бағалау ұсынылады: әлеуметтік әл-ауқаты бұзылған мамандар кәсіптік жанудың алдын алу және оны жою үшін атаулы психологиялық және әлеуметтік қолдауды қажет етеді.

**Түйінді сөздер:** теріс еңбек факторлары, дәрігерлер анестезиолог-реаниматологтар, кәсіби жану.

#### Библиографическая ссылка:

Мырзабосынова А.К., Хисметова З.А., Исакова Н.С., Мукушева А.А., Ахметова К.М. Оценка удовлетворенности трудовой деятельностью врачей анестезиологов-реаниматологов города Астана // Наука и Здравоохранение. 2024. 1(Т.26). С. 78-86. doi 10.34689/SH.2024.26.1.010

Myrzabossynova A.K., Khismetova Z.A., Iskakova N.S., Mukusheva A.A., Akhmetova K.M. Assessment of job satisfaction of anesthesiologists and intensive care specialists of the Astana city // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 78-86. doi 10.34689/SH.2024.26.1.010

Мырзабосынова А.К., Хисметова З.А., Исакова Н.С., Мукушева А.А., Ахметова К.М. Астана қаласының анестезиолог-реаниматолог дәрігерлерінің қызметіне қанағаттанушылығын бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. 1 (Т.26). Б.78-86. doi 10.34689/SH.2024.26.1.010

#### Введение

В век современных технологий и медицинского прогресса, забота о здоровье населения становится все более важной. Врачи анестезиологи-реаниматологи играют ключевую роль в обеспечении безопасности пациентов во время хирургических вмешательств и восстановлении их функциональности после операций. Однако, не менее важно также обеспечивать условия, которые позволяют врачам работать эффективно и безопасно.

Уход за пациентами и поддержка семей в отделениях интенсивной терапии могут быть стрессовыми и сложными для медицинских работников. Медсестры и врачи отделения интенсивной терапии подвергаются более высокому уровню профессионального стресса по сравнению с персоналом других отделений медицинского учреждения [4]. Сотрудники отделения интенсивной терапии регулярно сталкиваются с многочисленными профессиональными и психологическими проблемами, включая эмоциональный стресс, конфликты с другими сотрудниками и высокие рабочие нагрузки.

Обстановка в отделении интенсивной терапии может повлиять на психологическое благополучие медицинских работников, качество жизни, качество медицинской помощи и текучесть кадров. Пандемия COVID-19 еще больше усугубила ранее существовавшие стрессы, при этом сообщалось о значительном росте психологического стресса среди персонала отделений интенсивной терапии из-за

экстремальных рабочих нагрузок, повышенного риска заражения на рабочем месте и отсутствия необходимого оборудования, необходимого для оказания медицинской помощи и защиты их собственного здоровья [14]. Эти факторы способствуют ухудшению краткосрочных и долгосрочных результатов, включая эмоциональное выгорание, усталость от сострадания, депрессию, тревогу и бессонницу [5].

Традиционно, исследования, касающиеся персонала отделения интенсивной терапии, были сосредоточены на негативных психологических последствиях работы в этой крайне стрессовой клинической обстановке. Однако в последнее время внимание переключилось на позитивные психологические факторы, которые позволяют персоналу поддерживать хорошее самочувствие и продолжать работать и развиваться, несмотря на контекстуальные проблемы. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что повышение удовлетворенности условиями труда может способствовать повышению психологического благополучия, снижению вторичного травматического стресса [9], [10].

Концептуальная модель профессионального качества жизни Штамма относится к положительным чувствам, которые люди испытывают, помогая тем, кто страдает. Повышение жизнестойкости врачей может помочь уменьшить эмоциональное истощение, повысить вовлеченность в работу и улучшить функционирование при преодолении стресса, связанного с работой [8], [15]. Аналогичным образом,

любовь к работе влияет на удовлетворенность работой, вовлеченность, внутреннюю мотивацию и чувство принадлежности [7].

Для полной оценки условий труда врачей анестезиологов-реаниматологов, мы проанализируем их расписание и объем работы. Возможность адекватного планирования времени, а также наличие надлежащей поддержки со стороны администрации и коллег, играют существенную роль в уровне стресса и утомляемости специалистов.

Учитывая все вышеперечисленные факторы, нацеленность на обеспечение оптимального уровня условий труда для врачей анестезиологов-реаниматологов должна стать приоритетом.

Результаты данного исследования позволят определить актуальность и эффективность предоставляемых условий, а также выявить потенциальные области для улучшения.

**Цель исследования:** Провести оценку удовлетворенности трудовой деятельностью врачей анестезиологов-реаниматологов города Астана

#### **Материалы и методы исследования.**

Проведено проспективное исследование в форме анонимного анкетирования врачей анестезиологов-реаниматологов, работающих в многопрофильных стационарах города Астана, посредством программного сервиса Google Forms. Исследование проводилось в период с 30 октября 2023 года - по 23 ноября 2023 г. Тема исследования была одобрена на заседании Этического Комитета, № 1 от 22.10.2022 года.

Участие в опросе являлось добровольным. До начала опроса все участники подписывали информированное согласие на добровольное участие. Руководство клиник, в которых работают опрашиваемые врачи не нуждалось в оповещении. Был опрошен 51 врач по специально разработанной анкете. Опрос проводился на казахском и русском языках.

Социально-демографические характеристики и отношение к работе, а также оценку вредных факторов профессиональной деятельности изучали с помощью разработанной нами анкеты, в которой респондентам предлагалось оценить частоту встречаемости и степень негативного влияния на здоровье неблагоприятных факторов труда: физических, химических, биологических, психифизиологических и психологических. К ограничениям данного исследования можно отнести относительно небольшой объем выборки специалистов и отсутствие динамического наблюдения, а также отсутствие контрольной группы для возможности сравнения уровня выгорания и связанных с ним проблем у специалистов разного профиля или уровня.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.7 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Непрерывные переменные представлены в виде среднего балла с 95% доверительными интервалами (ДИ). Уровень значимости был установлен на уровне  $p < 0,05$ . При сравнении двух групп по нормально распределенным переменным использовался независимый выборочный t-тест. Корреляции между парами непрерывных

переменных были рассчитаны с использованием коэффициентов корреляции Пирсона.

#### **Результаты.**

В исследовании приняли участие 51 врач анестезиологов-реаниматологов города Астана, среди них женщин было 15 (29,4%), мужчин – 36 (70,6%). По результатам исследования большинство врачей 41,2% (27,6 – 55,8) имеют высшую категорию, 23,5% первую категорию (12,8 – 37,5), 19,6% (9,8 – 33,1) и 15,7% (7,0 – 28,6) не имели категорию. Общая характеристика выборки представлена в таблице 1.

Согласно ответам респондентов, большинство врачей 66,6% возвращаются домой в период с 17:00 до 19:00 часов, в то время как 21,6% возвращаются домой в период с 19:00 до 20:00, и 11,8% после 20.00. На вопрос «Имеется ли у Вас на работе оборудованная комната для отдыха?» подавляющее большинство врачей ответили «Нет» - 62,7% и 37,3% - «Да». Из них 31,4% утверждают, что комната есть, но возможности воспользоваться ею имеют не всегда и 9,8% отметили, что всегда используют комнату для отдыха. По данным опроса, 80,4% врачей отметили, что на рабочем месте созданы все условия для полноценного питания (столы, стулья, холодильник, микроволновая печь, раковина для мытья посуды), 19,6% врачей не устраивают данные условия. При анализе ответов на вопрос об удовлетворенности санитарно-гигиеническими условиями для ночных дежурств (возможность принять душ, наличие средств личной гигиены, др.), около половины респондентов 47,1% ответили, что частично удовлетворены, 31,4% отметили, что нет условий и 21,6% полностью удовлетворены.

Следующий блок вопросов касался определения психоэмоционального состояния анестезиологов-реаниматологов. Согласно результатам нашего опроса, почти половина врачей 49,0% часто испытывают симптомы переутомления на рабочем месте, в то время как 29,4% ответили, что редко замечают данные признаки, 13,7% врачей постоянно находятся в состоянии переутомления и лишь 7,8% врачей не ощущают у себя симптомов переутомления. Среди наиболее распространенных симптомов переутомления врачи отметили сонливость (47,1%), головные боли (29,4%), слабость (7,8%) и резкие перепады настроения (3,9%).

На вопрос «Испытываете ли Вы напряжение, связанное с Вашей трудовой деятельностью?» 86,3% врачей выбрали ответ «Да», остальные 13,7% отметили, что не испытывают напряжения связанное с работой. Большинство респондентов 86,3% отметили, что не удовлетворены уровнем заработной платы своей профессии, в то время как 13,7% ответили, что их устраивает их заработная плата.

Нами был выполнен анализ связи наличия симптомов переутомления на рабочем месте в зависимости от возраста респондентов. Стоит отметить, что 60% врачей в возрасте 45-55 лет постоянно чувствуют симптомы переутомления и 57,1% анестезиологов-реаниматологов старше 55 лет часто испытывают усталость на рабочем месте (таблица 2).

Таблица 1.

**Характеристика врачей, принявших участие в опросе.**

(Table 1. Characteristics of the doctors who took part in the survey).

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол респондентов	Мужской	36	70,6	56,2 – 82,5
	Женский	15	29,4	17,5 – 43,8
Возраст респондентов	младше 35 лет	13	25,5	14,3 – 39,6
	35-45 лет	26	51,0	36,6 – 65,2
	45-55 лет	5	9,8	3,3 – 21,4
	старше 55 лет	7	13,7	5,7 – 26,3
Семейное положение респондентов	женат (замужем)	38	74,5	60,4 – 85,7
	холост (не замужем)	13	25,5	14,3 – 39,6
Количество детей	нет, детей не имею	12	23,5	12,8 – 37,5
	есть, 1 ребенок	8	15,7	7,0 – 28,6
	есть, 2-3 детей	30	58,8	44,2 – 72,4
	есть, 4-6 детей	1	2,0	0,0 – 10,4
Место проживания респондентов	живу на съемной квартире	14	27,5	15,9 – 41,7
	живу в собственной квартире	35	68,6	54,1 – 80,9
	ипотечное жилье	1	2,0	0,0 – 10,4
	служебная квартира	1	2,0	0,0 – 10,4
Курите ли Вы в настоящее время?	Да	18	35,3	22,4 – 49,9
	Нет	33	64,7	50,1 – 77,6
Употребляете ли Вы алкогольные напитки?	Да	18	35,3	22,4 – 49,9
	Нет	33	64,7	50,1 – 77,6
Стаж работы	до 5 лет	14	27,5	15,9 – 41,7
	от 6 до 10 лет	4	7,8	2,2 – 18,9
	от 10 до 15 лет	14	27,5	15,9 – 41,7
	от 15 до 20 лет	8	15,7	7,0 – 28,6
	более 20 лет	11	21,6	11,3 – 35,3
Уровень квалификации:	II категория	10	19,6	9,8 – 33,1
	I категория	12	23,5	12,8 – 37,5
	Высшая категория	21	41,2	27,6 – 55,8
	нет категории	8	15,7	7,0 – 28,6

Таблица 2.

**Анализ Наличие симптомов переутомления на рабочем месте в зависимости от возраста респондентов.**

(Table 2. Analysis of the presence of symptoms of overwork in the workplace, depending on the age of the respondents).

Показатель	Категории	Возраст респондентов				p
		младше 35 лет	35-45 лет	45-55 лет	старше 55 лет	
Наличие симптомов переутомления на рабочем месте	нет, не ощущаю	0 (0,0)	3 (11,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,006*
	редко	8 (66,7)	4 (15,4)	0 (0,0)	3 (42,9)	
	часто	3 (25,0)	16 (61,5)	2 (40,0)	4 (57,1)	
	постоянно	1 (8,3)	3 (11,5)	3 (60,0)	0 (0,0)	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Был выполнен анализ ощущения напряженности в зависимости от уровня квалификации. Исходя из полученных данных при сравнении ощущения напряженности в зависимости от уровня квалификации, были установлены статистически значимые различия ( $p = 0,005$ ) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Большинство врачей высшей (95,2%), первой (91,7%), а также второй категории (90,0%) испытывают напряженность на рабочем месте, в то время как 57,1% врачей без категории не испытывают никакой напряженности, связанное с работой (табл.3).

Таблица 3.

**Анализ ощущения напряженности в зависимости от уровня квалификации.**

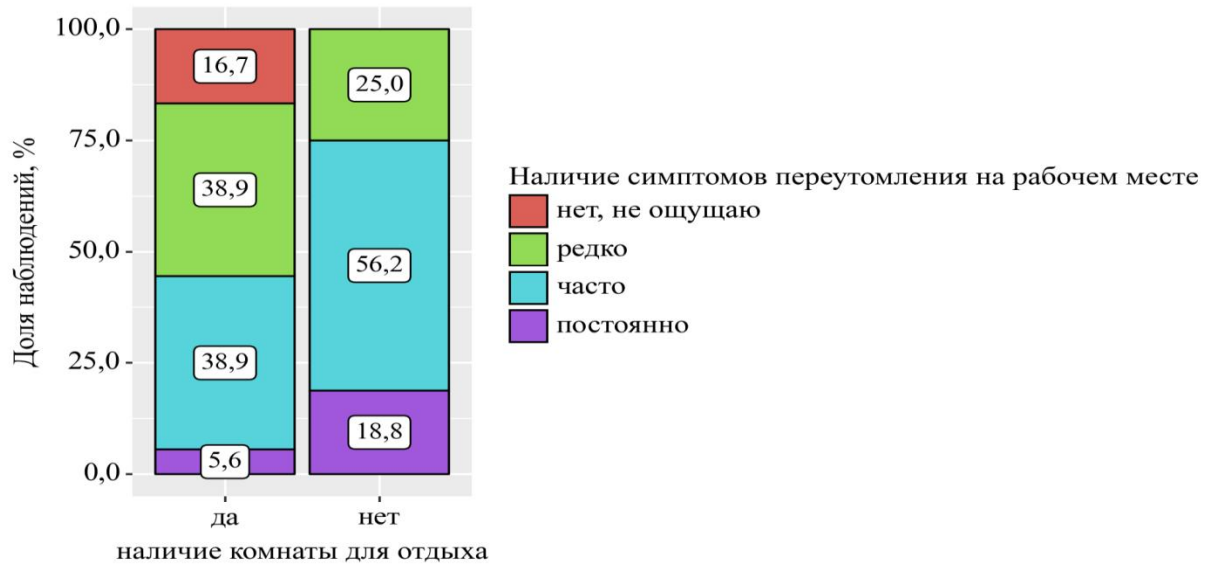
(Table 3. Analysis of the feeling of tension depending on the skill level).

Показатель	Категории	Уровень квалификации:				p
		II категория	I категория	Высшая категория	нет категории	
Ощущение напряженности	Да	9 (90,0)	11 (91,7)	20 (95,2)	3 (42,9)	0,005* p <sub>Высшая категория – нет категории</sub> = 0,010
	Нет	1 (10,0)	1 (8,3)	1 (4,8)	4 (57,1)	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

В соответствии с представленной таблицей при оценке наличия симптомов переутомления на рабочем месте в зависимости от наличия комнаты для отдыха,

были установлены статистически значимые различия ( $p = 0,042$ ) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (рисунок 1).



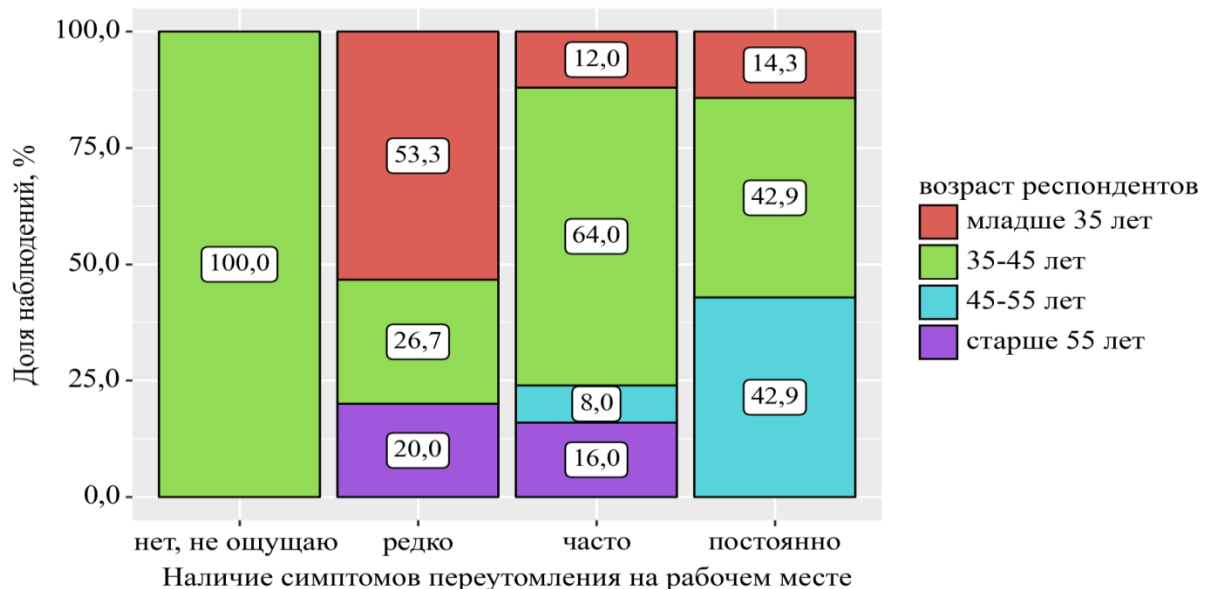
**Рисунок 1. Анализ Наличие симптомов переутомления на рабочем месте в зависимости от наличия комнаты для отдыха.**

(Figure 1. Analysis of the presence of symptoms of overwork in the workplace, depending on the availability of a rest room).

Как видно, на рис.1 часто (18,8%) и постоянно (56,2%) замечают у себя симптомы переутомления те врачи, у которых отсутствует комната отдыха на рабочем месте.

Исходя из полученных данных при анализе возраста респондентов в зависимости от наличия симптомов переутомления на рабочем месте, были установлены существенные различия ( $p = 0,006$ ) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (рисунок 2).

Нами был выполнен анализ ощущения напряженности в зависимости от наличия симптомов



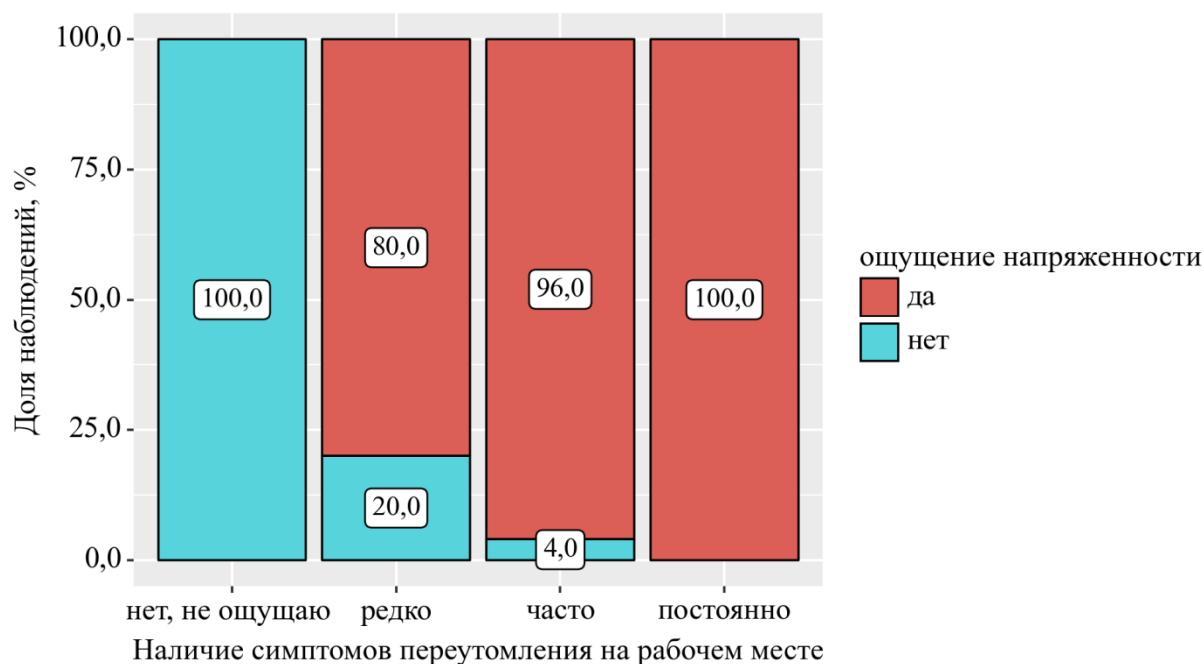
**Рисунок 2. Анализ возраста респондентов в зависимости от наличия симптомов переутомления на рабочем месте.**

(Figure 2. Analysis of the respondents' age depending on the presence of symptoms of overwork in the workplace).

Нами был выполнен анализ ощущения напряженности в зависимости от наличия симптомов переутомления на рабочем месте.

от наличия симптомов переутомления на рабочем месте, нами были установлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (рисунок 3).

Согласно представленному рисунку при сравнении ощущения напряженности в зависимости



**Рисунок 3. Анализ ощущения напряженности в зависимости от наличия симптомов переутомления на рабочем месте.**

(Figure 3. Analysis of the feeling of tension depending on the presence of symptoms of overwork in the workplace).

Большинство врачей анестезиологов-реаниматологов у кого есть симптомы переутомления часто (96,0%) и постоянно (100,0%) так же ощущают напряженность на рабочем месте.

#### Обсуждение.

В отличие от исследования *Raggio B. и др.*, которые выявили большее выгорание у женщин [13] и большее выгорание у врачей [6], чем медсестер мы не обнаружили различий по полу. Другое исследование выявило меньшее количество симптомов выгорания у женщин [11].

В исследовании *Никитина Т.П. и др.* [3], где приняли участие 101 врач, 70,1% врачей считают, что причиной профессионального стресса служит большой объем работы и 16,5% отметили плохие социальные условия. В нашем исследовании 86,3% испытывают напряжение на рабочем месте и 19,6% врачей не удовлетворены социальными условиями на рабочем месте.

По результатам исследования *Корехова М.В. и др.* [1] в своей профессиональной деятельности 80,3% обследуемых практически каждый день сталкивались со стрессовыми ситуациями, в нашем же исследовании 49,0% врачей отметили, что часто испытывают симптомы переутомления на рабочем месте.

По данным *Муравьевой А.А. и др.* [2] эмоциональные симптомы профессионального выгорания постоянно ощущают 14,4% опрошенных, по результатам нашего исследования постоянно (56,2%) замечают у себя симптомы переутомления те врачи, у которых отсутствует комната отдыха на рабочем месте. Среди факторов, вызывающих сильное эмоциональное раздражение преобладает недостаточный уровень оплаты труда. Данной точки зрения придерживаются 61,9% опрошенных, в нашем исследовании

большинство респондентов 86,3% отметили, что не удовлетворены уровнем заработной платы своей профессии.

Врачи могут обладать большей автономией и оказывать большее влияние на решения, связанные с пациентами, чем медсестры в целом. Рабочее время, количество ночных смен, организация и отношение к руководителю подразделения могут быть разными. Хотя данное исследование выявило, что низкий уровень удовлетворенности от работы и высокий уровень рабочего стресса могут предсказывать эмоциональное выгорание, установить причинно-следственную связь затруднительно, особенно в рамках перекрестного анализа. Тем не менее, вероятно, что эмоциональное выгорание обусловлено различными факторами, включая уровень удовлетворенности от работы, рабочий стресс и личностную уязвимость [12].

Основные выводы по аналогичным исследованиям:

*Отсутствие различий по полу и профессии:* В отличие от предыдущих исследований, данное исследование не обнаружило различий в уровне выгорания между мужчинами и женщинами, а также между различными профессиями в медицинской сфере.

*Причины стресса и выгорания:* Основными причинами профессионального стресса, по мнению участников, были большой объем работы и недостаточно хорошие социальные условия на рабочем месте.

*Частота стрессовых ситуаций:* Большинство медицинских работников регулярно сталкиваются с стрессовыми ситуациями в рамках своей профессиональной деятельности.

*Симптомы переутомления:* Почти половина врачей отмечают, что часто испытывают симптомы переутомления на рабочем месте.

**Эмоциональное выгорание:** Эмоциональное выгорание, хотя и не ощущается всеми медицинскими работниками, всё же является распространенным явлением, и оно может быть обусловлено различными факторами, такими как уровень удовлетворенности от работы, рабочий стресс и личностная уязвимость.

**Влияние факторов на выгорание:** Низкий уровень удовлетворенности от работы и высокий уровень рабочего стресса могут предсказывать эмоциональное выгорание, хотя точно установить причинно-следственную связь затруднительно.

#### **Заключение.**

Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что условия труда врачей анестезиологов-реаниматологов города Астана имеют как положительные, так и негативные аспекты. Важно отметить, что рабочая среда в больницах и клиниках обеспечивает необходимые условия для осуществления профессиональной деятельности. Однако, существует несколько проблемных аспектов, которые могут влиять на здоровье и работоспособность врачей.

Одной из главных проблем является повышенная психоэмоциональная нагрузка на анестезиологов-реаниматологов, связанная с необходимостью принятия быстрых и важных решений в критических ситуациях, подверженность к высокому стрессу и значительной ответственности за жизнь пациентов. Это может приводить к развитию эмоционального выгорания и снижению мотивации врачей.

Кроме того, необходимо разработать и внедрить социальные программы, направленные на поддержку и улучшение качества жизни врачей анестезиологов-реаниматологов. Важно также учесть мнение и предложения самих врачей при разработке и внедрении этих мер.

#### **Вклад авторов:**

Вклад в концепцию – Мырзабосьнова А.К., Мукушева А.А.  
Научный дизайн – Исакова Н.С., Хисметова З.А.

Исполнение заявленного научного исследования – Мырзабосьнова А.К., Ахметова А.К.

Интерпретация заявленного научного исследования – Хисметова З.А., Исакова Н.С.

Создание научной статьи – Хисметова З.А., Мырзабосьнова А.К.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Финансирование:** в ходе данной работы не было финансирования сторонними организациями.

Авторы заявляют, что данная рукопись является оригинальной, не была опубликована ранее и в настоящее время не рассматривается для публикации где-либо еще.

#### **Литература:**

1. Корехова М.В., Соловьев А.Г., Киров М.Ю., Новикова И.А. Психологические факторы профессионального выгорания врачей анестезиологов-реаниматологов // Клиническая и специальная психология. 2019. Том 8. №2. С. 16–37. doi: 10.17759/psyclin.2019080202

2. Муравьева А.А., Михайлова Ю.В., Горбунова В.В. Проблемы выраженности синдрома эмоционального выгорания у врачей анестезиологов-

реаниматологов // Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2023. 69(1):2. Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1446/30/lang,ru>. DOI: 10.21045/2071-5021-2023-69-1-2

3. Никитина Т.П., Ефремов С.М., Ионова Т.И. Профессиональное выгорание, особенности качества жизни и психологические проблемы у врачей — анестезиологов-реаниматологов в современных условиях после пандемии COVID-19: результаты интернет-опроса // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023. 2:102–116.

4. Babanataj R. [et al.]. Resilience training: Effects on occupational stress and resilience of critical care nurses // International journal of nursing practice. 2019. № 1 (25), С.1-6.

5. Cavanagh N. [et al.]. Compassion fatigue in healthcare providers: A systematic review and meta-analysis // Nursing ethics. 2020. № 3 (27). С. 639–665.

6. Embriaco N. [et al.]. Burnout syndrome among critical care healthcare workers // Current opinion in critical care. 2007. № 5 (13). С. 482–488.

7. Gkorezis P. [et al.]. Harmonious work passion and work-related internet information seeking among nurses: The mediating role of intrinsic motivation // Journal of nursing management. 2021. № 8 (29). С. 2534–2541.

8. Hart P. L., Brannan J.D., Chesnay M. de Resilience in nurses: an integrative review // Journal of nursing management. 2014. № 6 (22). С. 720–734.

9. Jakimowicz S., Perry L., Lewis J. Insights on compassion and patient-centred nursing in intensive care: A constructivist grounded theory // Journal of clinical nursing. 2018. № 7–8 (27). С. 1599–1611.

10. Jakimowicz S., Perry L., Lewis J. Compassion satisfaction and fatigue: A cross-sectional survey of Australian intensive care nurses // Australian critical care : official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses. 2018. № 6 (31). С. 396–405.

11. Merlani P. [et al.]. Burnout in ICU caregivers: a multicenter study of factors associated to centers // American journal of respiratory and critical care medicine. 2011. № 10 (184). С. 1140–1146.

12. Myhren H., Ekeberg O., Stokland O. Job Satisfaction and Burnout among Intensive Care Unit Nurses and Physicians // Critical care research and practice. 2013. (2013), С.1-7.

13. Raggio B., Malacarne P. Burnout in intensive care unit // Minerva anestesologica. 2007. № 4 (73). С. 195–200.

14. Silva F.C.T. da, Barbosa C.P. The impact of the COVID-19 pandemic in an intensive care unit (ICU): Psychiatric symptoms in healthcare professionals // Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2021. (110), С.1-10.

15. Yu F. [et al.]. Personal and work-related factors associated with nurse resilience: A systematic review // International journal of nursing studies. 2019. (93). С. 129–140.

#### **References: [1-3]**

1. Korehova M.V., Soloviev A.G., Kirov M.Yu., Novikova I.A. Psikhologicheskie faktory professional'nogo vygoraniya vrachei anesteziologov-reanimatologov

[Elektronnyi resurs] [Psychological Factors of the Professional Burnout Syndrome in Anesthesiologists and Intensive Care Physicians. [Electronic resource] *Klinicheskaya i spetsial'naya psikhologiya* [Clinical Psychology and Special Education], 2019, vol. 8, no. 2, pp. 16–37. doi: 10.17759/psycljn. 2019080202 x [in Russian]

2. Muravyeva A.A., Mikhaylova Yu.V., Gorbunova V.V. Problemy vyrazhennosti sindroma emotsional'nogo vygoraniya u vrachei anesteziologov-reanimatologov. [Problems related to the level of emotional burnout syndrome in anesthesiologists-resuscitators]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* [serial online] [Social aspects of public health [online publication]] 2023. 69(1): DOI:

10.21045/2071-5021-2023-69-1-2 [in Russian]

3. Nikitina T.P., Efremov S.M., Ionova T.I. Professional'noe vygoranie, osobennosti kachestva zhizni i psikhologicheskie problemy u vrachei — anesteziologov-reanimatologov v sovremennykh usloviyakh posle pandemii COVID-19: rezul'taty internet-oprosa [Professional burnout, quality of life issues and psychological burden in anesthesiologists and intensive care specialists in contemporary conditions after COVID-19 pandemic: results of an internetbased survey]. *Vestnik intensivnoi terapii im. A.I. Saltanova* [Annals of Critical Care]. 2023. 2:102–116. [in Russian]

#### Сведения об авторах:

<sup>1</sup> **Мырзабосынова Арайлым Куантаевна** – магистрант, НАО «Медицинский университет Семей», тел.: 8771547 6577, e-mail: araianestez0307@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-6832-5970>, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>1</sup> **Хисметова Зайтуна Абдулкасимовна** – к.м.н., асс.профессор, зав.кафедрой общественного здоровья НАО «Медицинский университет Семей», тел.: 87772582681, e-mail: zaituna\_khismietova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>1</sup> **Искакова Назым Серикановна** - м.м.н., преподаватель кафедры общественного здоровья НАО «Медицинский университет Семей», тел.:87751030454, e-mail: nazym\_iskakova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5631-5499>, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>1</sup> **Мукушева Айгерим Акмкановна** - м.м.н., преподаватель кафедры общественного здоровья НАО «Медицинский университет Семей», тел.:87076087273, e-mail: aigerimakimkhan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7046-4375>, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> **Ахметова Камила Маратовна** – м.м.н., старший преподаватель кафедры общественного здоровья и менеджмента НАО «Медицинский университет Астана», тел.:87071389229, e-mail: kamila\_maratovna@list.ru, <https://orcid.org/0009-0009-6257-4337>, г. Семей, Республика Казахстан;

#### Контактная информация:

**Мырзабосынова Арайлым Куантаевна** – магистрант по специальности «Менеджмент в здравоохранении», НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

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

**Эл.почта:** araianestez0307@mail.ru

**Телефон:** +7 771 547 65 77

Received: 24 November 2023 / Accepted: 17 February 2024 / Published online: 28 February 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.011

UDC 616-053.2+614.2(574)

## HEALTH INDICATORS OF FIRST-YEAR-OF-LIFE CHILDREN IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN FOR 2013-2022

**Zhanar S. Sabyrdilda**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2981-4580>

**Ainur B. Qumar**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0457-7205>

**Lyazzat K. Kosherbayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

**Shynar M. Saduakassova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1135-9599>

<sup>1</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Department of Health Policy and Management, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology, Almaty, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Background.** Both maternal and child health indicators represent general social welfare and the level of demographic and socio-economic development of society. At the same time, effective control over the system of maternal and child health care requires monitoring of the morbidity of mothers, newborns, and children in the first years of life, so that correct prioritization and allocation of resources can be handled.

**Aim.** Conduct an analysis of the health status of the first-year-of-life children of the Republic of Kazakhstan for the period from 2013 to 2022.

**Materials and methods.** We studied the reporting materials of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan based on official statistical data for the period from 2013 to 2022. A comparative analysis of demographic indicators, and indicators of the health status of children aged 0 to 5 years was carried out, an assessment of general and primary morbidity was carried out, and the dynamics of the chronicity rate of diseases were also considered. The following methods were used in the work: reporting, analytical, comparative analysis method, and mathematical method.

**Results and discussion.** Over the past 10 years (2013-2022), there has been a steady downward trend in infant mortality rates in Kazakhstan. According to data for 2022, this indicator was 7.68 per 1000 live births compared to 11.3 for 2013. In 2022, the mortality rate was high due to problems arising in the perinatal period and amounted to 38.4. Despite the decrease in morbidity rates over ten years, respiratory diseases are in first place in the morbidity structure in 2022 with an indicator of 629.8. The absolute number of deceased newborns and the average values of early neonatal mortality in the Republic of Kazakhstan tend to steadily decrease.

**Conclusions.** Therefore, policies and interventions to improve maternal health are a public health issue because these interventions directly affect maternal and child health outcomes.

**Keywords:** morbidity analysis, child health, infant health indicators, infant mortality, Kazakhstan.

### Резюме

## ПОКАЗАТЕЛИ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН ЗА 2013-2022 ГОДЫ

**Жанар С. Сабырділдә**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2981-4580>

**Айнұр Б. Құмар**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0457-7205>

**Ляззат К. Кошербаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

**Шынар М. Садуакасова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1135-9599>

<sup>1</sup> НАО «Казакский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Кафедра политики и менеджмента здравоохранения, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> НАО «Казакский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Кафедра акушерства и гинекологии, г. Алматы, Республика Казахстан.

**Введение.** Показатели здоровья матери и ребенка отражают общее социальное благосостояние, уровень демографического и социально-экономического развития общества. В то же время для эффективного контроля за системой охраны здоровья матери и ребенка необходим мониторинг заболеваемости матерей, новорожденных и детей первых лет жизни для правильной расстановки приоритетов. и распределение ресурсов может быть решено.

**Цель.** Провести анализ состояния здоровья детей первого года жизни Республики Казахстан за период с 2013 по 2022 годы.

**Материалы и методы.** Изучены отчетные материалы Министерства здравоохранения РК на основе официальных статистических данных за период с 2013 по 2022 годы. Проведен сравнительный анализ демографических показателей, показателей состояния здоровья детей в возрасте от 0 до 5 лет, проведена оценка



общей и первичной заболеваемости, ее структуры. В работе использовались следующие методы: отчетный, аналитический, метод сравнительного анализа, математический метод.

**Результаты и обсуждение.** За последние 10 лет (2013-2022 гг.) в Казахстане наблюдается устойчивая тенденция снижения уровня младенческой смертности. По данным на 2022 год этот показатель составил 7,68 на 1000 живорожденных по сравнению с 11,3 за 2013 год. В 2022 году уровень смертности был высоким из-за проблем, возникающих в перинатальном периоде, и составил 38,4. Несмотря на снижение показателей заболеваемости за десятилетний период, болезни органов дыхания занимают первое место в структуре заболеваемости в 2022 году с показателем 629,8. Абсолютное число умерших новорожденных и средние значения ранней неонатальной смертности в Республике Казахстан имеют тенденцию к неуклонному снижению.

**Выводы.** Таким образом, политика и меры по улучшению материнского здоровья являются вопросом общественного здравоохранения, поскольку данные мероприятия напрямую влияют на показатели здоровья матери и ребенка.

**Ключевые слова:** анализ заболеваемости, здоровье детей, показатели здоровья младенцев, младенческая смертность, Казахстан.

Түйіндеме

## ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ 2013-2022 ЖЫЛДАРҒА АРНАЛҒАН ӨМІРІНІҢ БІРІНШІ ЖЫЛЫНДАҒЫ БАЛАЛАРДЫҢ ДЕНСАУЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРІ

**Жанар С. Сабырділдә<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-2981-4580>

**Айнұр Б. Құмар<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0457-7205>

**Ляззат К. Кошербаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

**Шынар М. Садуакасова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1135-9599>

<sup>1</sup> С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Денсаулық сақтау саясаты және менеджменті кафедрасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

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

**Кіріспе.** Ана мен бала денсаулығының көрсеткіштері жалпы әлеуметтік әл-ауқатты, қоғамның демографиялық және әлеуметтік-экономикалық даму деңгейін көрсетеді. Сонымен бірге, ана мен бала денсаулығын сақтау жүйесін тиімді бақылау үшін басымдықтарды дұрыс белгілеу үшін аналардың, жаңа туған нәрестелердің және өмірінің алғашқы жылдарындағы балалардың аурушандығын бақылау қажет. және ресурстарды бөлу туралы шешім қабылдауға болады.

**Зерттеудің мақсаты.** 2013-2022 жылдар аралығындағы Қазақстан Республикасында өмірінің бірінші жылындағы балалардың денсаулық жағдайына талдау жасау.

**Материалдар мен зерттеу әдістері.** Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің есеп беру материалдары 2013-2022 жылдар аралығындағы ресми статистикалық деректер негізінде зерделенді. 0 мен 5 жас аралығындағы балалардың демографиялық көрсеткіштері мен денсаулық көрсеткіштеріне салыстырмалы талдау жасалды. Жалпы және біріншілік сырқаттанушылықты және оның құрылымын бағалау жүргізілді. Жұмыста келесі әдістер қолданылды: есеп беру, аналитикалық, салыстырмалы талдау әдісі, математикалық әдіс.

**Нәтижелер мен талқылау.** Соңғы 10 жылда (2013-2022 жж.) Қазақстанда нәресте өлімі деңгейінің тұрақты төмендеу үрдісі байқалды. 2022 жылғы жағдай бойынша бұл көрсеткіш 2013 жылғы 11,3-ке қарағанда 1000 тірі туғандарға шаққанда 7,68-ді құрады. 2022 жылы перинаталдық кезеңде туындаған проблемаларға байланысты өлім-жітім деңгейі жоғары болды, 38,4. Он жыл ішінде аурушандық деңгейінің төмендеуіне қарамастан, 2022 жылы аурушандық құрылымында 629,8 көрсеткішпен респираторлық аурулар бірінші орында тұр. Қазақстан Республикасында жаңа туған нәрестелер өлімінің абсолютті саны және ерте неонаталдық өлім-жітімнің орташа көрсеткіштері тұрақты төмендеу үрдісінде.

**Қорытындылар.** Осылайша, ана денсаулығын жақсартуға бағытталған саясат пен іс-шаралар қоғамдық денсаулық мәселесі болып табылады, өйткені бұл араласулар ана мен бала денсаулығының нәтижелеріне тікелей әсер етеді.

**Түйін сөздер:** аурушандық талдауы, бала денсаулығы, нәресте денсаулығының көрсеткіштері, нәресте өлімі, Қазақстан.

### **Bibliographic citation:**

Sabyrdildә Zh.S., Qumar A.B., Kosherbayeva L.K., Saduakassova Sh.M. Health indicators of first-year-of-life children in the Republic of Kazakhstan for 2013-2022 // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 87-94. doi 10.34689/SH.2024.26.1.011

Сабырділдә Ж.С., Құмар А.Б., Кошербаева Л.К., Садуакасова Ш.М. Показатели здоровья детей первого года жизни в Республике Казахстан за 2013-2022 годы // *Наука и Здравоохранение*. 2024. 1(Т.26). С. 87-94. doi 10.34689/SH.2024.26.1.011

Сабырділдә Ж.С., Құмар А.Б., Кошербаева Л.К., Садуакасова Ш.М. Қазақстан Республикасындағы 2013-2022 жылдарға арналған өмірінің бірінші жылындағы балалардың денсаулық көрсеткіштері // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. 1 (Т.26). Б. 87-94. doi 10.34689/SH.2024.26.1.011

## Introduction

Currently, most research in the fields of pediatrics, public health, psychology, education and law shows that the first years of a child's life are very important in his development [9, 10, 11, 15, 17]. Maternal health bears an especially influence on child health [13]. The conditions in which the fetus is enveloped-the intrauterine environment concerning the general condition of health on the part of the mothers and other prenatal environmental distressing factors-set great importance on fetal development [15]. Second, maternal health influences infant health after birth. Consequently, infant health and the avoidance of infant mortality are premised on positive maternal health [6, 17]. Lastly, with babies and children as the very foundation to adult health and health per se, it is absolutely necessary to take appropriate and timely measures [16]. A comprehensive assessment of the determinants of infant mortality is one of the pressing problems of public health and healthcare [14].

The Republic of Kazakhstan is the only country in the Central Asian region that in 2015 achieved the 4th Millennium Development Goal on Reducing mortality among children under 5 years of age – it reduced the child mortality rate by 2/3 by 2015 from the 1990 level of 34.0‰ to 11.9‰ [8].

Priority strategic measures for the protection of motherhood and childhood have found their development in the implementation of State programs for the development of healthcare of the Republic of Kazakhstan, which has made it possible in recent years to reduce the indicators of children and infant mortality [7].

The country is improving the organization of perinatal and neonatal care. In this regard, an integrated model of providing medical care to children was introduced, which provides for improving the quality of prenatal screening, reducing child and infant mortality, and improving the qualifications of specialists providing medical care to children. A system of three-level regionalization of perinatal care has been introduced and is being developed [12].

Under the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, there is a Coordination Council for the provision of medical care to children, within the framework of which a comprehensive analysis of morbidity and mortality rates of children is carried out, focusing on problematic issues in organizing the provision of medical care to the child population of the country with the further adoption of management decisions.

The country has adopted the WHO strategy "Safe Motherhood", early breastfeeding, mother and child staying together, and exclusive breastfeeding, aimed at caring for full-term and mature children. A system for recording fetal and infant losses has been introduced [7, 12].

Since May 2016, monitoring of newborns in critical condition has been operating in the Republic of Kazakhstan. In general, as a result of timely interventions, 93-95% of newborns are brought out of critical condition [8].

The analysis and development of the regulatory framework is carried out on an ongoing basis, taking into account international practice and WHO recommendations. Legal acts have been developed and implemented to regulate the work of children's services, taking into account the needs of the population and modern requirements: Standard for organizing the provision of pediatric care in the Republic of Kazakhstan and Standard for organizing the

provision of pediatric surgical care in the Republic of Kazakhstan [10].

The organization of preventive medical care for children is being improved by introducing a universally progressive model of patronage visits and assigning the status of "Child-Friendly Hospital" to all medical organizations of the children's service.

Over the past decades, there has been a positive trend in reducing the infant mortality rate in the Republic of Kazakhstan. The key task in healthcare in recent years has been to preserve the basic potential of the maternal and child health service, adapt it to new economic conditions based on restructuring and increasing the role of the outpatient clinic, ensuring access to medical care for all children and strengthening services that ensure the realization of the right to life [8].

The development in the Republic of Kazakhstan of comprehensive plans, road maps, an Action Plan to reduce child and infant mortality, regulatory legal acts on childhood and obstetric care, the provision of organizational and methodological assistance to regional medical organizations as part of general methodological and analytical work has made it possible to significantly reduce infant mortality rates. Thus, in the Republic of Kazakhstan in recent years (2013-2022), there has been a tendency towards a decrease in the infant mortality rate from 14.8 to 8.3 [9]. The Ministry of Health has developed a concept for the development of maternal and child health services in the Republic of Kazakhstan for 2024-2030, "Every woman, every child."

According to literature data, despite the decrease in infant mortality both in Kazakhstan and in neighboring countries, this indicator remains one of problematic ones, since it causes enormous socio-economic damage to society [7].

**Aim:** based on the analysis of official statistical data for 2013-2022 for the Republic of Kazakhstan, to assess the dynamics of the main trends in health indicators of children in the first year of life.

**Materials and methods.** We studied the reporting materials of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan based on official statistical data for the period from 2013 to 2022. A comparative analysis of demographic indicators, and indicators of the health status of children aged 0 to 5 years was carried out, an assessment of general and primary morbidity was carried out, and the dynamics of the chronicity rate of diseases were also considered. The following methods were used in the work: reporting, analytical, comparative analysis method, and mathematical method.

The study was conducted in December 2023 as part of a doctoral dissertation on the topic: Comprehensive assessment of risk factors affecting the health of mother and child. The research was approved by the Local Ethics Committee (IRB00011496, protocol №6(129) from 25.05.2022) of Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan. Consent for publication is not applicable.

## Research results.

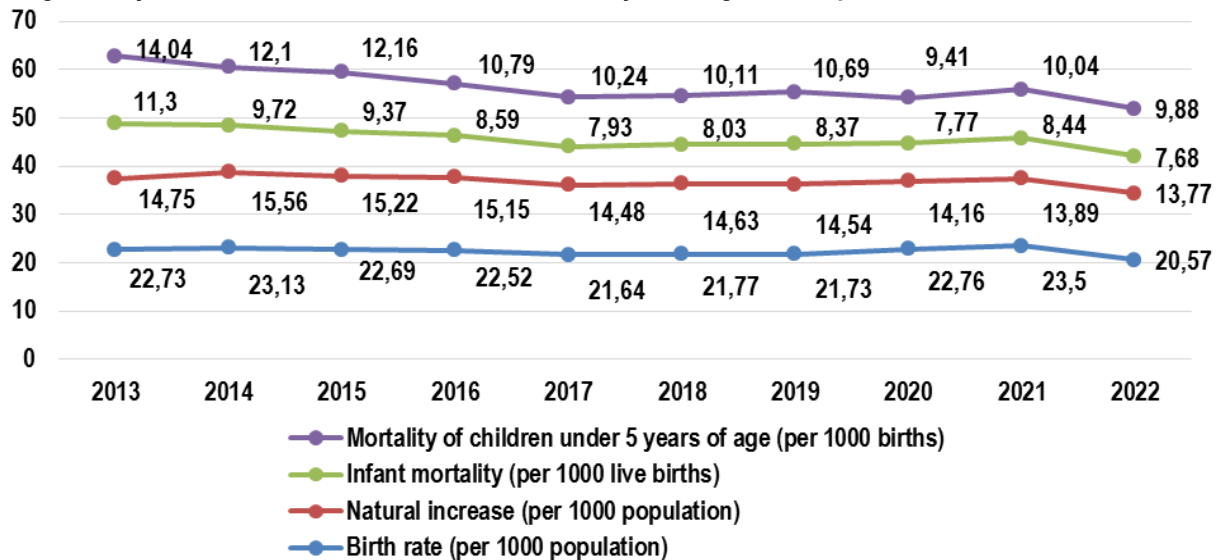
In the structure of the population of the Republic of Kazakhstan, the dynamics of the child population is positive: in 2022, 403.9 thousand children were born in Kazakhstan (387.2 per thousand people – 2013), of which 51.5% were boys, 48.5% - girls. 241.4 per thousand children or 59.8% of

the total number of births were born in urban areas, and the remaining 162.4 thousand children - 40.2% in rural areas [11]. Compared to 2013, the number of births in 2022 increased by 4.2% [1, 5].

The birth rate (per 1000 population) in the Republic of Kazakhstan decreased by 9.5% over the 10 years under study [1-5]. The total fertility rate was 20.57 births per 1000 people (2013 – 22.73). Dynamics of health indicators for children under 5 years of age in the Republic of Kazakhstan for 2013-2022. presented in Table 1.

Infant mortality is one of the most important medical and social characteristics of society, reflecting the influence of a complex of unfavorable factors on the health of the population, such as maternal health, quality and accessibility of medical care, socioeconomic conditions, etc. [8]. Over the past 10 years (2013-2022), there has been a steady downward trend in infant mortality rates in Kazakhstan. According to data for 2022, this indicator was 7.68 per 1000 live births compared to 11.3 for 2013 (Diagram 1). The average rate of decline was 17.68%.

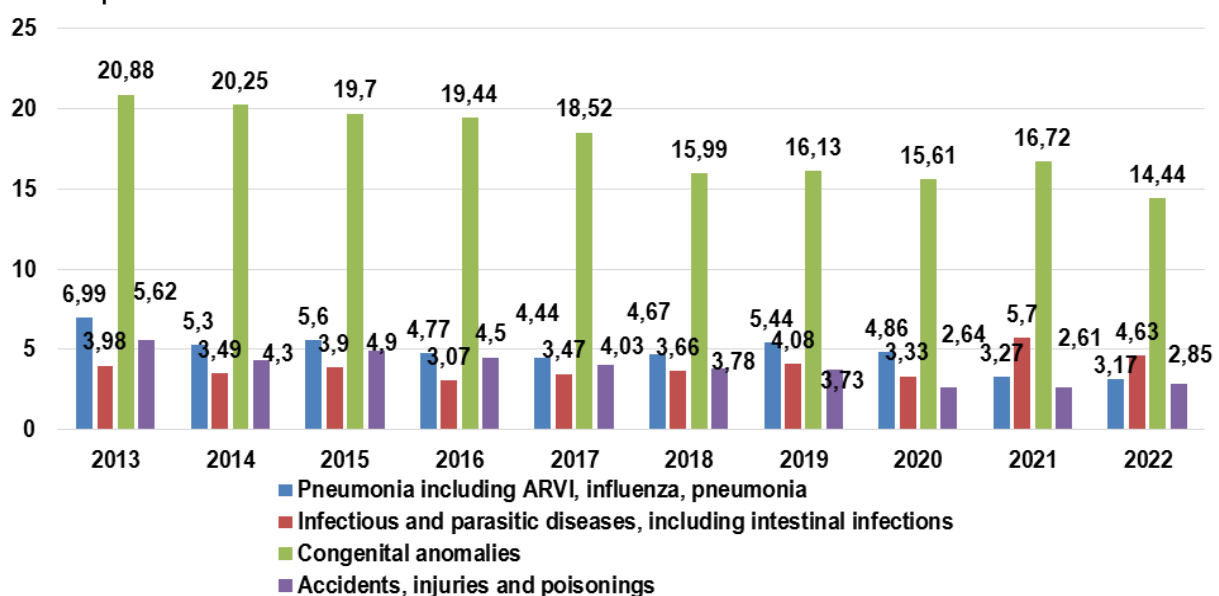
Diagram 1. Dynamics of health indicators for children under 5 years of age in the Republic of Kazakhstan for 2013-2022.



An objective indicator for assessing the performance of the healthcare system is the characteristics of the causes of death. In 2022, the mortality rate was high due to problems arising in the perinatal period and amounted to 38.4. In second place are congenital anomalies with an indicator of 14.44 (in 2013 - 20.88). The unfavorable situation with congenital malformations in the country is largely due to the health status of women of reproductive age and the quality of perinatal care. Despite the ongoing

prenatal screening of pregnant women to diagnose congenital malformations, their detection rate remains low. Overall, there has been a decline in the leading causes of infant mortality over the ten years (Diagram 2). Mortality due to accidents and injuries decreased by 2 times from 5.62 in 2013 to 2.85 in 2022. An increase in mortality is observed due to infectious diseases in children in the first year of life. This indicator increased from 3.98 in 2013 to 4.63 in 2022.

Diagram 2. Mortality rates for children under 1 year of age by main classes of causes of death per 10,000 live births in the Republic of Kazakhstan for 2013-2022.

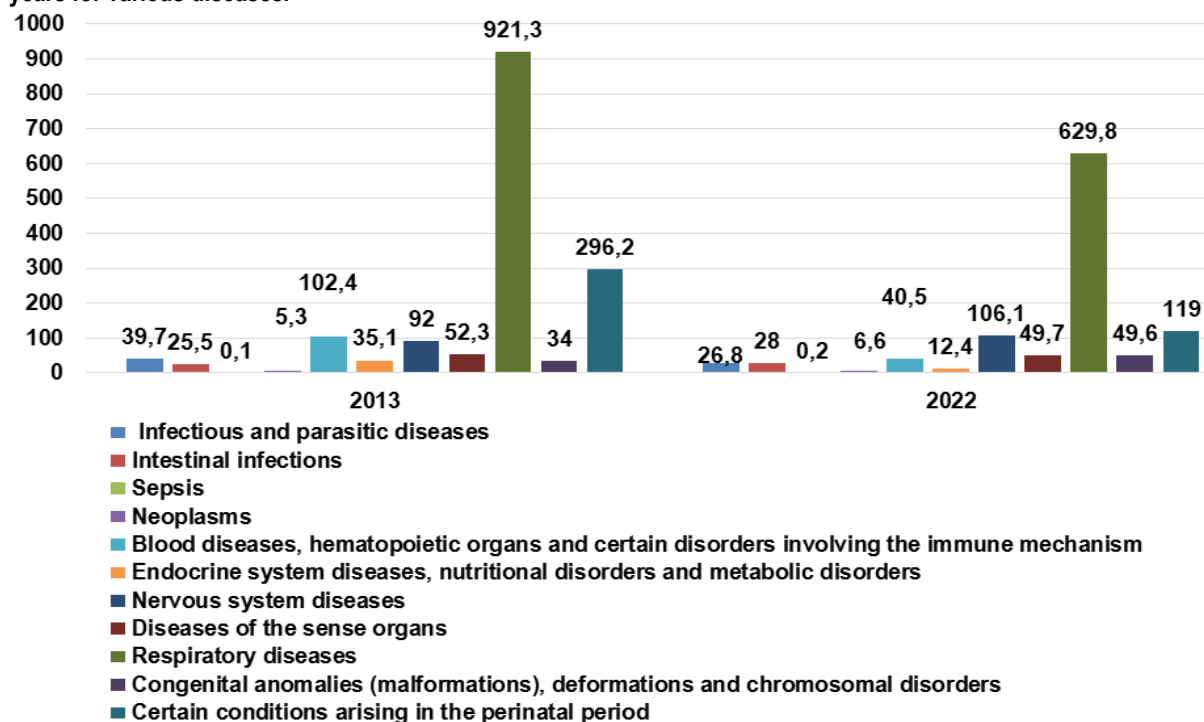


Despite the decrease in morbidity rates over a ten-year period, respiratory diseases are in first place in the morbidity structure in 2022 with an indicator of 629.8, and in second place are individual conditions arising in the perinatal period 119.0. Diseases of the nervous system came in third place, with an increase of 15.3% from 92 in 2013 to 106.1 in 2022. For the period from 2013 to 2022. There is also a steady trend of decreasing morbidity among children of the Republic of Kazakhstan under the age of 1 year for diseases of the hematopoietic organs and certain disorders, congenital anomalies, diseases of the endocrine system, infectious and parasitic diseases,

and diseases of the sensory organs. Diagram 3 shows the dynamics of the incidence rate of children in the first year of life in the Republic of Kazakhstan over 10 years for various diseases.

There is a tendency to increase the incidence of neoplasms and congenital anomalies in children in the first year of life. The incidence rate of congenital anomalies increased from 34.0 in 2013 to 49.6 to 6.6 in 2022. The incidence rate of neoplasms increased from 5.3 in 2013 to 6.6 in 2022. The number of children with malnutrition has also increased; in 2013 this figure was 13.3, and in 2022 it increased to 29.6.

**Diagram 3. Dynamics of the morbidity rate of children in the first year of life in the Republic of Kazakhstan over 10 years for various diseases.**



Indicators of perinatal and early neonatal mortality show the level of socio-economic development of the country, quality of life, accessibility and quality of medical care, and efficiency of health authorities and institutions. According to a joint report by the UN, WHO, UNICEF, and the World Bank, from 1990 to 2020, neonatal mortality in the Republic of Kazakhstan decreased by more than 4 times - from 23 per 1000 live births to 5. This figure is the lowest among Central Asian countries. Analyzing the dynamics of perinatal mortality over the past 10 years in the Republic of Kazakhstan, it should be noted that there has been a decrease in the rates of deaths in the perinatal period and

stillbirths, with a constant decrease in the number of deaths in the early neonatal period. The rate of stillbirths per 1,000 live and stillbirths was 9.1 in 2013, which decreased to 7.5 in 2022. The average rate of decline was 17.6%.

Indeed, the absolute number of deceased newborns and the average values of early neonatal mortality in the Republic of Kazakhstan tend to steadily decrease. In 2013-2022 the early neonatal mortality rate (calculated as the number of children who died in the first 6 days after birth per 1000 live births) decreased by 64.3%. The most pronounced rate of decline in early neonatal mortality was observed in 2017 (Table 1.).

Table 1.

**Indicators of perinatal and early neonatal mortality of newborns in the Republic of Kazakhstan for 2013-2022.**

Indicators	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Number of stillbirths per 1000 live and stillbirths	9.1	9.3	9.0	9.3	9.3	9.0	8.8	9.3	8.6	7.5
Number of stillbirths and deaths of newborns aged 0-6 days per 1000 live and stillbirths	13.3	12.6	12.2	12.0	11.6	11.5	11.4	11.9	11.6	10.2
Number of deaths of newborns aged 0-6 days per 1000 live births	4.2	3.4	3.2	2.7	2.4	2.5	2.7	2.6	3.0	2.7
Number of sick and sick newborns born per 1000 live births	110.5	119.5	107.8	123.4	125.0	113.9	113.5	123.6	126.7	139.6

### Discussion

Currently, most scientists and researchers in the fields of pediatrics, public health, psychology, pedagogy and law are unanimous in the opinion that the first years of a child's life are very important in his development [7, 8].

The health indicators of children in the first year of life are largely related to the neonatal period, the health of the mother, the socio-economic and environmental situation, the nature of the child's feeding, as well as timely examinations by a pediatrician and the need for rehabilitation and therapeutic treatment [8].

The mortality of children from such controllable causes as respiratory diseases and infectious diseases indicates persistent omissions in the work of primary health care organizations (MO) [11], including insufficient preventive work, underestimation of the severity of the patient's condition, insufficient level of knowledge and skills of medical workers, untimely provision of assistance, insufficient analysis of the causes of mortality and work on mistakes [7].

It can be assumed that the introduction of a set of preventive measures to strengthen the reproductive health of citizens and protect the health of mothers and children to improve the health of the population and reduce the level of major socially significant diseases, which will undoubtedly have a positive impact on maternal and infant mortality rates [11].

These studies recommend the need to study the health status of children and analyze the medical and hygienic aspects that determine it. Thus, it is necessary to conduct further research to clarify risk factors, and the structure of infant morbidity, and develop new approaches to prevention [17]. The main goal in improving the health of the new generation should be to improve basic care for every woman and every child born. At the same time, it is necessary to deeply study the characteristics of the medical and social characteristics of families with children who were born sick and became ill [15, 18].

Our study covers the analysis of health indicators of children in the first year of life based on official statistics for the Republic of Kazakhstan, the number of live births, the number of stillbirths, the number of stillbirths, the ratio of stillbirths to early neonatal mortality, the number of children who died by period of life, by age, and the structure of the causes of mortality. Our research allows us not only to analyze it and suggest trends but also to direct the attention of specialists with an emphasis on growing pathology for timely prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of children in the first year of life.

The analysis does not show a complete picture of the health status due to the lack of data for 2023 and due to the study of general data for the country. This article does not provide data on the study of the quality and coverage of prenatal screening, or an analysis of staffing levels in organizations providing medical care to the child population.

**Conclusions.** Despite the positive trend of decreasing morbidity and mortality rates for children in the first year of life in the Republic of Kazakhstan over the past 10 years, infant mortality rates for some reasons should serve as a direction for taking measures to radically reduce it. The identified individual fluctuations in the incidence rates of

some diseases require further study of the dynamics in these nosological groups. The results obtained can form the basis for the development of a strategy for factor-based prevention of disease development, leading to an increase in the level of public health.

The analysis of early neonatal mortality indicators indicates that in the Republic of Kazakhstan, there is a positive trend of a significant reduction in its indicators. At the same time, the organization of perinatal care should be aimed at reducing the number of sick and sick newborns born, which dictates the need to optimize maternal and child health services.

**Conflict of interest:** The authors declare that they have no conflicts of interest.

**Contribution of the authors:** Each of the authors made an equal contribution.

**Funding:** No funding was received for conducting this study.

### Literatura:

1. 2013 жылда Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық Е 40 сақтау ұйымдарының қызметі. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2013 году: Стат. жинақ. - қазақша, орысша. - Астана, 2014.- 356 б.

2. 2015 жылда Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық Е 40 сақтау ұйымдарының қызметі. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2015 году: Стат. жинақ. - Астана, 2016. - қазақша, орысша. - 358 б.

3. 2017 жылда Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық Е40 сақтау ұйымдарының қызметі. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году: Стат. жинақ. - қазақша, орысша. - Астана, 2018. – 354 б.

4. 2020 жылда Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық Е40 сақтау ұйымдарының қызметі. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2020 году: Стат. жинақ. - қазақша, орысша. Астана. 2021. – 324 б.

5. 2022 жылда Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының қызметі. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2022 году: Стат. жинақ. - қазақша. Орысша. - Астана. 2023. - 340б.

6. Антонова А.А., Яманова Г.А., Богороднова В.Ф., Кейль Т.Е. Структура заболеваемости детей первого года жизни // МНИЖ. 2020. №12-2 (102). С. 104-107

7. Байсеркина Ф.Д. Основные тенденции младенческой смертности в Казахстане // J Clin Med Kaz. 2014. №2 (32). С. 54-59

8. Доклад о положении детей в Республике Казахстан за 2020 год. – Нур-Султан, 2021. –160 с. [https://www.gov.kz/uploads/2021/9/13/c1401094df790fe7b6cb0a50124295c3\\_original.17256491.pdf](https://www.gov.kz/uploads/2021/9/13/c1401094df790fe7b6cb0a50124295c3_original.17256491.pdf) (Дата обращения: 15.02.2024)

9. Мухамдиева С.М., Мирзабекова Б.Т., Пулатова А.П. Причины перинатальной смертности и пути их снижения в современных условиях // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. 2020. №2 (34). 01.03 С. 202-208.

10. Нацун Л.Н. Снижение смертности детей в перинатальный период: актуальность задачи и территориальная специфика ситуации в России // Проблемы развития территории. 2018. №3 (95). С. 76-88.

11. Нуртазаева С.Н., Анохина С.Г. Младенческая смертность в Республике Казахстан за 2021 год // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. 2022. №4. С. 56-61.

12. Чувакова Т.К., Карин Б.Т., Джаксалькова К.К., Жумамбаева С.М. Резервы снижения ранней неонатальной смертности в Республике Казахстан по результатам конфиденциального аудита // Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 49-57. doi: 10.34689/SH.2021.23.5.006

13. Carandang R.R., Sakamoto J.L., Kunieda M.K., Shibamura A., Yarotskaya E., Basargina M., Jimba M. Roles of the Maternal and Child Health Handbook and Other Home-Based Records on Newborn and Child Health: A Systematic Review // Int J Environ Res Public Health. 2021 Jul 13. 18(14):7463. doi: 10.3390/ijerph18147463. PMID: 34299924; PMCID: PMC8306696.

14. Carpenter J.S., Zegers C.A., Petrovsky D.V. Leadership corner: Maternal infant health. Nurs Outlook. 2021 Nov-Dec. 69(6):1126-1128. doi: 10.1016/j.outlook.2021.07.002. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34615599.

15. Costello A., Naimy Z. Maternal, newborn, child and adolescent health: challenges for the next decade. Int Health. 2019 Sep 2. 11(5):349-352. doi: 10.1093/inthealth/ihz051. PMID: 31529111.

16. Gissler M. Successes and challenges in infant mortality. Acta Paediatr. 2015 May. 104(5):440-1. doi: 10.1111/apa.12954. PMID: 25873409.

17. Shetty A.K. Global Maternal, Newborn, and Child Health: Successes, Challenges, and Opportunities. Pediatr Clin North Am. 2016 Feb;63(1):1-18. doi: 10.1016/j.pcl.2015.08.001. PMID: 26613686.

18. Sule F.A., Uthman O.A., Olamijuwon E.O., Icheqbo N.K., Mgbachi I.C., Okusanya B., Makinde O.A. Examining vulnerability and resilience in maternal, newborn and child health through a gender lens in low-income and middle-income countries: a scoping review // BMJ Glob Health. 2022 Apr. 7(4):e007426. doi: 10.1136/bmjgh-2021-007426. PMID: 35443936. PMCID: PMC9024279.

#### References:

1. 2013 zhylda Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық Е 40 сақтау ұйымдарының қызметі. Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdavookhraneniya v 2013 godu: Stat. zhinaq [Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2013: Statistical collection] - қазақша, орысша. - Astana, 2014.- 356 p. [in Kazakh / in Russian]

2. 2015 zhylda Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық Е 40 сақтау ұйымдарының

qyzmeti. Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdavookhraneniya v 2015 godu: Stat. zhinaq.- қазақша, орысша [Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2015: Statistical collection]. - Astana, 2016.- 358 p. [in Kazakh / in Russian]

3. 2017 zhylda Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық Е40 сақтау ұйымдарының қызметі. Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdavookhraneniya v 2017 godu: Stat. zhinaq [Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2017: Statistical collection]. - қазақша, орысша. - Astana, 2018. – 354 p. [in Kazakh / in Russian]

4. 2020 zhylda Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық Е40 сақтау ұйымдарының қызметі. Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdavookhraneniya v 2020 godu: Stat. zhinaq [Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2020: Statistical collection]. - қазақша, орысша. - Astana, 2021. – 324 p. [in Kazakh / in Russian]

5. 2022 zhylda Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының қызметі. Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdavookhraneniya v 2022 godu: Stat. zhinaq [Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2022: Statistical collection]. - қазақша. - орысша. - Astana. 2023. – 340 p. [in Kazakh / in Russian]

6. Antonova A.A., Yamanova G.A., Bogovdenova V.F., Keil' T.E. Struktura zaboлеваemosti detei pervogo goda zhizni [Morbidity structure of children in the first year of life]. MNZh. 2020. №12-2 (102). ppr. 104-107 [in Russian]

7. Baiserkina F.D. Osnovnye tendentsii mladencheskoi smertnosti v Kazakhstane [Main trends in infant mortality in Kazakhstan]. J Clin Med Kaz. [Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan] 2014. №2 (32). pp. 54-59 [in Russian]

8. Doklad o polozhenii detei v Respublike Kazakhstan za 2020 god [Report on the situation of children in the Republic of Kazakhstan for 2020]. Nur-Sultan, 2021. 160 p. [https://www.gov.kz/uploads/2021/9/13/c1401094df790fe7b6cb0a50124295c3\\_original.17256491.pdf](https://www.gov.kz/uploads/2021/9/13/c1401094df790fe7b6cb0a50124295c3_original.17256491.pdf) (accessed: 15.02.2024) [in Russian]

9. Mukhamdieva S.M., Mirzabekova B.T., Pulatova A.P. Prichiny perinata'noi smertnosti i puti ikh snizheniya v sovremennykh usloviyakh [Causes of perinatal mortality and ways to reduce them in modern conditions]. Meditsinskii vestnik Natsional'noi akademii nauk Tadzhikistana [Medical Bulletin of the National Academy of Sciences of Tajikistan]. 2020. №2 (34). 01.03. pp. 202-208. [in Russian]

10. Natsun L.N. Snizhenie smertnosti detei v perinata'nyi period: aktual'nost' zadachi i territorial'naya spetsifika situatsii v Rossii [Reducing child mortality during the perinatal period: the relevance of the task and the territorial specifics of the situation in Russia]. Problemy razvitiya territorii [Problems of territory development]. 2018. №3 (95). pp. 76-88. [in Russian]

11. Nurtazaeva S.N., Anokhina S.G. Mladencheskaya smertnost' v Respublike Kazakhstan za 2021 god [Infant mortality in the Republic of Kazakhstan for 2021].

*Aktual'nye problemy teoreticheskoi i klinicheskoi meditsiny* [Current problems of theoretical and clinical medicine]. 2022. №4. pp. 56-61 [in Russian]

12. Chuvakova T.K., Karin B.T., Dzhaksalykova K.K., Zhumambaeva S.M. Rezervy snizheniya rannei neonatal'noi smertnosti v Respublike Kazakhstan po

rezul'tatam konfidentsial'nogo audita [Reserves for reducing early neonatal mortality in the Republic of Kazakhstan based on the results of a confidential audit]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2021. 5(T.23). pp. 49-57. doi 10.34689/SH.2021.23.5.006 [in Russian]

#### Сведения об авторах:

<sup>1</sup> **Жанар С. Сабырділдә** – PhD докторант 3-го года обучения, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», тел.8 701 767 88 55, e-mail: s\_zhanara@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2981-4580>

<sup>1</sup> **Айнұр Б. Құмар** – PhD, профессор кафедры политики и менеджмента здравоохранения, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова». тел. 8 701 777 46 78, e-mail: a.kumar@kaznmu.kz. <https://orcid.org/0000-0003-0457-7205>

<sup>1</sup> **Ляззат К. Кошербаева** – PhD, профессор кафедры политики и менеджмента здравоохранения, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова». тел. 8 705 120 46 52, e-mail: kosherbaeva.l@kaznmu.kz. <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

<sup>2</sup> **Шынар М. Садуакасова** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова». тел. 8 701 582 11 00, e-mail: saduakasova.s@kaznmu.kz. <https://orcid.org/0000-0003-1135-9599>

#### Corresponding author:

**Ainur B. Qumar**, PhD, professor of Health Policy and Management Department, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan.

**Address:** Kazakhstan, Almaty, Masanchi Str., 40. Room 114.

**E-mail:** a.kumar@kaznmu.kz,

**Phone:** +7 701 777 4678

Received: 30 September 2023 / Accepted: 04 January 2024 / Published online: 28 February 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.012

UDC 616.345-089.168.1-053.3/5

## BASICS OF REHABILITATION OF CHILDREN AFTER OPERATIONS ON THE COLON AND ANORECTAL AREA

**Assylzhan M. Messova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

**Makhmutbay Sanbayev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8681-6972>

**Marat T. Aubakirov**<sup>1</sup>, **Alisher Arintay**<sup>1</sup>,

**Sabit M. Zhussupov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

**Samatbek T. Abdrakhmanov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>

<sup>1</sup> NCJSC “Semey Medical University”, Semey, Kazakhstan;

<sup>2</sup> Pavlodar branch of NCJSC «Semey Medical University», Pavlodar, Republic of Kazakhstan;

### Abstract

**Introduction** In addition to successful surgical treatment, post-operative treatment is very important for the normalization of bowel function in children who have undergone operations on the colon and anorectal region. After leaving the hospital, such patients receive only general clinical supervision and physiotherapy treatment, as the surgeon, pediatricians and general practitioners do not fully understand the rehabilitation measures in the postoperative period.

**The aim** of the study is to evaluate the results of patient rehabilitation and increase the awareness of general practitioners and pediatricians about the basics of rehabilitation of patients after colon and anorectal surgery.

**Materials and methods:** The control group consisted of 60 patients and the main group consisted of 45 patients who underwent colon and anorectal surgery. The Holschneider scale was used to evaluate the outcomes of the rehabilitation program.

**Results** The complex of rehabilitation measures included expansion of the anus with a Gegara dilator, normalization of defecation (training enemas), psychomotor and electrostimulation, rectal gymnastics. The use of rehabilitation treatment led to a decrease in the unsatisfactory result from 10.2% to 8.2%.

**Conclusion.** The article contains information about the importance of rehabilitation in the post-operative period, the medical and socio-economic problem of adequate treatment, and the measures taken to restore the patient's health as quickly as possible.

**Key words:** children, colon, anorectal area, postoperative rehabilitation, general practitioners.

### Резюме

## ОСНОВЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ТОЛСТОЙ КИШКЕ И АНОРЕКТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ У ДЕТЕЙ

**Асылжан М. Месова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

**Махмутбай Санбаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8681-6972>

**Марат Т. Аубакиров**<sup>1</sup>, **Алишер Аринтай**<sup>1</sup>,

**Сабит М. Жусупов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

**Саматбек Т. Абдрахманов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>

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

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

**Введение.** Помимо успешного хирургического лечения, большое значение для нормализации функции кишечника у детей, перенесших операции на толстой кишке и аноректальной области, имеет послеоперационное лечение. После выписки из стационара такие больные получают общее клиническое наблюдение и физиотерапевтическое лечение, так как хирург, педиатр и врач общей практики не до конца понимают меры реабилитации в послеоперационном периоде.

**Целью** исследования является оценка результатов реабилитации пациентов и повышение осведомленности врачей общей практики и педиатров основами реабилитации пациентов после операций на толстой кишке и аноректальной хирургии.

**Материалы и методы.** Контрольную группу составили 60 пациентов, основную группу — 45 пациентов, перенесших операции на толстой кишке и аноректальной области. Для оценки результатов программы реабилитации использовалась шкала Хольшнейдера.

**Результаты.** Комплекс реабилитационных мероприятий включал расширение заднего прохода расширителем Гегара, нормализацию акта дефекации (тренировочные клизмы), психомоторную и электростимуляцию, ректальную



гимнастику. Применение реабилитационного лечения привело к снижению неудовлетворительного результата с 10,2% до 8,2%.

**Заключение.** В статье содержатся сведения о значении реабилитации в послеоперационном периоде, медицинской и социально-экономической проблеме адекватного лечения, а также мерах, принимаемых для скорейшего восстановления здоровья пациента.

**Ключевые слова:** дети, толстая кишка, аноректальная область, послеоперационная реабилитация, врачи общей практики.

Түйіндеме

## ЖУАН ІШЕК ПЕН АНОРЕКТАЛДЫ АЙМАҚА ОПЕРАЦИЯ ЖАСАҒАН БАЛАЛАРДЫ РЕАБИЛИТАЦИЯЛАУ НЕГІЗДЕРІ

**Асылжан М. Месова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

**Махмутбай Санбаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8681-6972>

**Марат Т. Аубакиров**<sup>1</sup>, **Әлишер Әринтай**<sup>1</sup>,

**Сабит М. Жусупов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

**Саматбек Т. Абдрахманов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>

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

<sup>2</sup> «Семей Медицина университеті» ҚеАҚ Павлодар филиалы, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы;

**Кіріспе** Табысты хирургиялық емдеуден басқа, тоқ ішек пен аноректалды аймаққа операция жасалған балаларда ішек жұмысын қалыпқа келтіру үшін операциядан кейінгі емдеу өте маңызды. Ауруханадан шыққаннан кейін мұндай науқастар тек жалпы клиникалық бақылау мен физиотерапиялық ем алады, өйткені хирург, педиатр және жалпы тәжірибелік дәрігерлер операциядан кейінгі кезеңде оңалту шараларын толық түсінбейді.

**Зерттеудің мақсаты** пациенттерді оңалту нәтижелерін бағалау және жалпы тәжірибелік дәрігерлер мен педиатрлардың тоқ ішек пен аноректалды хирургиялық операциядан кейінгі науқастарды оңалту негіздері туралы хабардарлығын арттыру.

**Материалдар мен әдістер:** Бақылау тобына 60 науқас және негізгі топқа тоқ ішек пен аноректалды операция жасалған 45 пациент кірді. Оңалту бағдарламасының нәтижелерін бағалау үшін Холшнайдер шкаласы қолданылды.

**Нәтижелер:** Реабилитациялық шаралар кешеніне анусты Гегар кеңейткішімен кеңейту, дефекацияны қалыпқа келтіру (жаттығу клизмалары), психомоторлық және электростимуляция, тік ішек гимнастикасы кірді. Реабилитациялық ем қолдану қанағаттанарлықсыз нәтиженің 10,2%-дан 8,2%-ға төмендеуіне әкелді.

**Қорытынды** Мақалада операциядан кейінгі кезеңдегі оңалтудың маңыздылығы, адекватты емдеудің медициналық және әлеуметтік-экономикалық мәселесі, науқастың денсаулығын мүмкіндігінше тез қалпына келтіру үшін қабылдаған шаралар туралы ақпарат бар.

**Түйінді сөздер:** балалар, тоқ ішек, аноректалды аймақ, операциядан кейінгі реабилитация, жалпы тәжірибелік дәрігерлер.

### Bibliographic citation:

Messova A.M., Sanbayev M., Aubakirov M.T., Arintay A., Zhussupov S.M., Abdрахmanov S.T. Basics of rehabilitation of children after operations on the colon and anorectal area // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 95-101. doi 10.34689/SH.2024.26.1.012

Месова А.М., Санбаев М., Аубакиров М.Т., Аринтай А., Жусупов С.М., Абдрахманов С.Т. Основы реабилитации после операций на толстой кишке и аноректальной области у детей // *Наука и Здравоохранение*. 2024. 1(Т.26). С. 95-101. doi 10.34689/SH.2024.26.1.012

Месова А.М., Санбаев М., Аубакиров М.Т., Әринтай Ә., Жусупов С.М., Абдрахманов С.Т. Жуан ішек пен аноректалды аймаққа операция жасаған балаларды реабилитациялау негіздері // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. 1 (Т.26). Б. 95-101. doi 10.34689/SH.2024.26.1.012

### Introduction

Malformations of the large intestine are more common than other malformations of the gastrointestinal tract [2,3,5,7]. Congenital malformations of the large intestine and anorectal region occur in infants with a frequency of 1:500 to 1:5000. The primary goal of early surgical repair is to rebuild anatomically structures with normal bowel habits. Despite the use of modern methods of treatment of these developmental defects, it is observed that in the

postoperative period 10-60% of cases lead to disability with disorders of the gastrointestinal tract [6,14], so the treatment of this pathology is still a problem that cannot be ignored [6,8,9,11,16]. Constipation affects up to 79% of patients with ARM following primary posterior sagittal anorectoplasty (PSARP), and soiling affects up to 48% of patients, fecal incontinence occurred in 42–48%. In the data of the last years, in the post-operative period of these patients, 62,5 cases of fecal leakage, 20 cases of periodic

constipation were detected, 15 cases of difficulty in defecating, and 2.5 cases of decreased urge to defecate [4]. According to the data of our clinic between 1997 and 2011, incontinence was observed in 10.2% patients in the period after surgery on the anorectal areas and the large intestine [1]. The specificity of the problem lies in the fact that, in addition to the frequency of developmental defects, the rehabilitation systems carried out in hospitals and clinics have not yet found a complete solution, preventing the delay in the growth and development of the patient after surgery [14,15,16]. Generally, the improvement of the patient's health is completed 2-4 years after the operation. However, in some patients, recovery of gastrointestinal function takes until puberty and even adulthood [6]. Pelvic floor rehabilitation shows positive results in patients with post-operative fecal incontinence and constipation [13]. Laxative drugs, rectal enemas, transanal irrigations, and antegrade flushes are some methods for managing the bowel [12]. Therefore, taking into account the fact that the issues of rehabilitation treatment after surgery in congenital malformations of the large intestine and anorectal region have not yet been clarified, the justification of rehabilitation of proctological patients is a very important issue.

**The aim of the work** is to prevent the observed complications in the postoperative period, providing an opportunity for general practitioners and pediatricians to master the basics of rehabilitation of patients who have undergone operations on the large intestine and anorectal region.

**Materials and methods:** As an object of this research, in the period of 1997-2011, Coave-Lyonushkin (5), Duhamel Bayrov (1), anterior sagittal proctoplasty with the Lyonushkin method (10), Peña method at the Department of Pediatric Surgery of the State Medical University of Semey in the period 1997-2011 posterior sagittal proctoplasty (8), intercostal proctoplasty in lower atresia according to Duffebach-Lenyushkin (11), anoplasty according to the Salomon method (5), anoplasty according to Bairov's method for stenosis of the anus (5), anoplasty for stenosis of the anus according to Hartmann's method (3), surgery according to the Lenyushkin method for rectovestibular snake eyes, right intra-abdominal, interspinal proctoplasty (3) was performed. These 60 patients were included in the comparison group.

In the period from 2012 to 2022 (the main group of 42 patients) operated from Hirschsprung disease according to the Soave-Lenyushkin method (10), Duhamel method (6), superior sagittal proctoplasty using the Peña method (8), anterior sagittal proctoplasty (9), De La Torre-Mondragan method (9). We evaluated the results of rehabilitation treatment using the Holschneider scale. The following examination methods were used: general examination, rectal examination, ultrasound, irrigography, invertogram, general blood and urine tests, biochemical, immunological, bacteriological, morphological examinations.

The general age of patients ranges from 2 days to 11 years. Children with anorectal developmental abnormalities undergo a rigorous course of therapy, which includes surgery. Its correct selection and perfect execution, the absence of postoperative complications, of course, contribute to good functional results. But the final result is determined in most cases by the quality of rehabilitation

activities in the immediate and distant postoperative period. Rehabilitation activities should be carried out continuously until the normal function of the newly formed rectum is reached. Especially, these patients receive physiotherapy only according to their treatment possibilities in the period after being under the supervision of pediatricians and general practitioners.

An analysis of the rehabilitation treatment of 102 patients who underwent operations on the colon and anorectal region was performed. Among them, during the first stage of our research, 1997-2011, rehabilitation of 60 patients (comparison group) was carried out unsystematically in the surgery department of the hospital. Among them, pediatricians and family doctors conducted various rehabilitation measures for 49 patients in a systematic way for 2-4 years. 61.2% of these patients are good, 28.6% are satisfactory, and 10.2% have no positive results (complete incontinence). Rehabilitation measures for these patients were not carried out in a fully systematic manner due to the possibility of rehabilitation in the clinical setting. The conducted analysis showed the absence of a specific scheme of rehabilitation treatment for patients who underwent surgery on the large intestine and anorectal region in the specialized literature. At the same time, based on the rehabilitation rules developed by domestic and foreign doctors, 42 patients were given rehabilitation treatment according to the following scheme in the period from 2012 to 2022.

Table 1.

**Holschneider chart [10].**

Parameters	Gradation	Number of points
Frequency of stools	Normal /1-2 times a day/	2
	Frequent /3-5 times a day/	1
	Very often	0
Fecal Consistency	Normal	2
	Loose	1
	Liquid	0
Encopresis	No	2
	If Stress or diarrhea	1
	Always	0
Sensation of rectal fullness	Normally	2
	Uncertain	1
	No	0
Ability to control the urge to defecation	Normal	2
	Short	1
	None	0
Being able to distinguish the consistency of feces	Normal	2
	Poor	1
	Absent	0
Needs treatment	Never	2
	Occasionally	1
	Always	0

Note: 14 points - normal function,  
10-13 points - good function.  
5-9 points - satisfactory function.  
0-4 points – unsatisfactory.

**Results**

The problems of patients after surgery for anorectal malformations are loss of urge to defecate, hypotrophy, anemia, chronic fecal poisoning. The aim of rehabilitation of

anorectal malformations to keep the child clean and dry with an excellent quality of life as they have problems with fecal incontinence or can be artificially maintained clean through a comprehensive bowel management program.

Children who experience chronic constipation are given high-fiber foods (fruits, vegetables, bread made of coarse flour) which promotes the production of stool masses (meat, fish, sour cream, eggs, white bread, potatoes, oatmeal), as well as vaseline oil three times a day, depending on their age.

Understanding the initial deformity, the kid's anatomic condition after surgery, the quality of the sacrum and spine, and a determination of their ultimate continence potential are all necessary for evaluating a child with persistent bowel problems. To rule out anatomical reasons of intestinal dysfunction, the evaluation entails a contrast study, an examination performed under anesthesia, and screening for concomitant VACTERL (vertebral defects, anal atresia, cardiac defects, tracheo-esophageal fistula, renal anomalies, and limb) abnormalities. To determine the possibility for bowel control based on the computed ARM index, sacral X-rays and a spinal ultrasound or MRI are carried out.

Hegar dilators or finger suturing can be utilized to prevent scar distortion from developing as a result of the anal orifice narrowing, hence preventing permanent swelling. In our study we used rehabilitation method by Lenuskin [7]. The duration of rehabilitation was from 6 to 8 months. In order to prevent narrowing of the scar in babies, on the 9-11th postoperative day, after the wound is completely healed, the first step is to determine the caliber of the back hole using a Hegar expander under general anesthesia. In most cases, 5.5-6.0 buj will pass. After that, during treatment without anesthesia, the diameter of the ring is reduced by 0.5 cm, and its diameter is increased to 12. In medical conditions, once a day for 1 week, in the second week every other day, in 3 weeks - 2 times a week, in 4 weeks - 2 times a week, in 5 weeks - 1 time a week. should be carried out and try to reach number 12 at 4 months, 12 at 6 months, 13 at 5, 8 months. During the examination, if the scar after the operation is soft and suitable for stretching, stop the puking. treatment is prescribed / electrophoresis - lidase, ronidase, etc./The state of the anus determines how long vaginal discharge lasts. After 1 to 1.5 months, if there are no stenoses present, a follow-up exam can be done once every 3 days for a year, or once every 3-5 days throughout that time. Treatment problems are resolved based on the unique circumstances of each patient.

Douching twice daily for two to three months is recommended when a patient exhibits signs of anal hole scarring. After that, for 1-1, 5 months, the anus is inflamed once a day. After 3-4, 5 months, it continues 1-2 times a week for 2-3 months. Physiotherapy treatment is prescribed to the child along with anal plugging.

#### **Rectal Enemas**

Making children act of defecation on their own is one of the complex problems of rehabilitation for children with anorectal malformation [18,20,21]. This is a complicated reflex process involving the rectum, its sphincter apparatus, pelvic bones, and pelvic muscles with proper anatomical anatomy. Naturally, in addition to morphological aberrations

from the normal condition, reflex-functional abnormalities also arise in cases of atresia of the anus, prevaginal ectopy of the anal canal, or following replantation of the anal canal to the external sphincter. Defecation reflex mechanisms involving regular gut emptying must be formed in this situation, and the normal functioning of the rectum must be "taught."

Rectal enemas should be started every 24 hours at the same time to ensure regular emptying of the colon with a gradual decrease as the character of the stool improves. Depending on the patient's age, we advise utilizing 300-400ml of warm 1% table salt solution for enemas (or saline). Tap water in children can cause dehydration and hyponatremia. For three to four weeks, two enemas should be performed daily: one in the morning for training and one in the evening for cleansing hypertensive. The youngster is placed on the toilet or peninsula (potty) following each enema. The child keeps sitting on the peninsula at the same time every day after the enema cycle ends. This technique of relaxing the reflex has a positive impact on the defecation act in cases of low atresias following less traumatic surgeries.

Patients after surgery for anorectal malformations, when performing a rectal enema, have problems withholding retrograde tide due to poor development of the anal sphincters and, therefore, occurs incomplete filling of the colon with solution. In such cases, transanal irrigation (TAI) or antegrade lavage is recommended. While antegrade enemas start from the right colon and flush the intestine in an antegrade way without the need to hold the solution for colonic emptying, the TAI system with a cone tip or a balloon helps the patients hold the flush.

Reflex defecation after a major traumatic operation in the lower portion of the rectum using the back-sagittal, abdominal, or abdominal-octopus methods is unfortunately a challenging and often unsuccessful treatment. These problems are seen in cases where the pancreas and eyeball are not completely mature. Patients will have to repeat the training and enema cleaning process after a period of one to one and a half months.

It is best to hold the anus at the same time as the reflex to defecate is formed in a single block. Along with different complexes of medical physical training, physiotherapy treatment is conducted for this reason. The patient needs to be psychologically ready for it to succeed. The purpose of the patient's activities should be understood, as well as the limitations of the rectum and its supporting equipment. The kid is only capable of doing the duties given to him accurately in this scenario.

According to the literature, for the treatment of post-operative fecal incontinence for the rehabilitation of the pelvic floor in children, transcutaneous functional electrical stimulation is used in combination with exercises for the pelvic floor muscles. In the rehabilitation program, we performed electrical stimulation with diadynamic currents using a low-frequency therapy ("Electronic incontinence stimulation 5000" equipment) device every 3 months., electrostimulation is performed.

Anorectal malformations, which are often associated with anomalies of the spine and sacrum, arise from an embryologic cessation of the development of the pelvic musculature. Because of inadequate muscular

development, the patient is unable to hold their feces in, which leads to fecal incontinence. The development of bowel control in a child may be hampered if these problems are present.

There are several ways to maintain the reflex through **rectal gymnastics**. Rectal gymnastics is initiated following the creation of the anal aperture of the rectum in cases of lower anorectal abnormalities. The child needs to learn how to obey instructions such as "squeeze the finger" and "relax" during fingering, as well as how to detect the sensation of the finger going over the external and sphincter muscles. A rubber tube is inserted into the rectum, and the child is required to retain the tube while contracting the pelvic floor muscles in order to practice sphincter apparatus. Throughout the compression and muscle relaxation exercise around the tube, the coach should keep an eye on the proper execution

In a single session, thirty to forty contractions and relaxations may occur. The young patient is instructed to grasp the rectal tube in both a vertical and a laying posture.

A rubber balloon that is put into the rectum and then filled with fluids or air until the urge to urinate is felt can also be used to assist create the holding reflex. Subsequently, the youngster ought to attempt to retain the contents of the rectum by tensing the pelvic floor muscles. Exercises specific to the muscles of the limbs and abdomen are done in tandem with the contraction of these muscles.

#### **Psychosocial factors in patients with anorectal malformations**

Following surgery for anorectal malformation, constipation and/or fecal incontinence are prevalent and have significant personal, social, and emotional effects. This implies that the quality of life of these patients may be significantly improved by offering behavioral and developmental support as part of their multidisciplinary care [25].

All children who have undergone surgery for anorectal abnormalities must remain in the dispensary report for three to five years following the procedure, under the supervision of pediatric surgeons and rehabilitator physicians who oversee rehabilitation efforts. This makes it possible to identify a number of issues early on and treat them conservatively to avoid the need for additional surgeries.

In therapeutic and educational activities, parents actively participate under the supervision of a physician, with the goal of developing reflexes and promoting defecation and retention. The outcome of care is contingent upon the physicians' and parents' shared understanding. Parents should be aware that full normal function may not be achievable in children who have undergone surgery for inadequate bone structures and pelvic floor muscles, as well as congenital abnormalities of the anorectal region. As a result, everything must be done consistently to help the child adjust to society. In this context, it is recommended that children with developmental disabilities related to the anorectal region be under the care of specialized children's surgical departments. There, they will undergo examinations, a surgical treatment plan will be chosen, post-operative care, dispensary control, and repeated courses of rehabilitation activities will be scheduled and carried out [22, 23, 24].

The findings of the surgical treatment of anal and rectal atresia with vestibular and hilar ectopy indicate that the majority of our patients (62.8%) had good anatomic and functional results. However, 29% of the results are satisfactory, and 8.2% are unsatisfactory. When expressed in absolute terms, the results are as follows: good in 54 cases, satisfactory in 25, and unsatisfactory in 7. Children who achieved satisfactory outcomes were split into three groups: those in group (1) had fecal leakage, those in group (2) had constipation and fecal leakage, and those in group (1) had permanent constipation. Each of these kids needs different kinds of continuing rehabilitation exercises.

#### **Bowel management for anorectal malformations**

Bowel management aims to make the child wear regular underwear and empty the colon every day (as verified by radiograph) without any stool passing between regimen administrations (laxatives, rectal enemas, transanal irrigations, or antegrade flushes). It has been demonstrated that a specialized bowel management program greatly enhances children with colorectal illnesses' functional results and quality of life [25]. According to recent studies, the regimens utilized for ARM patients are distributed similarly: roughly 35% are on laxatives, and over 60% are controlled mechanically with rectal or antegrade enemas [1]. Laxatives, transanal irrigations, rectal enemas, and antegrade flushes are among the management options. Because patients with malformed anal sphincters have difficulty detecting soft feces, stool softeners should be avoided [26].

The main task of rehabilitation consists of the final consolidation of the patient's independent defecation skills and the complete restoration of the function of the rectal apparatus that holds feces. The treatment measures used in this period based on the above made it possible to achieve a good anatomical and functional result in 62.8 cases. Unsatisfactory results in 10.2% made it possible to reduce it to 8.2%. According to Wood et al., during a 1-year follow-up, 70% of the 222 patients who were participated in a bowel management program for fecal incontinence were clean. The bowel management program included use of rectal enemas, laxatives, transanal irrigations, and antegrade flushes [26].

#### **Conclusion.**

Children with anorectal malformations developed constipation and/or soiling after operation, which require bowel management. The program of bowel management should be introduced in all region of Kazakhstan. Therefore, in the period after surgery, organization of conditions that facilitate the study of a sick child at school, and in the most difficult period, home schooling, exemption from extracurricular classes will help to adapt to society. During the integration of the patient into the society, it could help the patient to have a good relationship with his peers, to fully master the school program, to choose a profession according to his health and wishes. This situation is the most important factor of social rehabilitation.

**Conflict of interest** No potential competing interest was reported by the authors.

**Contributors.** All the authors equally participated in the selection, assessment, and analysis of the selected studies. All of them have approved the final article.

**Funding.** The authors received no financial support for the authorship, research, and publication of this article

#### Literature:

1. Аубакиров М.Т., Дюсембаев А.А., Санбаев М.С., Дюсупжанов, Е.А. Жумажанов и др. Реабилитационная терапия после операции по поводу пороков развития аноректальной области и болезни Гиршпрунга у детей // Наука и здравоохранение. 2012. №3, С. 27-28.

2. Анам Н. Функциональное состояние аноректальной зоны в норме и при хронических расстройствах дефекации у детей: дис. канд. мед. наук. М.1985, 224 с.

3. Бекмурадов Н. Реабилитация детей после операций при аноректальных аномалиях: дис. канд. мед. наук. М., 1986. 240 с.

4. Винокурова Н.В., Цап Н.А. Комплексный подход к лечению аноректальных мальформаций у детей // Вестник Уральского государственного медицинского университета. 2018. № 1, С.18-20.

5. Григович И.Н., Пяттоев, Иудин А.А. Коррекция послеоперационного недержания кала у детей // Клиническая хирургия. 1991. № 6, с.49-52.

6. Шумов Н.Д. и др. Коррекция нарушений функции толстой кишки после оперативного лечения аноректальных аномалий и болезни Гиршпрунга // XVI Съезд хирургов Украинской ССР. Киев. 1988, С. 272 - 273.

7. Ленюшкин А.И., Бекмурадов Н. Реабилитация детей после проктологических операций // Клиническая хирургия. 1986. №6, С. 66-68.

8. Салов П.П. Новые способы исследования адаптационной и эвакуаторной функции толстой кишки у детей // Клиническая хирургия. 1987. №1, С. 70 - 76.

9. Салов П.П. Функциональный отдел толстой кишки (ФОТК). Колодинамическое исследование и реабилитация. Новосибирск, 1993. 169 с.

10. Bischoff A.B., Peña J.A. Critical analysis of fecal incontinence scores // *Pediatric Surgery International*. 2016. 32. 54-62p.

11. Brandt M.L., Daigneau C., Graviss E.A., Naik-Mathuria B., Fitch M.E., Washburn K.K. Validation of the Baylor Continence Scale in children with anorectal malformations // *J. Pediatr. Surg.* 2007. 42 (6), 1015-1021.

12. Bokova E., Svetanoff W.J., Rosen J.M., Levitt M.A., Rentea R.M. State of the Art Bowel Management for Pediatric Colorectal Problems: Functional Constipation // *Children (Basel)*. 2023.10(6)6, 1078.

13. Corno F., Volpatto S., Borasi A., Barberis A., Mistrangelo M. Trattamento dei disturbi funzionali dopo la chirurgia retto-анале: efficacia della riabilitazione del pavimento pelvico [Treatment of functional diseases after rectum anal surgery: effectiveness of rehabilitation of the pelvic pavement] // *Minerva Chir.* 2009. 64(2), 197-203.

14. De Blaauw I., Midrio P., Breech L., Bischoff A., Dickie B., et al. Treatment of adults with unrecognized or inadequately repaired anorectal malformations: 17 cases of rectovestibular and rectoperineal fistulas // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2013. 26 (3), 156-160.

15. Divarci E., Ergun O. General complications after surgery for anorectal malformations // *Pediatr Surg Int.* 2020. 36(4),431-445.

16. Fabio Doria do Amaral. Treatment of anorectal anomalies by anterior perinealanorectoplasty // *J. Pediatr. Surg.* 1999. 34(9), 1315-1319.

17. Gangopadhyay A.N., Pandey V., Gupta D.K., Sharma S.P., Vijayendar K., Verma A. Assessment and comparison of fecal continence in children following primary posterior sagittal anorectoplasty and abdominoperineal pull through for anorectal anomaly using clinical scoring and MRI // *J. Pediatr. Surg.* 2016. 51(3), 430-434.

18. Hasset S., Snell S., Hughes-Thomas A., Holmes K. 10-year outcome of children born with anorectal malformation, treated by posterior sagittal anorectoplasty, assessed according to the Krickbeck classification // *J. Pediatr. Surg.* 2009. 44(2), 399-403.

19. Holschneider A., Hutson J., Pena A., Beket E. et al. Preliminary report on the International Conference for the Development of Standards for the Treatment of Anorectal Malformations // *J. Pediatr Surg.* 2005. 40, 1521-6.

20. Lane V.A., Skerritt C., Wood R.J., Reck C., et al. A standardized approach for the assessment and treatment of internationally adopted children with a previously repaired anorectal malformation (ARM) // *J. Pediatr. Surg.* 2016. 51(11), 1864-1870.

21. Lawrence M.R. The failed anoplasty: Successful outcome after reoperative anoplasty and sigmoid resection // *J. Pediatr. Surg.* 1999. 33(7), 1145-1148.

22. Nam S.H., Kim D.Y., Kim S.C. Can we expect a favorable outcome after surgical treatment for an anorectal malformation // *J. Pediatr. Surg.* 2016. 51(3), 421-424.

23. Pena A., Grasshoff S., Levitt M. Reoperations in anorectal malformations // *J. Pediatr. Surg.* 2007.42(2), 318325.

24. Pinter A.B., Hock A., Vastyan A., Farkas A. Does the posterior sagittal approach with perirectal dissection impair fecal continence in a normal rectum? // *J. Pediatr. Surg.* 1996. 31(10), 1349-1353.

25. Svetanoff WJ, Kapalu CL, Lopez JJ, Fraser JA, Briggs KB, Rentea RM. Psychosocial factors affecting quality of life in patients with anorectal malformation and Hirschsprung disease—a qualitative systematic review // *J Pediatr Surg.* 2022 Mar;57(3):387-393.

26. Wood, R.J.; Vilanova-Sanchez, A.; El-Gohary, Y.; Ahmad, H.; Halleran, D.R.; Reck-Burneo, C.A.; Rentea, R.; Sebastiao, Y.; Nash, O.; Booth, K.; et al. One-Year Impact of a Bowel Management Program in Treating Fecal Incontinence in Patients with Anorectal Malformations // *J. Pediatr. Surg.* 2021, 56, 1689–1693.

#### References: [1-9]

1. Aubakirov M.T., Dyusembaev A.A., Sanbaev M.S., Dyusupzhanov, E.A. Zhumazhanov i dr. Reabilitatsionnaya terapiya posle operatsii po povodu porokov razvitiya anorektal'noi oblasti i bolezni Girshprunga u detei [Rehabilitation therapy after surgery for malformations of the anorectal region and Hirschsprung's disease in children]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2012. №3, pp. 27-28. [in Russian]

2. Anam N. *Funktsional'noe sostoyanie anorektal'noi zony v norme i pri khronicheskikh rasstroistvakh defekatsii u detei* [Functional state of the anorectal zone in normal conditions and in chronic defecation disorders in children].

Dis. kand. med. nauk. [Cand. Dis.]. M. 1985, 224 p. [in Russian]

3. Bekmuradov N. *Reabilitatsiya detei posle operatsii pri anorektal'nykh anomal'yakh* [Rehabilitation of children after operations for anorectal anomalies]. Dis. kand. med. nauk. [Cand. Dis.]. M., 1986. 240 p. [in Russian]

4. Vinokurova N.V., Tsap N.A. Kompleksnyi podkhod k lecheniyu anorektal'nykh mal'formatsii u detei [An integrated approach to the treatment of anorectal malformations in children]. *Vestnik Ural'skogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of the Ural State Medical University]. 2018. № 1, pp.18-20. [in Russian]

5. Grigovich I.N., Pyatov, Iudin A.A. Korrektsiya posleoperatsionnogo nederzhaniya kala u detei [Correction of postoperative fecal incontinence in children]. *Klin, khirurgiya* [Clin. surgery]. 1991. № 6, pp. 49-52. [in Russian]

6. Shumov N.D. i dr. Korrektsiya narushenii funktsii tolstoi kishki posle operativnogo lecheniya anorektal'nykh

anomalii i bolezni Girshprunga [Correction of dysfunctions of the colon after surgical treatment of anorectal anomalies and Hirschsprung's disease]. *XVI S"ezd khirurgov Ukrainskoi SSR* [XVI Congress of Surgeons of the Ukrainian SSR. Kyiv]. Kiev. 1988, pp. 272 -273. [in Russian]

7. Lenyushkin A.I., Bekmuradov N. Reabilitatsiya detei posle proktologicheskikh operatsii [Rehabilitation of children after proctological operations]. *Klin, khirurgiya* [Clin. surgery]. 1986. №6, pp. 66-68. [in Russian]

8. Salov P.P. Novye sposoby issledovaniya adaptatsionnoi i evakuatornoi funktsii tolstoi kishki u detei [New methods for studying the adaptation and evacuation function of the colon in childre]. *Klin, khirurgiya* [Clin. surgery]. 1987. №1, pp. 70 - 76. [in Russian]

9. Salov P.P. *Funktsional'nyi otdel tolstoi kishki (FOTK). Kolodinamicheskoe issledovanie i reabilitatsiya* [Functional part of the colon (FOTC). Colodynamic study and rehabilitation]. Novosibirsk, 1993. 169 p. [in Russian].

**Corresponding author:**

**Assylzhan M. Messova**, candidate of Medical Sciences, Associated Professor of the Department of Emergency Medicine, NCJSC "Semey Medical University".

**Postal address:** Semey, Kazakhstan 071400, Abaya st. 103.

**Email:** assylzhan2006@mail.ru;

**Phone:** +7 777 213 83 07

Получена: 17 Августа 2023 / Принята: 24 Января 2024 / Опубликовано online: 28 Февраля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.013

УДК 616-001.5-089.844

## ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ АУТОДЕРМОПЛАСТИКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГРАНУЛИРУЮЩИХ ГНОЙНЫХ РАН

**Сагит Б. Имангазинов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8236-6246>

**Назарбек Б. Омаров**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>

**Нурсултан К. Андасбеков**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9958-3001>

**Ернар К. Қаирханов**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7289-3272>

**Ольга Г. Таштемирова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-7537-2808>

**Рустем С. Казангапов**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-1513-7432>

**Сауле С. Имангазинова**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-4848-5401>

<sup>1</sup> Павлодарский филиал НАО «Медицинского университета Семей», г. Павлодар, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> НАО «Медицинского университета Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** При лечении гранулирующих гнойных ран часть больных будут нуждаться в хирургических вмешательствах для восстановления целостности кожных покровов. При этом особое место занимает аутодермопластика расщепленным способом. Однако, не всегда удается полное приживление кожного трансплантата на поверхности раны.

**Цель исследования** - оценить результаты приживления аутодермотрансплантата при лечении гранулирующих гнойных ран различной этиологии на основе интраоперационного и послеоперационного алгоритма ведения ран после проведения свободной расщепленной аутодермопластики.

**Материалы и методы исследования.** Под нерандомизированным клиническим наблюдением находились на лечении всего 100 больных с гранулирующими гнойными ранами различного происхождения. В основной группе, у 50 пациентов, использовался разработанный интраоперационный и послеоперационный алгоритм ведения раны после применения свободной расщепленной аутодермопластики. В группе сравнения, представленной, также 50 пациентами, проводилось традиционное местное лечение ран с аутодермотрансплантатом с применением повязок.

**Результаты исследования.** В целом, приживление трансплантата к 7 дням после аутодермопластики были оценены как полное приживление трансплантата в основной группе больных, а в группе сравнения - частичное его приживление к реципиент-участку. Наиболее лучшие результаты были в группе пациентов с гранулирующими ранами хирургического и травматического происхождения, худшие - при ранах после отморожений.

**Заключение.** При применении разработанного алгоритма интраоперационного и послеоперационного ведения гранулирующих гнойных ран после аутодермопластики повышается доля приживления аутодермотрансплантата, как относительно количеству проведенной аутодермопластики с 76% до 96% ( $\chi^2=6,728$ ;  $p=0,01$ ), так и относительно площади пересаженного аутодермотрансплантата с  $77,34\pm 0,33\%$  до  $96,06\pm 0,2\%$  ( $t = 48,51$ ;  $p<0,05$ ) по сравнению с пациентами, пролеченными традиционным способом ведения ран со снижением шанса развития раневых осложнений 7,6 раза.

*Ключевые слова:* гранулирующие раны, аутодермопластика.

### Abstract

## RESULTS OF OPTIMIZATION OF AUTODERMOPLASTY WHEN TREATING GRANULATING PURULENT WOUNDS

**Sagit B. Imangazinov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8236-6246>

**Nazarbek B. Omarov**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>

**Nursultan K. Andasbekov**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9958-3001>

**Yernar K. Kairkhanov**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7289-3272>

**Olga G. Tashtemirova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-7537-2808>

**Rustem S. Kazangapov**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-1513-7432>

**Saule S. Imangazinova**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-4848-5401>

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

<sup>2</sup> «Semey Medical University» NJSC, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> «Astana Medical University» NJSC, Astana, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** When treating granulating purulent wounds, some patients will need surgical interventions to restore the integrity of the skin. In this case, autodermoplasty using the split method occupies a special place. However, complete engraftment of the skin graft on the surface of the wound is not always possible.

**Purpose of the study.** To evaluate the results of autodermograft engraftment in the treatment of granulating purulent wounds of various etiologies based on the intraoperative and postoperative wound management algorithm after free split autodermoplasty.

**Materials and methods of research.** A total of 100 patients with granulating purulent wounds of various origins were treated under non-randomized clinical observation. In the main group, when treatment was used in 50 patients, an intraoperative and postoperative algorithm for wound management was developed after the use of free split autodermoplasty. The comparison group also included 50 patients who underwent traditional local treatment of wounds with autodermal graft using bandages.

**Research results.** In general, graft engraftment by 7 days after autodermoplasty was assessed as complete engraftment of the graft in the main group of patients, and in the comparison group - partial engraftment to the recipient site. The best results were in the group of patients with granulating wounds of surgical and traumatic origin, the worst - with wounds after frostbite.

**Conclusion.** When using the developed algorithm for intraoperative and postoperative management of granulating purulent wounds after autodermoplasty, the percentage of autodermograft engraftment increases both relative to the amount of autodermograft performed from 76% to 96% ( $\chi^2 = 6.728$ ;  $p = 0.01$ ), and relative to the area of the transplanted autodermograft from  $77.34 \pm 0.33\%$  to  $96.06 \pm 0.2\%$  ( $t = 48.51$ ;  $p < 0.05$ ) compared with patients treated with traditional wound management with a 7.6-fold reduction in the chance of developing wound complications.

**Key words:** granulating wounds, autodermoplasty.

Түйіндеме

## ТҮЙІРШІКТЕЛГЕН ІРІНДІ ЖАРАЛАРДЫ АУТОТЕРІЖАМАУМЕН ЕМДЕУДІҢ ОҢТАЙЛАНДЫРУ НӘТИЖЕЛЕРІ

**Сағит Б. Иманғазин**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8236-6246>

**Назарбек Б. Омаров**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>

**Нұрсұлтан К. Андасбеков**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9958-3001>

**Ернар К. Қаирханов**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7289-3272>

**Ольга Г. Таштемирова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-7537-2808>

**Рүстем С. Қазангапов**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-1513-7432>

**Сауле С. Иманғазина**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-4848-5401>

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

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

<sup>3</sup> «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Түйіршіктелген ірінді жараларды емдеу кезінде кейбір сырқаттар тірінің бүтіндігін қамтамасыз ету үшін ота қолдануды қажетсінеді. Соның ішінде дербес ыдыратылған теріжамау ерекше орын алады. Алайда, тері қиындысының толықтай жара бетіне тұрақтануына қол жеткізіле берілмейді.

**Зерттеу мақсаты** - отаішілік, не отадан кейін дербес аутотеріжамау отасынан соң жараларға емдеу жүргізу арқылы түрлі себепті пайда болған түйіршіктелген ірінді жараларды емдеудегі аутотеріжамауды оңтайландыру нәтижелерін бағалау.

**Зерттеу материалдары мен әдістері.** Рандомизацияланбаған клиникалық бақылауда түрлі себепті пайда болған түйіршіктелген ірінді жаралары бар 100 сырқат болды. Негізгі топтағы 50 сырқатқа отаішілік, не отадан кейін дербес ыдыратылған аутотеріжамау отасынан кейінгі жараларға емдеудің жаңа тәртібі, ал салыстыру тобындағы 50 сырқатқа аутотеріжамаулы жараларға дәстүрлі таңғышпен емдеуі қолданылды.

**Зерттеу нәтижелері.** Жалпылама алғанда, аутотеріжамаудан кейін негізгі топта трансплантаттың толығымен тұрақтануы деп, ал салыстыру тобында реципиент-орынға жартылай тұрақтануы деп бағаланды. Өсіресе, үсік шалған сырқаттармен салыстырғанда хирургиялық және жарақаттық түйіршіктілі жараларда жақсы нәтижелерге қол жеткізілген.

**Тұжырым.** Дайындалған отаішілік, не отадан кейін дербес аутотеріжамау отасынан соң жараларға емдеу жүргізу алгоритмі дәстүрлі емдеу әдісімен емдеуімен салыстырғанда, қолданған сырқаттар санына шаққанда аутотеріжамаудың тұрақтануы 76%-дан 96%-ға дейін ( $\chi^2=6,728$ ;  $p=0,01$ ) көтеріліп, ал аутотерітрансплантатының аумағына шаққанда  $77,34 \pm 0,33\%$ -дан  $96,06 \pm 0,2\%$ -ға дейін ( $t = 48,51$ ;  $p < 0,05$ ) артып, жаралық асқинулары 7,6 есеге төмендеген.

**Түйінді сөздер:** түйіршіктелген жаралар, аутотеріжамау.



**Библиографическая ссылка:**

Имангазинов С.Б., Омаров Н.Б., Андасбеков Н.К., Қаирханов Е.К., Таштемирова О.Г., Казангапов Р.С., Имангазинова С.С. Оптимизация результатов аутодермопластики при лечении гранулирующих гнойных ран // Наука и Здоровье. 2024. 1(Т.26). С. 102-108. doi 10.34689/SH.2024.26.1.013

Imangazinov S.B., Omarov N.B., Andasbekov N.K., Kairkhanov Ye.K., Tashtemirova O.G., Kazangapov R.S., Imangazinova S.S. Results of optimization of autodermplasty when treating granulating purulent wounds // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 102-108. doi 10.34689/SH.2024.26.1.013

Имангазинов С.Б., Омаров Н.Б., Андасбеков Н.К., Қаирханов Е.К., Таштемирова О.Г., Казангапов Р.С., Имангазинова С.С. Түйіршіктелген іріңді жараларды аутотеріжамаумен емдеудің оңтайландыру нәтижелері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. 1 (Т.26). Б. 102-108. doi 10.34689/SH.2024.26.1.013

**Введение**

Больные с хирургическими гнойными ранами и дефектами мягких тканей, образовавшимися после хирургической обработки очагов инфекции или в результате травматических и термических повреждений, составляют значимую часть среди пациентов отделений гнойной хирургии. Известно, что выздоровление этих больных напрямую связано с заживлением ран, лечение которых при значительном размере дефекта, может быть продолжительным, повлиять на качество жизни пациентов и потребовать дополнительных финансовых средств [12, 13].

Определенная часть больных будут нуждаться в хирургических вмешательствах для восстановления целостности кожных покровов [1, 4, 8, 10, 11, 14]. В восстановительных кожно-пластических операциях особое место занимает аутодермопластика расщепленным способом, применяя электродермотомы [7]. При пластике ран расщепленным способом питание кожного лоскута происходит за счет диффузии веществ с раневой поверхности [2].

Критериями эффективности расщепленной аутодермопластики при гранулирующих ранах являются приживление аутодермотрансплантата кожи и неосложненное течение раны после пересадки кожных лоскутов. Так как, в послеоперационном периоде из-за нагноения лизиса или же отторжения лоскута, доля приживления аутодермотрансплантата снижается. Приживление 50%-70% трансплантата может способствовать заживлению раны. При этом за полное приживление трансплантата считается приживление 90-100% пересаженного лоскута, до 90% - частичное приживление. Если этот показатель меньше 60%, то некоторые авторы такой результат к приживлению трансплантата не относят [3]. Потребуется повторные вмешательства аутодермопластики. В результате удлиняются сроки лечения больных, наносится значительный экономический ущерб в связи с ростом затрат на лечение.

Для улучшения результатов лечения гранулирующих гнойных ран аутодермопластикой продолжается поиск путей сочетания ее с новыми лечебными технологиями. Так, предложена комбинация классической аутодермопластики и клеточных технологий, что представляет собой интересное направление пластической хирургии гнойно-септических поражений [9]. Однако, несмотря на успешное развитие регенеративной биологии и медицины, при этом большинство разработок находится

на стадиях доклинических и клинических испытаний и не могут еще использоваться в клинической практике [6]. В результате, не всегда удается полное приживление кожного трансплантата на поверхности раны. К тому же, хирургические раны различного происхождения протекают со значимыми отличиями и требуют выбора особых подходов в лечении. Таким образом, анализ существующих способов аутодермопластики хирургических ран показывает необходимость дальнейших поисков в оптимизации результатов ее применения.

**Цель исследования** - оценить результаты приживления аутодермотрансплантата при лечении гранулирующих гнойных ран различной этиологии на основе интраоперационного и послеоперационного алгоритма ведения ран после проведения расщепленной аутодермопластики.

**Материалы и методы исследования.**

Под нерандомизированным клиническим наблюдением находились на лечении всего 100 больных с гранулирующими гнойными ранами различного происхождения в возрасте от 20 до 70 лет. Средний возраст составил  $41,03 \pm 1,14$  лет. Среди пациентов мужчин было 62%, женщин - 38%.

В основной группе, у 50 пациентов, применялся разработанный интраоперационный и послеоперационный алгоритм ведения раны после применения расщепленной аутодермопластики. В исследование была включена группа сравнения, представленная также 50 пациентами, которым проводилось традиционное местное лечение ран с аутодермотрансплантатом с применением повязок.

Для включения пациентов в исследование относительно состояния раневой поверхности до аутодермопластики были избраны следующие *критерии*: гранулирующие гнойные раны различного происхождения и наличие признаков краевой эпителизации после полного очищения раневой поверхности от гнойно-некротических тканей площадью от 50 до 200 см<sup>2</sup>. Соответственно *критериями исключения* пациентов из исследования относительно состояния раневой поверхности служили пациенты с вялой грануляцией ран, наличие гнойно-некротических тканей, отсутствие краевой эпителизации.

У всех больных было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Распределение больных по причинам возникновения гранулирующих ран приведено в таблице 1.

Таблица 1.

**Распределение больных по причинам возникновения ран.**

(Table 1. Distribution of patients by causes of wounds).

Группа исследования	Хирургические заболевания, n	Ожоги IIIб ст., n	Травматические раны, n	Отморожения, n	Всего
1-я, основная	13	23	9	5	50
2-я, сравнения	12	23	8	7	50
$\chi^2$	0,053	0,000	0,071	0,379	
p	0,818	1,000	0,791	0,539	
Барлығы, n	25	46	17	12	100

Хирургические заболевания с возникновением гнойных ран были у 25 пациентов, из них: после лечения флегмон - 10 (40%) случаев, абсцессов - 6(24%), нагноения послеоперационных ран - 9(36%) случаев. Ожоговые раны IIIб степени имело место у 46, раны травматического происхождения у 17 и отморожения III степени у 12. Дно ран было представлено мышцами и подкожно-жировой тканью.

В 41% случаев раны локализовались в нижних конечностях, в 25% - верхней конечности и в 34% на туловище. Сопутствующие заболевания имелись у 37% пациентов. Сопутствующие заболевания отмечались со следующей частотой: артериальная гипертензия установлена у 9 пациентов, ишемическая болезнь сердца и хронические болезни сердца – у 7 в каждой группе пациентов, (11% или 23% пациентов), хронический пиелонефрит - у 6, ожирением - у 5 и компенсированный сахарный диабет у 3 пациентов. Распределение сопутствующих патологий в исследуемых группах пациентов были сопоставимы ( $\chi^2 = 0,043$ ;  $p = 0,836$ ).

Техника аутодермопластики гранулирующих ран не зависела от типа дефекта. Свободный кожный лоскут с толщиной 0,3 мм забирался электродерматомом с переднелатеральной поверхности бедра. Лоскуты перфорировали скальпелем и укладывали на раны. Затем в основной группе пациентов порядок дальнейшего ведения гранулирующей раны с аутодермотрансплантатом состоял в следующем. Между ожоговой поверхностью с пересаженным аутодермотрансплантатом и асептической марлевой повязкой помещали дозированно растянутую безузловую крупноячеистую сетку из полиэтилена с фиксацией ее узловыми швами по периметру к здоровой коже вокруг

раны на 7 дней. Первую перевязку проводили на третий день путем замены марлевого слоя повязки с оставлением на поверхности аутодермотрансплантата полипропиленовой сетки. Последняя была снята на седьмой день. В последующем лечение продолжалось открытым бесповязочным ведением раны до полной эпителизации с ежедневным смазыванием мазевыми препаратами [5].

В группе сравнения первую перевязку после аутодермопластики выполняли на седьмой день. Дальнейшее лечение проводилось с применением мазевых повязок до полной эпителизации ран. Донорскую рану закрывали стерильной марлей, смоченной раствором фурациллина на 7-10 дней.

За полное приживление аутодермотрансплантата принимали приживление 90% пересаженного кожного лоскута, за частичное – от 50 до 90%, а приживление ниже 50% лоскута не относили за приживление.

Проведен также расчет относительного шанса (OR) развития раневых осложнений при различных способах ведения гранулирующих ран после аутодермопластики.

Полученные результаты обрабатывались с использованием пакета компьютерных программ с применением параметрических и непараметрических методов статистической обработки. Достоверность различий между сравниваемыми показателями определяли при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования**

Результаты лечения гранулирующих гнойных ран с использованием аутодермопластики представлены в таблицах № 3, 4, 5. В таблице 2 представлены результаты аутодермопластики при гранулирующих гнойных ранах, в зависимости от интраоперационного и послеоперационного ведения ран.

Таблица 2.

**Результаты аутодермопластики в зависимости от вида интраоперационного и послеоперационного ведения ран.**

(Table 2. Results of autodermoplasty depending on the type of intraoperative and postoperative wound management).

Группа пациентов	Общее количество пациентов, n	Из них количество пациентов с полным приживлением аутодермотрансплантата		$\chi^2 / p$
		n	%	
1-ая, основная	50	48	96	$\chi^2=6,728$ $p=0,01$
2-ая, сравнения	50	38	76	

Из 50 пациентов основной группы у 48 (96%) пациентов имело место полное приживление пересаженного кожного лоскута на реципиент-участке, тогда как в группе сравнения из 50 аутодермопластик приживление достигнуто у 38 (76%) пациентов ( $\chi^2=6,728$ ;  $p=0,01$ ).

Доля приживления аутодермотрансплантатов отличалась в зависимости от причин возникновения гранулирующих ран (таблица 3). В 1-й (основной) группе

пациентов при лечении хирургических ран, пересаженные кожные лоскуты полностью (100%) прижились на реципиент-участках, тогда как во 2-ой (группа сравнения) группе из 12 случаев аутодермотрансплантации приживление аутодермотрансплантата установлено у 10 (83,3%). Подобная картина также наблюдалась при лечении ран травматического происхождения у 9 из 9 (100%) пациентов в основной группе и у 7 из 8 (87,5%) пациентов в группе сравнения.

Таблица 3.

**Результаты аутодермопластики в зависимости от причин возникновения ран.**

(Table 3. Results of autodermoplasty depending on the causes of wounds).

Группа пациентов	Хирургические раны, n			Ожоговые раны, n			Травматические раны, n			Раны после отморожения, n		
	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	%	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	%	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	%	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	%
1-я	13	13	100	23	22	95,7	9	9	100	5	4	80
2-я	12	10	83,3	23	18	78,3	8	7	87,5	7	3	42,3

*Примечание:*  
 n - число пациентов по нозологиям, из них:  
 n<sub>1</sub>- число пациентов в группах исследования,  
 n<sub>2</sub> - число пациентов в группах исследования с полным приживлением аутодермотрансплантата

Несколько ниже эти показатели были в группе пациентов с ожоговыми ранами. А в группе пациентов из числа ран при отморожениях, доля приживления кожного трансплантата в основной группе пациентов самой низкой - 80% и 42,3% в группе сравнения, соответственно. Последнее связано с глубокими изменениями в тканях под воздействием низких температур, что потребуют значительных усилий на лечение больных.

Таким образом, общие результаты операции в целом по первоначальной площади приживления трансплантата к 7 дням после аутодермопластики были оценены как полное приживление трансплантата в основной группе больных, а в группе сравнения - частичное его приживление к реципиент-участку.

Наиболее лучшие результаты были в группе пациентов с гранулирующими ранами хирургического и травматического происхождения, худшие - при ранах после отморожения.

Степень приживления аутодермотрансплантатов относительно от первоначальной площади пересаженного кожного лоскута была выше в 1-ой (основной) группе больных по сравнению со 2-й (группа сравнения) группы (таблица 4).

При применении технологии защиты пересаженного аутодермотрансплантата разработанным способом достигнуто сохранение 96,06±0,2% от первоначальной площади пересаженного кожного лоскута, а в группе сравнения этот показатель составил 77,34±0,33 (t = 48,51; p<0,05).

Таблица 4.

**Степень приживления аутодермотрансплантата относительно от первоначальной площади в зависимости от вида от интраоперационного и послеоперационного ведения ран.**

(Table 4. The degree of engraftment of the autodermal graft relative to the initial area, depending on the type of intraoperative and postoperative wound management).

Группа пациентов	Степень приживления аутодермотрансплантата (%)	t-критерий, p
1-я	96,06±0,2	t = 48,51 p<0,05
2-я	77,34±0,33	

Степень приживления аутодермотрансплантатов относительно от первоначальной площади пересаженного

кожного лоскута отличалась также в зависимости от причин возникновения гранулирующих ран (таблица 5).

Таблица 5.

**Степень приживления аутодермотрансплантатов относительно от первоначальной площади пересаженного кожного лоскута.**

(Table 5. The degree of engraftment of autodermal grafts relative to the initial area of the transplanted skin flap).

Группа пациентов	Хирургические раны	Ожоговые раны	Травматические раны	Отморожения,
	Степень приживления трансплантата (%)	Степень приживления трансплантата (%)	Степень приживления трансплантата (%)	Степень приживления трансплантата (%)
1-я	97,15±0,28	95,35±0,28	96,89±0,37	81,2±1,14
2-я	78,75±0,41	76,0±0,28	80,0±0,9	50,0±0,58
t-критерий	37,06	48,87	17,36	24,39
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Степень приживления аутодермотрансплантатов относительно от первоначальной площади пересаженного кожного лоскута при хирургических, ожоговых и травматических ранах в основной группе пациентов составила соответственно 97,15±0,28%, 95,35±0,28% и 96,89±0,37%, что соответствовали критерию полного приживления. При ранах вследствие

отморожения она составила 81,2±1,14%, которая была оценена как частичное приживление. В группе сравнения, при хирургических, ожоговых и травматических ранах степень приживления аутодермотрансплантатов относительно от первоначальной площади пересаженного кожного лоскута характеризовалась как частичное приживление

(78,75±0,41%, 76,0±0,28%, 80,0±0,9% соответственно), и как не приживление - при ранах вследствие отморожения (50,0±0,58%).

После аутодермопластики гранулирующих ран у 100 пациентов, осложнения со стороны ран отмечались у 14 (14%) пациентов. Из них в основной группе пациентов 2 (4%) случая и 12 (24%) - в группе сравнения ( $\chi^2 = 6,728$ ;  $p = 0,01$ ).

Из 14 случаев раневых осложнений 7 случаев (50%) составили случаи лизиса/отторжения трансплантата. Из 7 случаев 5% лизис/отторжение аутоаутодермопластики установлено в 1 случае, 10% - в 2 случаях и 25% - в 4 случаях. Нагноение раны имело место в 5 случаях, у двух - частичный некроз трансплантата.

Проведен расчет относительного шанса (OR) развития раневых осложнений при различных способах ведения гранулирующих ран после аутодермопластики.

В основной группе пациентов шанс развития раневых осложнений после аутодермопластики гранулирующих ран в 7,6 раза реже (OR=7,6; CA 95% (1,599 - 35,934), чем с пациентами в группе сравнения.

#### Обсуждение

Лучшие результаты аутодермопластики при лечении гранулирующих хирургических ран обеспечиваются каркасной защитной функцией полипропиленовой сетки на аутодермотрансплантат, присутствием давящего (компрессионного) эффекта на пересаженный аутоаутодермопластикой трансплантат кожи на реципиент-участке раны, обеспечением «эффекта плотного контакта трансплантата с поверхностью раны», с возможностью применения ранней первой перевязки на 5-е сутки, улучшением дренажной функции за счет гидрофобной функции сетчатого полипропиленового материала, повышением сорбционной функции повязки и аэрации раны, атравматичности.

#### Выводы:

1. Разработанный алгоритм ведения гранулирующих хирургических ран после расщепленной аутодермопластики является эффективным методом закрытия кожных дефектов с высокой частотой приживаемости лоскута. При его применении повышается доля приживления аутоаутодермотрансплантата относительно количеству проведенной аутодермопластики до 96% по сравнению с группой пациентов (76%), пролеченных традиционным способом ведения ран ( $\chi^2=6,728$ ;  $p=0,01$ ).

2. В основной группе пациентов повышается также степень приживления площади пересаженного аутоаутодермотрансплантата с 77,34±0,33% до 96,06±0,2% ( $t = 48,51$ ;  $p<0,05$ ) по сравнению с пациентами, пролеченными традиционным способом ведения раны после аутодермопластики гранулирующих хирургических ран.

3. В основной группе пациентов шанс развития раневых осложнений после аутодермопластики гранулирующих ран в 7,6 раза ниже (OR=7,6; CA 95% (1,599 - 35,934), чем среди пациентов группы сравнения.

**Конфликт интересов.** Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

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

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

**Финансирование.** Отсутствует.

#### Литература:

1. Абрамов Н.А., Жидков С.А., Кузьмин Ю.В. Кожная пластика в гнойной хирургии // Медицинские новости. 2000. №6. С. 53-56.

2. Алимжанов А.К., Головня М.А., Жамашев Д.К. Дерматомная аутодермопластика при обширных посттравматических гнойно-некротических ранах // Вестник КазНМУ. 2015. №1. С. 301-302.

3. Евтеев А.А., Тюриков Ю.И. Неудачи аутодермопластики. М. 2011. 160 с.

4. Имангазинов С.Б., Омаров Н.Б., Андасбеков Н.К. и др. Оптимизация результатов лечения хирургических ран свободной аутодермопластикой. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2022. 6(Т.24). С. 170-186.

5. Имангазинов С.Б., Андасбеков Н.К., Канжигалин М.Г. и др. Способ лечения глубоких ожоговых ран после аутодермопластики. Патент на изобретение KZ № 34472.

6. Шевлюк Н.Н., Гатуатуллин И.З., Стадников А.А. Особенности репаративных гистогенезов при использовании биопластических материалов // Журнал анатомии и гистопатологии. 2020, 9(1). С. 86-93.

7. Colen L.B., Pressa J.E., Potparic Z., Reus W.F. Reconstruction of the extremity with the dorsal thoracic fascia free flap // Plast. Reconstr. Surg. 1998. Vol. 101, N 3. P. 738–744.

8. Cruse P., Foord R. The epidemiology of Wound infection // Surg. Clin. N. Amer. 1991. Vol. 60. № 1. P. 27-60.

9. Hafner J., Kühne A., Trüeb R.M. Successful grafting with Epi-Dex in pyoderma gangrenosum // Dermatology. 2006. Vol. 212, №3. P. 258-259.

10. Heitmann C., Pelzer M., Bickert B. et al. Chirurgische Konzept und Ergebnisse bei nekrotisierender Fasciitis. Der Chirurg. 2001. Vol.72. P. 168 – 173.

11. Mahmoud S.M., Mohamed A.A., Mahdi S.E., Ahmed M.E. Split skin graft in the management of diabetic foot ulcers // Journal of wound care. 2008. Vol. 17 (7). P. 303-306.

12. Naz I., Walters E., Akbari C.M. et al. Noninvasive Vascular Assessment of Lower Extremity Wounds in Diabetics: Are We Able to Predict Perfusion Deficits? // Surg.Technol. Int. 2017. Vol.12 (31). P. 66-74.

13. Sen C., Gordillo G., Roy S., Kirsner R., Lambert R. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy // Wound Repair Regen. 2009. Vol.17 (6). P. 763-771.

14. Yamada N., Li W., Ihaya A., et al. Platelet-derived endothelial cell growth factor gene therapy for limb ischemia // Journal of Vascular Surgery. 2006. 44(6). P. 1322–1328.

#### References: [1-6]

1. Abramov N.A., Zhidkov S.A., Kuz'min Ju.V. Kozhnaya plastika v gnoinoi khirurgii [Skin plasty in purulent surgery]. Meditsinskie novosti [Medical news]. 2000. №6. P. 53-56. [in Russian]

2. Alimzhanov A.K., Golovnja M.A., Zhamashev D.K. Dermatognaja autodermostplastika pri obshirnyh

postravmaticshekikh gnojno-nekroticheskih ranah [Dermatoma autodermaplasty for extensive post-traumatic purulent-necrotic wounds]. *Vestnik KazNMU*. [Bulletin of KazNMU]. 2015. №1. P. 301-302. [in Russian]

3. Evteev A.A., Tjurnikov Ju.I. *Neudachi autodermaplastiki* [Autodermaplasty failures]. M. 2011. 160 p. [in Russian]

4. Imangazinov S.B., Omarov N.B., Andasbekov N.K i dr. Optimizatciya rezul'tatov lecheniya khirurgicheskikh ran svobodnoi autodermaplastikoi. *Obzor literatury*. [Optimization of the results of treatment of surgical wounds with free autodermaplasty. Literature review]. *Nauka i*

*Zdravookhranenie*. [Science and Health]. 2022. 6(Т.24). P. 170-186. [in Russian]

5. Imangazinov S.B., Andasbekov N.K., Kanzhigalin M.G i dr. *Sposob lecheniya glubokikh ozhogovykh ran posle autodermaplastiki*. [Method for treating deep burn wounds after autodermaplasty]. Patent na izobretenie [Patent for invention] KZ № 34472. [in Russian]

6. Shevljuk N.N., Gatiatullin I.Z., Stadnikov A.A. Osobennosti reparativnykh gistogenezoov pri ispol'zovanii bioplasticheskikh materialov [Features of reparative histogenesis when using bioplastic materials]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii* [Journal of Anatomy and Histopathology]. 2020, 9(1). P. 86-93. [in Russian]

#### Сведения об авторах:

<sup>1</sup>**Имангазинов Сагит Баймуханович** – д.м.н., профессор кафедры хирургии Павлодарский филиал НАО «Медицинского университет Семей», тел.8701 623 86 98, e-mail: prof\_imangazinov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8236-6246>, г.Павлодар, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>**Андасбеков Нурсултан Кожобекович** – Докторант PhD 3-го года обучения, НАО «Медицинского университет Семей», тел.8701 425 35 04, e-mail: nandasbekov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9958-3001>, г.Павлодар, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>**Омаров Назарбек Бакытбекович** – Доктор PhD, Проректор по науке и стратегическому развитию НАО «Медицинского университет Семей», тел.8701 536 80 81, e-mail: omarov.n83@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>, г.Семей, Республика Казахстан;

<sup>1</sup>**Каирханов Ернар Каримханович** – д.м.н., Директор Павлодарского филиала НАО «Медицинского университет Семей», тел.8701 458 72 18, e-mail: ernar.kairhanov@nao-mus.kz, <http://orcid.org/0000-0001-7289-3272>, г.Павлодар, Республика Казахстан;

<sup>1</sup>**Таштемирова Ольга Григорьевна** – к.м.н., Декан Школы медицины, заведующая кафедры хирургии Павлодарского филиала НАО «Медицинского университет Семей», тел.8705 190 66 82, e-mail: olga.tashtemirova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7537-2808>, г.Павлодар, Республика Казахстан;

<sup>1</sup>**Казангапов Рустем Сейсенбекович** – Доктор PhD, исполняющий обязанности доцента кафедры хирургии Павлодарского филиала НАО «Медицинского университет Семей», тел.8707 505 22 50, e-mail: rustem.kazangapov@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1513-7432>, г.Павлодар, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>**Имангазинова Сауле Сагитовна** - к.м.н., ассоциированный профессор кафедры терапии НАО «Медицинского университет Астана», тел.8707 505 22 50, e-mail: dr\_iss@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4848-5401>, г.Астана, Республика Казахстан;

#### Контактная информация:

**Казангапов Рустем Сейсенбекович**, Доктор PhD, исполняющий обязанности доцента кафедры хирургии Павлодарского филиала НАО «Медицинского университет Семей», г. Павлодар, Республика Казахстан;

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 140000, г.Павлодар, проспект Нурсултана Назарбаева 289-220.

**e-mail:** rustem.kazangapov@bk.ru

**Тел.:** 8707 505 22 50

Получена: 01 Декабря 2024 / Принята: 20 Февраля 2024 / Опубликовано online: 28 Февраля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.014

ЭОЖ 616.36-008.5:616.151.5+616.089

## МЕХАНИКАЛЫҚ САРҒАЮ ОПЕРАЦИЯСЫ КЕЗІНДЕ КОАГУЛОПАТИЯЛЫҚ ҚАН КЕТУДІҢ АЛДЫН АЛУ ӘДІСІ

**Меруерт Т. Оразгалиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9899-9881>

**Мейрбек Ж. Аймагамбетов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>

**Назарбек Б. Омаров**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3262-1410>

**Алдияр Е. Масалов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2844-037X>

**Айнаш С. Оразалина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4594-0138>

**Молдир М. Акбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3616-7000>

**Жансая М. Муратханова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6639-8950>

**Молдир Б. Тлеубаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0424-4163>

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

### Түйіндеме

**Өзектілігі.** Механикалық кедергілерге байланысты өт жолдары арқылы ішекке бауыр өт ағынының бұзылуына байланысты дамиды патологиялық синдром механикалық сарғаю (MF) деп аталады. Гемостаз бауырдың толық жұмысына байланысты, өйткені көптеген ұю факторларының синтезі бауыр жасушаларында, ал активтендіру өнімдері бауырдың ретикулоэндотелий жүйесінің жасушаларында жүреді. Гемостаздың бұзылуы гепатоциттердің дисфункциясының ауырлығына тікелей байланысты. Мұндай науқастарда операция кезінде және одан кейін таратылған тамыршілік қан ұюы (DIC) және қан кетуі мүмкін.

**Зерттеу мақсаты:** механикалық сарғаю операциясы кезінде коагулопатиялық қан кетуді емдеу нәтижелерін алдын алу терапия арқылы жақсарту.

**Зерттеу материалдары мен әдістері.** Зерттеу дизайны: Рандомизацияланбаған клиникалық бақыланатын сынақ. "Семей Медицина Университеті" КеАҚ ("СМУ" КеАҚ) университеттік госпиталінде емделген механикалық сарғаюы бар 79 науқаста сарғаю ұзақтығына байланысты гемостаз жағдайы зерттелді. *Қосу критерийлері:* хирургиялық емдеуді қажет ететін механикалық сарғаюы бар 18 жастан асқан науқастар. *Ерекшелік критерийлері:* 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер, пациенттер келіспейді қатысу, қабілетсіз, жүкті әйелдер. Зерттеу жүргізу үшін науқастар 2 топқа бөлінеді: негізгі N = 35 (44,3%) L - корнитинмен емделген науқастар және N = 44 бақылау тобы (55,7%).

Статистикалық өңдеу үшін параметрлік талдауды қолдануда шектеулер болған кезде Манн-Уитнидің параметрлік емес критерийі қолданылды. Нөлдік гипотезаны жоққа шығару үшін  $P < 0,05$  статистикалық маңыздылық деңгейі қабылданды.

**Зерттеу нәтижелері:** ұсынылған әдіспен емдеуден кейін 1-ші, 3-ші және 5-ші тәулікте түскен механикалық сарғаюы бар емделушілерде қан ұюының көрсеткіштерінің өзгеруі айтарлықтай жақсарды, сондықтан 1-ші күні гиперкоагуляцияға қарай АЧТВ, Клаус-фибриноген, МНО және ПВ көрсеткіштерінің ауысуы байқалады, (яғни, олар қан кетудің нақты белгілері болып табылады).

**Қорытынды:** механикалық сарғаю кезінде операция кезінде коагулопатиялық қан кетудің алдын алудың ұсынылған жетілдірілген әдісі осы науқастарда коагулопатияның даму жиілігін сенімді түрде төмендетуге мүмкіндік берді, бұл әсіресе маңызды, олардың клиникалық манифестациясының жиілігін көру, осылайша қандағы Клаус-фибриноген 5 - ші күні 3,8 г/л болды, ол статистикалық маңызды болып шықты U-412,500 ( $P = 0,05$ ) және 5-ші тәулікте ПВ жақсарып, 12,3 сек болды, статистикалық маңыздылығы U - 208,500 ( $P = 0,05$ ).

**Түйінді сөздер:** коагулопатия, гемостазиопатия, механикалық сарғаю, механикалық сарғаю кезінде қан кету, коагулопатияның алдын алу және емдеу.

### Abstract

## A METHOD FOR PREVENTING COAGULOPATHIC BLEEDING DURING SURGERY FOR MECHANICAL JAUNDICE

**Meruert T. Orazgalieva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9899-9881>

**Meyrbek J. Aimagambetov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>

**Nazarbek B. Omarov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3262-1410>

**Aldiyar E. Masalov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2844-037X>

**Aynash S. Orazalina<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4594-0138>

**Moldir M. Akbayeva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-3616-7000>

**Zhansaya M. Muratkhanova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6639-8950>

**Moldir B. Tleubaeva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0424-4163>

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

**Relevance:** A pathological syndrome that develops as a result of impaired outflow of hepatic bile through the biliary tract into the intestine due to mechanical obstacles is called mechanical jaundice (MJ). Hemostasis depends on the full function of the liver, since the synthesis of many coagulation factors occurs in liver cells, and activation products occur in cells of the reticuloendothelial system of the liver. Violation of hemostasis directly depends on the severity of hepatocyte dysfunction. Such patients may develop disseminated intravascular coagulation (DIC) and bleeding during and after surgery.

**Aim.** To improve the results of treatment of coagulopathy bleeding during surgery for mechanical jaundice, through proactive therapy.

**Materials and methods.** Research design: A non-randomized clinically controlled trial. The state of hemostasis was studied depending on the duration of jaundice in 79 patients with mechanical jaundice treated at the University Hospital of the "Semey Medical University" NCJSC. *Inclusion criteria:* patients aged 18 and older with obstructive jaundice requiring surgical treatment. *Exclusion criteria:* children and adolescents under 18 years of age, patients who do not agree to participate, incapacitated, pregnant women. To conduct the study, the patients were divided into 2 groups: the main n = 35 (44.3%) patients who were treated with L-cornitine and the control group n = 44 (55.7%).

For statistical processing, the nonparametric Mann-Whitney criterion was applied when there were restrictions in the use of parametric analysis. To refute the null hypothesis, a statistical significance level of  $p < 0.05$  was adopted.

**Results:** Changes in blood clotting indices in patients with mechanical jaundice upon admission and on the 1st, 3rd and 5th days after treatment with the proposed method noticeably improve, as there is a shift in the indications of APTT, Klaus fibrinogen, INR and PTT towards hypercoagulation already on the 1st day, (because they they are specific markers of ongoing bleeding).

**Conclusion:** The proposed improved method for the prevention of coagulopathic bleeding during surgery for mechanical jaundice made it possible to significantly reduce the incidence of coagulopathy in these patients, which is especially important, the frequency of their clinical manifestation, since Klaus fibrinogen in the blood on day 5 was 3,8 g/l, which turned out to be statistically significant  $U - 412,500$  ( $P = 0,05$ ) and the PTT improved on the 5th day was 12,3 seconds, the statistical significance of  $U - 208,500$  ( $P = 0,05$ ).

**Key words:** *coagulopathy, hemostasiopathy, mechanical jaundice, bleeding with mechanical jaundice, prevention and treatment of coagulopathy.*

Резюме

## СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ КОАГУЛОПАТИЧЕСКОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ

**Меруерт Т. Оразгалиева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9899-9881>

**Мейрбек Ж. Аймагамбетов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>

**Назарбек Б. Омаров<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3262-1410>

**Алдияр Е. Масалов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-2844-037X>

**Айнаш С. Оразалина<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4594-0138>

**Молдир М. Акбаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-3616-7000>

**Жансая М. Муратханова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6639-8950>

**Молдир Б. Тлеубаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0424-4163>

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

**Введение:** Патологический синдром, развивающийся вследствие нарушения оттока печеночной желчи по желчевыводящим путям в кишечник из-за механических препятствий, называется механической желтухой (МЖ). Гемостаз зависит от полноценной функции печени, поскольку синтез многих факторов свертывания происходит в клетках печени, а продукты активации - в клетках ретикулоэндотелиальной системы печени. Нарушение гемостаза напрямую зависит от тяжести дисфункции гепатоцитов. У таких пациентов может развиваться диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) и кровотечение во время и после операции.

**Цель:** Улучшить результаты лечения коагулопатического кровотечения во время операций при механических желтухах, путем упреждающей терапии.

**Материалы и методы.** Дизайн исследования: Нерандомизированное клинически контролируемое исследование. Изучено состояние гемостаза в зависимости от продолжительности желтухи, у 79 больных с механической желтухой,

лечившихся в Университетском Госпитале НАО «Медицинский университет Семей». *Критерии включения:* больные от 18 лет и старше с механической желтухой, требующие оперативного лечения. *Критерии исключения:* дети и подростки до 18 лет, пациенты не согласные участвовать, недееспособные, беременные женщины. Для проведения исследования больные разделены на 2 группы: основная  $n = 35$  (44,3%) больных, которым проводилось лечение L-корнитином и контрольная группа  $n = 44$  (55,7%).

Для статистической обработки, применен непараметрический критерий Манна-Уитни, когда были ограничения в использовании параметрического анализа. Для опровержения нулевой гипотезы принят уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Изменения показателей свертываемости крови у пациентов с механической желтухой при поступлении и на 1-е, 3-и и 5-е сутки после проведенного лечения предложенным способом заметно улучшаются, так отмечается сдвиг показателей АЧТВ, Клаус-фибриногена, МНО и ПВ в сторону гиперкоагуляции уже на 1-е сутки, (т.к. они являются специфическими маркерами продолжающегося кровотечения).

**Выводы.** Предложенный усовершенствованный способ профилактики коагулопатического кровотечения во время операции при механической желтухе позволил достоверно снизить частоту развития коагулопатий у данных больных, что особенно важно, частоту их клинической манифестации, так Клаус-фибриноген в крови на 5-е сутки был 3,8 г/л, что оказалось статистически значимым  $U = 412,500$  ( $P = 0,05$ ) и улучшилось ПВ на 5-е сутки был 12,3 сек, статистическая значимость  $U = 208,500$  ( $P = 0,05$ ).

**Ключевые слова:** коагулопатия, гемостазиопатия, механическая желтуха, кровотечение при механической желтухе, профилактика и лечение коагулопатии.

#### Библиографиялық сілтеме:

Оразгалиева М.Т., Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Масалов А.Е., Оразалина А.С., Акбаева М.М., Муратханова Ж.М., Тлеубаева М.Б. Механикалық сарғаю операциясы кезінде коагулопатиялық қан кетудің алдын алу әдісі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. 1 (Т.26). Б.109-117. doi 10.34689/SH.2024.26.1.014

Orazgalieva M.T., Aimagambetov M.J., Omarov N.B., Masalov A.E., Orazalina A.S., Akbayeva M.M., Muratkhanova Zh.M., Tleubaeva M.B. A method for preventing coagulopathic bleeding during surgery for mechanical jaundice // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 109-117. doi 10.34689/SH.2024.26.1.014

Оразгалиева М.Т., Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Масалов А.Е., Оразалина А.С., Акбаева М.М., Муратханова Ж.М., Тлеубаева М.Б. Способ профилактики коагулопатического кровотечения во время операции при механической желтухе // Наука и Здравоохранение. 2024. 1(Т.26). С. 109-117. doi 10.34689/SH.2024.26.1.014

#### Өзектілігі

Болжамдық тұрғыда бауыр аурулары ауыр жүреді, олар холедохатың өтімсіздігі кезінде механикалық сарғаюдың (МС) салдары болып табылады [8]. Механикалық кедергілерден өт шығару жолдары арқылы бауыр өтінің ішекке ағуының бұзылуынан дамиды патологиялық синдром - Механикалық сарғаю (МС) деп аталады. Механикалық сарғаюдың жиі кездесетін себептерінің бірі - өт тас ауруы болып табылады. Қатерлі ісіктер, сондай-ақ өт ағынының тыртық стриктурасы немесе он екі елі ішектің үлкен дуоденальды емізігі жиі кездеседі [3].

Бауыр - ағзадағы метаболиялық процестерге қатысатын негізгі орган және оның жұмыс істеуі қан ақуыздарының көп мөлшерін синтездейді, субстраттардың анаэробтық тотығуын және көптеген ақуыз емес компоненттердің синтезін қалпына келтіреді. Бұл ретте бауыр барлық күрделі метаболикалық процестерді орындай отырып, зақымдаушы факторларға осал болады [6,9]. Гемостаз бауырдың толыққанды функциясына байланысты, өйткені ұядың көптеген факторларының синтезі бауыр жасушаларында, ал белсендіру өнімдері бауырдың ретикулоэндотелиалды жүйесінің жасушаларында болады. Гемостаздың бұзылуы гепатоциттердің функциясының айқын бұзылуымен тікелей байланысты. К-тәуелді факторлар витаминінің төмендеуі (протромбин, VII, IX және X факторлары, С және S ақуыздары) сарғаю кезінде және сол уақытта басқа параметрлер өзгермеуі мүмкін.

Мұндай науқастарда диссеминирленген тамырішілік коагуляция (DIC) дамиды.

К витаминін ауызша (өт қышқылдарымен бірге) немесе парентеральды енгізуге қарамастан, сарғаюмен ауыратын науқаста бұл науқастарда гемостаздың бұзылуын түзету қиын болуы мүмкін [7]. Қан кету эпизодтары немесе тромбоздық көріністер сарғаюмен ауыратын науқастың клиникалық жағдайын ауырлатуы мүмкін. Бұл көріністер дәл диагноз қою және тиімді емдеуді қамтамасыз ету үшін мұқият клиникалық және зертханалық тәсілді қажет етеді [4].

Мұндай факторларда олардың молекулаларының NH<sub>2</sub>-терминал бөлігінде гамма-карбоксиглутамин қышқылының қалдықтары жоқ, сонымен қатар бауыр операциясы коагуляцияның елеулі өзгеруіне әкеледі. [5].

Нәтижесінде Холемиа механикалық сарғаю эндотоксикоздың дамуына әкеледі, гепатоциттердің бауырының антикоксикалық функциясының бұзылуына әкеледі және нефронның қызметін төмендетеді. Бүйрек-бауыр жеткіліксіздігі дамиды. Гепатоциттерде коагуляция факторларының көпшілігі және табиғи антикоагулянттар синтезделеді. Өт жолдарының ұзаққа созылған бітелуі немесе гепатоциттер ауруы қалыптан тыс ұюмен бірге жүреді. Тромбеморрагиялық өзгерістер дамиды, диссеминирленген тамырішілік коагуляция (DIC) дамуына, өлімге әкеледі.

Әдебиеттерге сәйкес, өт жолдарының ауруларында жиі кездесетін коагулопатияларға тромбоцитопения және тромбоцитопатия, DIC,



гемодилюциялық коагулопатия, антикоагулянттардың артық дозалануы, бауыр коагулопатиясы жатады.

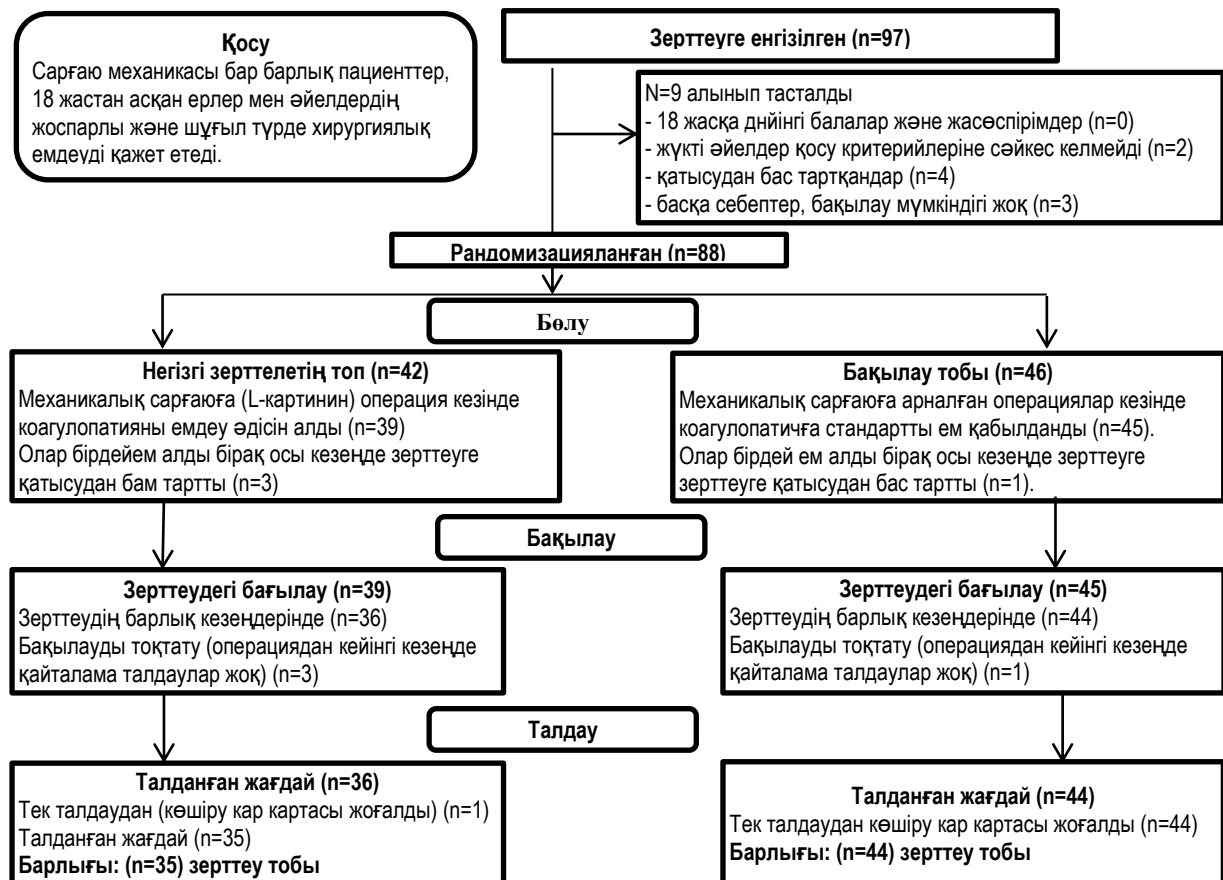
Бұл аурулардың барлығы, белгілі бір жағдайларда, өт гипертензиясына және механикалық сарғауға әкеледі, оның жиі асқынуы іріңді холангит болып табылады, бұл гемодинамикалық және гемореологиялық бұзылулармен, лимфодинамикалық бұзылулармен біріктірілген интоксикацияның жоғарылауы аясында бауырдағы морфофункционалды өзгерістердің дамуына ықпал етеді. Бауырдағы өзгерістердің дәрежесі мен жылдамдығы өт гипертензиясының өсу қарқынына, микроциркуляцияның бұзылуына, тіндердің гипоксиясына, түтіктердегі қабынудың болуына және сарғау ұзақтығына байланысты [1,2].

**Зерттеу мақсаты.** Алдын ала терапия арқылы механикалық сарғау операциясы кезінде коагулопатиялық қан кетуді емдеу нәтижелерін жақсарту.

**Зерттеу материалдары мен әдістері.** *Зерттеу дизайны:* Рандомизацияланбаған клиникалық бақыланатын сынақ. Зерттеу басталар алдында "Семей Медицина Университеті" коммерциялық емес акционерлік қоғамының ("СМУ" КЕАҚ), Семей қ., Қазақстан, 28.10.2020 жылғы "№2 хаттама" этикалық Комитетінің отырысы өткізілді, онда зерттеу хаттамасы, ақпараттандырылған келісім бланкілері, ғылыми зерттеудің басталу және аяқталу мерзімдері бекітіліп, этикалық комитеттің мақұлдауы алынды. Зерттеу

адамды зерттеудің институционалдық басшылық қағидаттарына және Хельсинки декларациясының қағидаттарына сәйкес жүргізілді. Зерттеу хаттамаларын Семей қаласындағы Медицина университетінің Этикалық Комитеті және «Семей Медицина Университеті» КЕАҚ, Қазақстан, Семей қаласындағы Университет госпиталі бекітті. Зерттеуге қатысқан барлық науқастар ақпараттандырылған келісіммен танысты. Олар ғылыми жұмысқа қатысуға келісімге қол қойды. Зерттеудің мақсаты мен қойылған міндеттерге негізделген зерттеу хаттамасына сәйкес перспективалық рандомизацияланған клиникалық бақыланатын зерттеу жүргізілді. Зерттеуге арналған пациенттердің үлгісі ғылыми зерттеу міндеттеріне және әзірленген зерттеу жұмысының схемасы бойынша жұмыс кезеңдеріне сәйкес анықталды.

"СМУ" КЕАҚ университеттік ауруханасында емделген механикалық сарғауы бар 79 науқастың сарғау ұзақтығына байланысты гемостаз жағдайы 18 бен 85 жас аралығында зерттелді, орташа жасы 62 жасты құрады. (Орташа 61,9 үшін 95% ДИ 59,2/64,6). Науқастар жынысы бойынша келесі тәртіппен бөлінді: ерлер-30 науқас (38%), әйелдер - 49 науқас (62 %). Жоспарлау кезінде және зерттеу барысында сәйкесінше кейбір пациенттер әртүрлі кезеңдерде зерттеуден шығарылды (1-Схема).



**1 схема. Зерттеуден пациенттерді қосу және шығару кезеңдерін көрсететін схема.**  
(1 scheme. A diagram showing the stages of inclusion and exclusion of patients from the study.).

*Қосу критерийлері:* хирургиялық емдеуді қажет ететін механикалық сарғаюы бар 18 және одан жоғары жастан асқан барлық науқастар. *Шығару критерийлері:* 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер кіреді, яғни. көмелетке толмаған және зерттеуге қатысуға өз бетінше шешім қабылдай алмайтын және келісім бере алмайтын пациенттер, қандай да бір себептермен зерттеуге қатысуға келіспейтін пациенттер, сондай-ақ әрекетке қабілетсіз пациенттер, жүкті әйелдер зерттеуден шығарылады өйткені жүктілік мерзімі ұлғайған сайын зерттеу нәтижелеріне тікелей әсер етуі мүмкін.

Іріктеменің жалпы саны 79 (100%) пациентті құрады, зерттеу жүргізу үшін науқастар 2 топқа бөлінеді: негізгі -35(44.3%), L - корнитинмен емделгендер және бақылау тобы - 44 (55.7%).

Жынысы бойынша негізгі топта ерлер 12 (34,3%), әйелдер 23 (65,7), бақылау тобында ерлер 18 (41%), әйелдер 26 (59%).

Ұлты бойынша негізгі топта қазақтар 31 (88,6%), орыстар 4 (11,4%), бақылау тобында қазақтар 38 (86,4%) және орыстар 6 (13,6%).

Тұрғылықты жері бойынша пациенттер негізгі топта қаладан 27 (77,2%) ауылдан 8 (22,8%), бақылау тобында қаладан 29 (66%) ауылдан 15 (34%) бөлінді.

Әлеуметтік мәртебе бойынша негізгі тобында жұмыс істейтіндер 10 (28,6%), жұмыссыздар 7 (20%), зейнеткерлер 18 (51,4%), бақылау тобында жұмыс істейтіндер 14 (31,8%), жұмыссыздар 6 (13,6%), зейнеткерлер 24 (54,5%) болды.

Жалпы топтағы орташа жас 61,9 жасты құрайды (M:64, Q1-15, Q3-85) негізгі топта орташа жас 59,8 жасты құрады (M: 64, Q1-15, Q3-85), бақылау тобында орташа жас 63,6 жасты құрады (M: 60, Q1-48, Q3-80).

Негізгі топтағы негізгі аурудың орташа ұзақтығы 67,4 күнді құрады (M:7, Q1-1, Q3-730), бақылау тобында 134 күнді құрады (M:4, Q1-1, Q3-730).

Негізгі топта қабылдау кезінде сарғаюдың орташа ұзақтығы 9,3=2,3 болды. Бақылау тобында орташа көрсеткіштер 11,8=4,6 құрады.

Барлық науқастарға операция алдындағы дайындық ретінде қан анализінің жалпы қабылданған параметрлерінен тексеру жүргізілді: лейкоцитоз, лейкоформуладан – таяқша ядросының, сегментті ядроның, эритроциттердің шөгү жылдамдығы (СОЭ) саны ескерілді.

Биохимиялық көрсеткіштерден: билирубин (жалпы билирубин, тікелей билирубин және жанама билирубин), қан диастазы, АлТ, АсТ қабылдау кезінде және емдеу аяқталғаннан кейін шығару кезінде. Емдеуден кейін 1-ші, 3-ші және 5-ші тәуліктерде және шығару кезінде АЧТВ, КЛАУС, МНО, ПВ коагулограмма көрсеткіштеріне қан зерттелді. Барлық науқастарға іш қуысының ультрадыбыстық зерттеуі (УДЗ) жүргізілді.

Алдын алу негізінде біз механикалық сарғаюға арналған операциялар кезінде коагулопатияларды емдеудің бұрын әзірлеген әдісі алынды, оның ішінде гемостазға және аз инвазивтілікке жүйелі әсер ету, онда левокарнитиннің хирургиядағы гемостазиопатияларды емдеудің стандартты әдістерімен олардың сатыларына байланысты қолдану

негізінде жасалған емдеу әдісінің тиімділігі мен қауіпсіздігі артады.

Өт жолына операция жасау кезінде кез келген жаппай қан кету гемостаз жүйесіндегі бұзылуларға байланысты болуы мүмкін, оларды уақтылы анықтау немесе жою және тиісті мақсатты гемостатикалық терапияны бастау қажет.

Коагулопатияның каскадты даму механизміндегі маңызды факторлардың бірі-гипоксия және тіндердің ишемиясы. Сондықтан стандартты гемостатикалық терапиямен қатар антигипоксиканттарды қолдану орынды.

Гемостаздың бұзылуы, хирургиялық араласу кезінде патологиялық қан кетудің себебі ретінде және соның салдарынан тамырлардың зақымдануы өтелуі, субкомпенсациялануы және декомпенсациялануы мүмкін.

Кез-келген жүре пайда болған коагулопатияны түзету кезінде гемостаз бұзылыстарының дамуын тудыратын факторлардың алдын алуға және жоюға бағытталған шаралар маңызды болып табылады. Кез-келген коагулопатия процестің зертханалық және клиникалық сатысына ие.

Зертханалық кезеңде түзету белсенді сипатқа ие, коагулопатияның дамуына әкелген ағзаның гомеостазының бұзылуын жоюға бағытталған іс-шаралар басымдыққа ие; гемостаз жүйесінің компенсаторлық мүмкіндіктері бұзылған жағдайда ерекше гемостазиологиялық түзету қажет. Коагулопатияның клиникалық кезеңінде тромбоздың әсерін жоюға немесе қан кетуді тоқтатуға бағытталған жедел гемостазиологиялық түзету қажет. Сонымен қатар, кез-келген коагулопатия компенсацияланған, субкомпенсацияланған немесе декомпенсацияланған гемостаз жүйесінің күйімен бірге жүруі мүмкін.

Коагулопатияның компенсацияланған кезеңінде іс-шаралар хирургиялық гемостаз және антиоксиданттар әдісімен қан кетуді тоқтатуға бағытталатын болады. Антооксиданттардан коагуляция жүйесіне әсер ету үшін ең әсерлі және тиімді болып левокарнитин 5мл дозада көктамыр ішіне немесе тамшылатып 2-3 минут 100-200 мл 0.9% натрий хлориді жатады.

Ағзаның бастапқы суб- немесе декомпенсацияланған функционалдық жағдайы бар пациенттерге, бірінші кезекте, тұрақты интра- және операциядан кейінгі гемостазиологиялық мониторингке негізделген профилактикалық терапия қағидаты қолданылады. Бұл тәсіл гемостаздың бұзылуын түзетудің тиімділігі мен жылдамдығын арттыруға және осы түзетуге арналған материалдық шығындарды азайтуға мүмкіндік береді.

Суб - және декомпенсацияланған функционалды жағдайы бар науқастарда гемостаздың бұзылуын болдырмауға бағытталған қосымша арнайы терапия принциптері тұжырымдалған.

Субкомпенсацияланған функционалдық жағдайы:

1. нормоволемиялық гемодилюция

2. ұзартылған эпидуральды анальгезия

3. төмен молекулалы гепариндермен

тромбопрофилактика (клексан 0,5 мг/кг) (тромбоэмболиялық асқыну қауіп жоғары науқастарда - операцияға дейінгі кезеңнен бастап).

4. Лвокарнитин 5 мл көктамыр ішіне 2-3 минут баяу немесе 100-200 мл натрий хлориді 0,9% тамшылатып

Декомпенсацияланған функционалдық жағдайы:

1. гемостаз жүйесіне ең аз әсер ететін қан алмастырғыштарды инфузиялау үшін таңдау (модификацияланған желатин, ГЭК 130)

2. кристаллоидты инфузия көлемін шектеу

3. қан жоғалту кезінде коагуляция факторлары мен тромбоциттердің жоғалуын барабар алдын ала өтеу

4. аprotинин препараттарын, мембраналық тұрақтандырғыштарды (дицинон), ТЭГ бақылауымен антифибринолитиктерді операция ішілік және операциядан кейінгі ерте кезеңде қолдану.

5. Лвокарнитин 5 мл в/в баяу 2-3 минут ішінде немесе тамшылатып 100-200 мл натрий хлориді 0,9%

Бұл әдістің тиімділігін салыстыру үшін бақылау және негізгі екі топ алынды. Механикалық сарғаюға арналған операциялар кезінде коагулопатияны емдеу әдісін қолданумен және қолданбай емдеуден кейін қанның ұю көрсеткіштері салыстырылды. Топтардың жас бойынша таралуы қалыпты болды (1-Диаграмма).

*Статистикалық талдау.* Механикалық сарғаюдың жынысы мен ұзақтығы бойынша және басқа да параметрлер бойынша бөлу қалыпты болған жоқ, сондықтан біз топтардың арасындағы

айырмашылықтардың маңыздылығын статистикалық өңдеуде қолдандық, параметрлік талдауды қолдануда шектеулер болған кезде Манна-Уитнидің параметрлік емес өлшемін пайдаландық. Нөлдік гипотезаны теріске шығару үшін  $p < 0,05$  статистикалық маңыздылық деңгейі қабылданды (1-кесте).

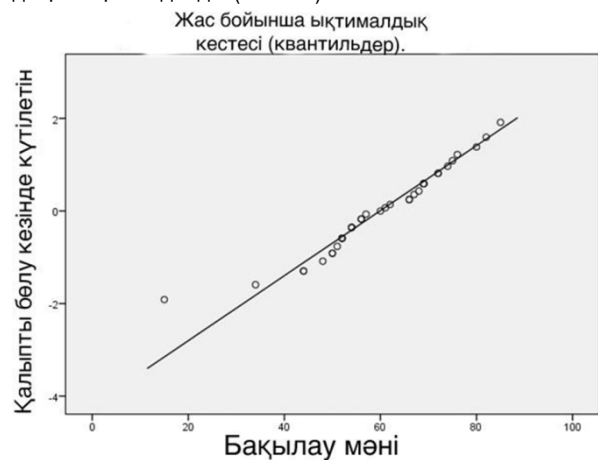


Диаграмма 1. Жас бойынша зерттеу топтарының салыстырмалылығы (N=79)

(Figure 1. Comparability of study groups by age (n=79)).

1-кесте.

#### Нормалылық өлшемі (n = 79).

(Table 1. Criterion of normality (n=79)).

	1-топ Негізгі 2-топ Бақылау	Шапиро-Уилк <sup>a</sup>		
		Статистика	ст.св.	Маңыздылығы
Негізгі аурудың ұзақтығы	Негізгі топ	0,408	35	0,000
	Бақылау тобы	0,586	44	0,000
Жынысы	Негізгі топ	0,601	35	0,000
	Бақылау тобы	0,625	44	0,000
Жасы	Негізгі топ	0,953	35	0,141*
	Бақылау тобы	0,931	44	0,012*

#### Нәтижелері.

Зерттеуге қатысқан барлық науқастарға механикалық сарғаюды хирургиялық емдеу қолданылды: 56 (71,2%) - пациенттер Юраш-Виноградов бойынша холедоходуоденоанастомоз (ХДА) жасалды; 4 (5,5%) – холедохолитотомия керу бойынша холедохтың дренажымен орындалды; 3 (4,1%) - РУ бойынша ажыратылған циклдің гепатикоеюанастомозы; 7 (8,2%) – холецистодуоденальды фистулань бөлінуі (V типті Мириizzi синдромы, csensens – Beltran 2008ж. классификациясы бойынша), он екі елі ішектегі тесікті екі қатарлы тігістермен тігу арқылы; 9 (11%) - қоңыр және Шалимов бойынша ішек анастомозы бар гепатикоеюанастомия.

Екі топтағы пациенттерде де билирубинемия талдауы жүргізілді. Зерттеу барысында келесі нәтижелер алынды: негізгі топтағы VI-жалпы 112,9 мкмоль/л, 95% ДИ 75,6-115,29 мкмоль/л (M:97,5, Q1-50,2; Q3-198,4). Бақылау тобында 110,4 мкмоль/л, 95% ДИ 68,5-152,2 мкмоль/л (M:92,2, Q1-22,6; Q3-265,9) құрады.

VI-тікелей негізгі топта 77,9 мкмоль/л, 95% ДИ 52,6-103,2 мкмоль/л (M:64,7, Q1-40,2; Q3-127,3) құрады.

Бақылау тобында 139,7 мкмоль/л, 95% ДИ-20,6-300 мкмоль/л (M:49,2, Q1-10,8; Q3-1092) құрады.

VI-жанама негізгі топта 32,8 мкмоль/л, 95% ДИ 18,4-47,2 мкмоль/л (M:32,6, Q1-8,5; Q3-71,1) құрады. Бақылау тобында 40,8 мкмоль/л, 95% ДИ-24,1-57,6 мкмоль/л (M:30,3, Q1-7,4; Q3-104,6) құрады.

Бастапқыда екі топта да түсу кезінде 102,3 мкмоль/л гипербилирубинемия байқалғандықтан, операциядан кейін 5 тәулікке билирубин деңгейіне назар аударылды. Елеулі өзгерістердің нәтижелері бойынша 1 тәулікке билирубин көрсеткіштері байқалған жоқ. Биллирубин негізгі топта - 46,7 мкмоль/л, бақылау тобында - 51,4 мкмоль/л дейін 5 тәулікке төмендеді. Бұл билирубин деңгейінің төмендеуі механикалық сарғаюды (хирургиялық емдеу) тудырған алғашқы себебін жоюмен байланысты және лвокарнитинді қолданумен ешқандай байланысы жоқ екенін көрсетеді.

Механикалық сарғаюға арналған операциялар кезінде коагулопатияларды емдеу әдісімен жүргізілген терапия нәтижесінде гемостазға және төмен инвазивтілікке жүйелі әсер етуді қамтитын келесі нәтижелер алынды (2-Диаграмма).

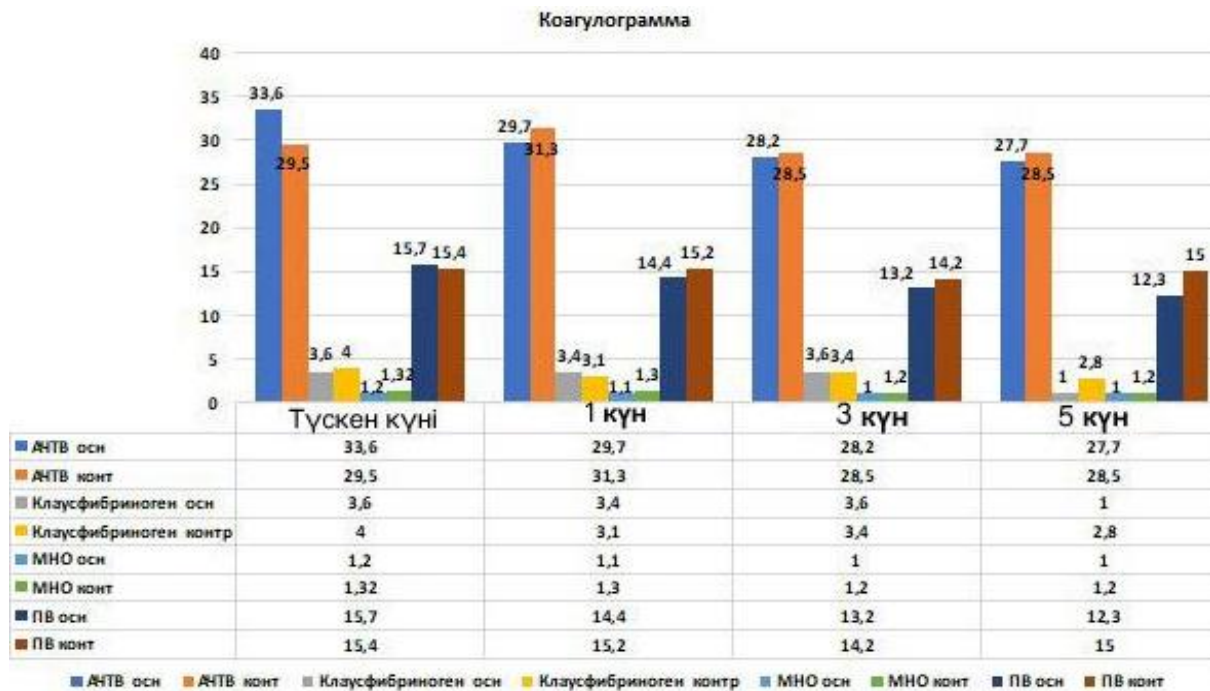


Диаграмма 2. Қанның ұю көрсеткіштерінің өзгеру динамикасы (N=79).

(Diagram 2. Dynamics of changes in blood coagulation indices (n=79)).

Осы диаграммада ұсынылған тәсілмен ем жүргізілгеннен кейін 1-ші, 3-ші және 5-ші тәуліктерге келіп түскен кезде механикалық сарғаюы бар пациенттерде қанның ұюы көрсеткіштерінің өзгеру нәтижелері айқын түрде ұсынылған, осылайша АЧТВ, Клаус фибриноген, МНО және ПВ көрсеткіштерінің гиперкоагуляцияға қарай 1 тәулікке жылжуы

белгіленеді (себебі олар созылмалы қан кетудің ерекше маркерлері болып табылады).

Жүргізілген профилактика нәтижесінде 3-ші және 5-ші тәулікте норма шегіндегі көрсеткіштер, бұл коагулопатиялық қан кетудің жоқтығын көрсетеді. Емдеуден кейінгі қан ұюының өзгерістері кесте түрінде көрсетілген (2-кесте).

Кесте 2.

Динамикадағы емдеуден кейінгі қан ұюының көрсеткіштері (N=79).

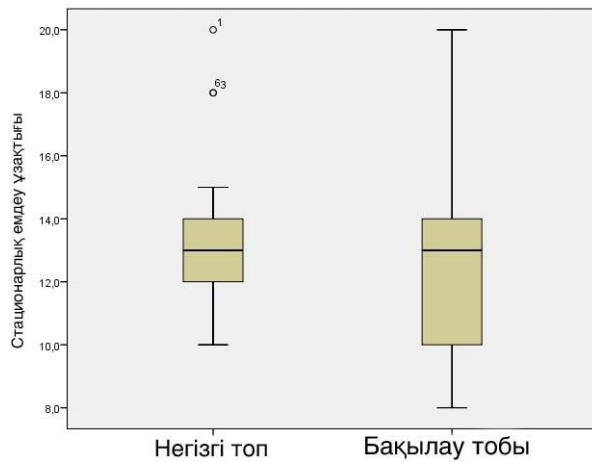
(Table 2. Blood clotting indices after treatment in dynamics (n=79)).

	Қабылдау кезінде (n=79)				1 тәулік (n=79)				3 тәулік (n=79)				5 тәулік (n=79) *ф				P - value
	Негізгі, сек n=35	95% ДИ	Бақылау, сек n=44	95% ДИ	Негізгі, сек n=35	95% ДИ	Бақылау, сек n=44	95% ДИ	Негізгі, сек n=35	95% ДИ	Бақылау, сек n=44	95% ДИ	Негізгі, сек n=35	95% ДИ	Бақылау, сек n=44	95% ДИ	
АЧТВ	33,6	(M:33,5, Q1-25; Q3-45,6)	29,5	(M:28,3, Q1-22,1; Q3-55,4)	29,7	(M:28,8, Q1-22,6; Q3-38,8)	31,3	(M:31,1, Q1-23,5; Q3-38,1)	28,2	(M:28,1, Q1-20,5; Q3-40)	28,2	(M:28,1, Q1-20,5; Q3-40)	27,7	(M:27,1, Q1-20,2; Q3-37,8)	28,5	(M:29,4, Q1-19; Q3-38,9)	P=0,0,5
Клаусфибриноген	3,6	(M:3,6, Q1-1,8; Q3-5,6)	4	(M:3,9, Q1-2; Q3-6,5)	3,4	(M:3,4, Q1-2; Q3-5,4)	3,1	(M:3,1, Q1-2; Q3-4,8)	3,6	(M:3,6, Q1-2,0; Q3-5,5)	3,4	(M:3,6, Q1-2; Q3-4,8)	3,8	(M:3,6, Q1-3,0; Q3-5,3)	2,8	(M:3,1, Q1-1; Q3-4,6)	P=0,0,5
МНО	1,2	(M:1,1, Q1-0,7; Q3-2,1)	1,32	(M:1,1, Q1-0,8; Q3-3,3)	1,1	(M:1,1, Q1-0,7; Q3-1,5)	1,3	(M:1,2, Q1-0,9; Q3-1,9)	1,0	(M:1,0, Q1-0,8; Q3-1,5)	1,2	(M:1,1, Q1-0,8; Q3-2,4)	1,0	(M:0,9, Q1-0,7; Q3-1,4)	1,2	(M:1,1, Q1-0,8; Q3-1,9)	P=0,0,5
ПВ	15,7	(M:16,1, Q1-9,5; Q3-29,5)	15,4	(M:14, Q1-11,2; Q3-39,3)	14,4	(M:14,4, Q1-8,9; Q3-26,5)	15,2	(M:14,8, Q1-8,9; Q3-26,5)	13,2	(M:13,6, Q1-8,5; Q3-18,2)	14,2	(M:14,1, Q1-8,5; Q3-18,2)	12,3	(M:12,5, Q1-9; Q3-14,5)	15	(M:14,1, Q1-12; Q3-19,7)	P=0,0,5

Топтарда стационарлық емдеудің ұзақтығы негізгі топта едәуір төмендеді, бұл келтірілген диаграммада (3-диаграмма) байқалады. Коагуляция жүйесіне әсер ету бойынша неғұрлым қолдануға болатын және тиімді профилактикалық терапия арқылы механикалық сарғаю кезінде коагулопатиялық қан кетуді емдеу нәтижелерін жақсарту үшін ең негізгісі левокарнитинді 5 минут бойы баяу 2-3 мл в/дозасында немесе 100-200

мл 0,9% натрий хлоридінде тамшылатып пайдалану болды.

**Зерттеу нәтижелерін талқылау.** Механикалық сарғаюмен байланысты гипокоагуляцияланатын жағдайдың басым сәті ішектегі К витаминінің сіңуінің бұзылуы болып табылатынына қарамастан, патогенез көптеген факторларды қамтиды.



**Диаграмма 3. Топтардағы стационарлық емдеудің ұзақтығы (n = 79)**

(Diagram 3. Duration of inpatient treatment in groups (n=79)).

Коагулопатия әдетте механикалық сарғаю кезінде ағзаның ауруға жағымсыз реакциясы ретінде дамиды, бұл өлім қаупі жоғары тамырішілік қан ұю синдромына (DIC) әкелуі мүмкін. Сонымен қатар, сепсиспен асқынған механикалық сарғаю жағдайлары таратылған қан ұю синдромының көрінуіне әкелуі мүмкін. Жақында *in vivo* және *in vitro* зерттеулер левокарнитиннің тотығу зақымдануының алдын алатынын көрсетті, соның ішінде липидтердің асқын тотығуын азайту, сутегі асқын тотығы мен супероксид радикалдарын жою, өтпелі металл иондарын хелаттау және эндогендік антиоксидантты қорғау жүйесін белсендіру. Механикалық сарғаюға байланысты TNF $\alpha$ , IL-6 және IL-8 сияқты қабынуға қарсы цитокиндердің шамадан тыс бөлінуі байқалады. Осы эксперименттік зерттеудің нәтижелері левокарнитиннің механикалық сарғаюмен байланысты бауырдың зақымдануын азайтатынын және TNF $\alpha$ , IL-6 және IL-8 деңгейін төмендететінін көрсетті. L-карнитинді қолдана отырып, механикалық сарғаюды клиникалық емдеудің осы нәтижелерін растау және нақтылау үшін қосымша зерттеулер қажет.

3-кестме.

#### Емдеуден кейінгі қан ұюының көрсеткіштері.

(Table 3. Blood clotting indices after treatment).

Зерттелетін көрсеткіш	U Манна-Уитни		
	1 тәулік	3 тәулік	5 тәулік
АЧТВ	605,500	744,00	704,00
P-value	P<0,05	P<0,05	P<0,05
Клаус-фибриноген	639,000	671,000	412,500
P-value	P<0,05	P<0,05	P>0,05
МНО	444,000	557,500	426,000
P-value	P>0,05	P>0,05	P>0,05
ПВ	634,500	559,000	208,000
P-value	P<0,05	P>0,05	P>0,05

#### Қорытынды

5 мл дозада левокарнитиннің алдын алу және емдеу 2-3 минут ішінде көктамыр ішіне баяу немесе 100-200 мл 0,9% натрий хлоридіне тамшылатып, операция кезінде және операциядан кейінгі кезеңде қанның ұю көрсеткіштерін сенімді жақсартты, сондықтан 5-ші күні қандағы Клаус-фибриноген

көрсеткіші 3,8 г/л болды, бұл статистикалық болып шықты маңызды U - 412,500 (P =0,05) және ПВ 5-ші тәулікте 12,3 сек болды, статистикалық маңыздылығы U - 208,500 (P =0,05).

Механикалық сарғаю операциясы кезінде коагулопатиялық қан кетудің алдын алудың ұсынылған жетілдірілген әдісі осы науқастарда коагулопатияның даму жиілігін сенімді түрде төмендетуге мүмкіндік берді, бұл әсіресе маңызды, олардың клиникалық көріну жиілігі.

**Авторлардың үлесі.** осы мақаланы жазу кезінде барлық авторлар тең қатысқан.

**Мүдделер қақтығысы-мәлімделмеген.** Бұл әдебиетке шолу бұрын жарияланбаған, басқа басылымдарға қаралу үшін және ашық баспасөздерде жарияланбаған.

**Қаржыландыру.** Сырттан ешқандай қаржылық көмек болған жоқ.

#### Әдебиеттер:

1. Андреев Г.Н. Механическая желтуха не опухолевой этиологии. Монография. Великий Новгород - 2004. 123с.

2. Апсаров Э.А., Оразбеков Н.И. Системные поражения органов гепатобилиарной системы при желчекаменной болезни // Вестник хирургии Казахстана 1996. № 5-6, С. 3-6.

3. Башиллов В.П., Брехов Е.И., Малов Ю.Я., Василенко О.Ю. Сравнительная оценка различных методов в лечении больных острым калькулезным холециститом, осложненным холедохолитиазом // Хирургия. 2005. № 10. С. 40-45.

4. Beckingham I.J., Ryder S.D. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: Investigation of liver and biliary disease // BMJ. 2011. 322:33-36.

5. Dawson J.L. Preoperative renal function in case of mechanical jaundice; mannitus effect // BMJ. 1965. 1 : 82-6. [Free PMC article] [PubMed] [Google Scholar]

6. Helmke S., Colmenero J., Everson G.T. Noninvasive assessment of liver function // Curr Opin Gastroenterol. 2015 May. 31(3):199-208. doi: 10.1097/MOG.000000000000167.

7. Navaneethan U., Jayanthi V., Mohan P. Pathogenesis of cholangitis in obstructive jaundice-revisited // Minerva Gastroenterol Dietol. 2011 Mar. 57(1):97-104.

8. Pain J.A., Cahill S.J., Bailey M.E. Perioperative complications of mechanical jaundice: therapeutic considerations // Br J Surg. 1985. 72 : 942-5. [PubMed] [Google Scholar]. PMID: 3936565 DOI: 10.1002/bjs.1800721203.

9. Sookoian S., Pirola C.J. Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: from systems biology to the personalized medicine // World J Gastroenterol. 2015 Jan 21. 21(3):711-25. doi: 10.3748/wjg.v21.i3.711.

#### References [1-3]:

1. Andreev G.N. *Mekhanicheskaya zheltukha ne opukholevoi etiologii. Monografiya.* [Mechanical jaundice of non-tumor etiology. Monograph]. Velikii Novgorod. 2004. 123 p. [In Russian]

2. Apsatarov E.A., Orazbekov N.I. *Sistemnye porazheniya organov gepatobiliarnoi sistemy pri zhelchekamennoi bolezni* [Systemic lesions of the organs of

the hepatobiliary system in cholelithiasis]. *Vestnik khirurgii Kazakhstana* [Bulletin of surgery in Kazakhstan]. 1996. № 5-6, pp. 3-6 [In Russian]

3. Bashilov V.P., Brekhov E.I., Malov Yu.Ya., Vasilenko O.Yu. Sravnitel'naya otsenka razlichnykh metodov v lechenii bol'nykh ostrym kal'kuleznym

kholetsistitom, oslozhnennym kholedokholitiazom [Comparatively assessment of different methods in treatment of patients with acute calculous cholecystitis, complicated with choledocholytiasis]. *Khirurgiya* [Surgery]. 2005. № 10. P. 40-45. [In Russian].

**Авторлар туралы мәліметтер:**

**Аймагамбетов Мейрбек Жаксыбекович** – м.ғ.д., доцент, КеАҚ «Семей медицина университеті» Госпиталдық хирургия кафедрасының меңгерушісі. Адресі: Семей қ., Сеченова көшесі, 7А, кв. 6. Тел.:+77713693227. E-mail: meyirbek30@mail.ru.

**Оразғалиева Меруерт Тасболатовна** – магистр, КеАҚ «Семей медицина университеті» Госпиталдық хирургия, Анестезиология және реаниматология кафедрасының ассистенті. Адресі: Семей қ., Габбасов көшесі 94 кв.2 Тел.:+77015802516.E-mail: omt18@mail.ru

**Омаров Назарбек Бакытбекович** - м.ғ.к., КеАҚ «Семей медицина университеті» Госпиталдық хирургия кафедрасының доценті. Адресі: Семей қ., Шевченко көшесі 56, тел. Тел. +77015368081. E-mail: omarov.n83@mail.ru

**Масалов Алдияр Ерланович** - магистр, КеАҚ «Семей медицина университеті» Госпиталдық хирургия, Анестезиология және реаниматология кафедрасының ассистенті. Адресі: Семей қ., Аймаутова көшесі 84, кв.25. E-mail: Aldiyar\_masalov@mail.ru Тел.: +77023379646

**Оразалина Айнаш Сапаровна** – б.ғ.к., доцент, КеАҚ «Семей медицина университеті» Қазақстан Республикасы Ұлттық Ғылым Академиясының академигі Т.К. Раисов атындағы Молекулярлық биология және медициналық генетика кафедрасының меңгерушісі. Адресі: Семей қ., Абая көшесі 103.

**Акбаева Молдир Муратбекқызы** – 7 курс дәрігер - интерні, КеАҚ «Семей медицина университеті» Семей қ. E-mail: akbayevam@bk.ru, тел.: +77089086825

**Муратханова Жансая Муратхановна** - КеАҚ «Семей медицина университеті» Госпиталдық хирургия, Анестезиология және реаниматология кафедрасының ассистенті. Семей қ.

**Тлеубаева Молдир Бакытбековна** - КеАҚ «Семей медицина университеті» Госпиталдық хирургия, Анестезиология және реаниматология кафедрасының ассистенті. Семей қ.

**Байланыс ақпараты:**

**Оразғалиева Меруерт Тасболатовна** – магистр, КеАҚ «Семей медицина университеті» Госпиталдық хирургия, Анестезиология және реаниматология кафедрасының ассистенті, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

**Почтовый адрес:** Қазақстан Республикасы. 071400, Семей қ., Габбасов к. 94, кв. 2.

**E-mail:** omt18@mail.ru

**Тел.:** +7 701 580 25 16

Received: 30 November 2023 / Accepted: 24 February 2024 / Published online: 28 February 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.015

UDC 616 - 005.6 - 005.8. - 578.834.1

## IN-STENT THROMBOSIS AND RESTENOSIS OF THE CORONARY ARTERIES IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AFTER CORONAVIRUS INFECTION

**Gulnara B. Batenova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3198-1860>

**Lyudmila M. Pivina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

**Yersin T. Sabitov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0937-5813>

**Evgeny I. Dedov**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9118-3708>

**Diana G. Ygiyeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8391-8842>

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

**Galiya A. Alibayeva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1503-4663>

**Zhansaya T. Aukenova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-3591-8175>

**Assylzhan M. Messova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

**Maksim R. Pivin**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7206-8029>

**Zhanar M. Urazalina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4494-6565>

**Saltanat M. Adilgozhina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8408-7363>

**Alida Sh. Kaskabayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

**Zhanna Ye. Musdubayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9058-1878>

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

<sup>2</sup> Emergency Hospital, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation.

### Abstract

**Introduction.** Coronavirus infection (CVI) has made a significant contribution to the course of cardiovascular diseases in the population of almost all countries of the world. The peculiarities of this course during the COVID-19 pandemic were delayed medical care for patients with acute coronary syndrome and myocardial infarction due to insufficient resources for external care, hospital beds, shortage of ambulance crews, and means for resuscitative measures

**The aim** is to analyze the characteristics of in-stent thrombosis and restenosis of the coronary arteries in patients with coronary heart disease who suffered coronavirus infection.

**Materials and methods.** The study included 490 individuals who underwent repeated myocardial revascularization due to thrombosis of a previously implanted coronary artery stent or its restenosis. The main study group consisted of 181 patients who had a documented coronavirus infection. The control group included 309 patients of both sexes with revascularized coronary heart disease who had no history of coronavirus infection. The age of the patients is 34-87 years. The results obtained were analyzed using a specially created Register, which included all patients who underwent myocardial revascularization between March 2020 and 2023 after CVI

**Results.** People with acute coronary syndrome due to or after a coronavirus infection are significantly more likely to develop myocardial infarction compared to people who have not had an infection; among them, adverse outcomes in the form of death or transfer to other medical institutions due to the severity of the condition are statistically significantly more common. Among people in the main group, sub-acute thrombosis inside the stent was significantly more common.

**Conclusion.** It is necessary to carefully study the role of CVI in the development of coronary artery thrombosis in order to be prepared to provide timely and most effective medical care to patients.

**Keywords:** acute coronary syndrome, in-stent thrombosis, stent restenosis, coronavirus infection, myocardial infarction.

### Резюме

## ТРОМБОЗ И РЕСТЕНОЗ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ВНУТРИ СТЕНТА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

**Гулнара Б. Батенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3198-1860>

**Людмила М. Пивина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

**Ерсин Т. Сабитов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0937-5813>

**Евгений И. Дедов**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9118-3708>  
**Диана Г. Ыгиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8391-8842>  
**Улжан С. Джамединова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1671-289X>  
**Галия А. Алибаева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1503-4663>  
**Жансая Т. Әукенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-3591-8175>  
**Асылжан М. Месова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>  
**Максим Р. Пивин**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7206-8029>  
**Жанар М. Уразалина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4494-6565>  
**Салтанат М. Адильгожина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8408-7363>  
**Алида Ш. Каскабаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>  
**Жанна Е. Муздыбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9058-1878>

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

<sup>2</sup> Больница скорой медицинской помощи города Семей, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация.

**Введение.** Коронавирусная инфекция внесла существенный вклад в течение заболеваний сердечно-сосудистой системы населения практически всех стран мира. Особенности такого течения в период пандемии COVID-19 явились запоздалое оказание медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда вследствие недостаточного количества ресурсов.

**Целью исследования** явился анализ особенностей тромбоза и рестеноза внутри стента коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших коронавирусную инфекцию.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 490 лиц, перенесших повторную реваскуляризацию миокарда по поводу тромбоза предварительно имплантированного стента коронарной артерии или его рестеноза. Основную группу исследования составили 181 пациент, перенесших коронавирусную инфекцию, подтвержденную документально. В группу контроля вошли 309 пациентов обоих полов с реваскуляризированной ишемической болезнью сердца, не имеющие в анамнезе коронавирусной инфекции. Возраст пациентов – 34-87 лет. Анализ полученных результатов проводился с помощью специально созданного Регистра, который включил всех пациентов, прошедших реваскуляризацию миокарда в период с марта 2020 по 2023 гг. после перенесенной КВИ

**Результаты.** У лиц с острым коронарным синдромом на фоне или после перенесенной коронавирусной инфекции достоверно чаще развивается инфаркт миокарда в сравнении с лицами, не перенесшими инфекцию; среди них статистически значимо чаще наблюдаются неблагоприятные исходы в виде смерти или перевода в другие лечебные учреждения из-за тяжести состояния. Среди лиц основной группы существенно чаще встречался подострый тромбоз внутри стента.

**Заключение.** Необходимо тщательное изучение роли КВИ в развитии тромбозов коронарных артерий для того, чтобы быть готовыми к оказанию своевременной и максимально эффективной медицинской помощи больным.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, тромбоз внутри стента, рестеноз стента, коронавирусная инфекция, инфаркт миокарда.

Түйіндеме

## **КОРОНАВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯНЫ ӨТКЕРГЕН, ЖҮРЕК ИШЕМИЯЛЫҚ АУРУЫ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ КОРОНАРЛЫҚ АРТЕРИЯЛАРЫНЫҢ ІШІНДЕГІ СТЕНТ ТРОМБОЗЫ МЕН РЕСТЕНОЗЫ.**

**Гульнара Б. Батенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3198-1860>  
**Людмила М. Пивина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>  
**Ерсин Т. Сабитов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0937-5813>  
**Евгений И. Дедов**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9118-3708>  
**Диана Г. Ыгиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8391-8842>  
**Улжан С. Джамединова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1671-289X>  
**Галия А. Алибаева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1503-4663>  
**Жансая Т. Әукенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-3591-8175>  
**Асылжан М. Месова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>  
**Максим Р. Пивин**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7206-8029>  
**Жанар М. Уразалина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4494-6565>



**Салтанат М. Адильгожина<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8408-7363>

**Алида Ш. Каскабаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

**Жанна Е. Муздыбаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9058-1878>

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

<sup>2</sup> Семей қалалық жедел жәрдем ауруханасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Ресей ұлттық ғылыми-зерттеу медицина университеті Н.И. Пирогов атындағы, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы.

**Кіріспе.** Коронавирустық инфекция әлемнің барлық дерлік елдерінің жүрек-қан тамырлар ауруларының ағамына айтарлықтай үлес қосты. COVID-19 пандемиясы кезіндегі мұндай ағымның ерекшеліктері ресурстардың жеткіліксіз болуына байланысты жедел коронарлық синдромы және миокард инфарктісі бар науқастарға кеш медициналық көмек көрсету болды.

Зерттеудің мақсаты коронавирустық инфекцияны өткерген, жүрек ишемиялық ауруы бар науқастардың коронарлық артерияларының ішіндегі стент тромбозы мен рестенозының ерекшеліктерін талдау болды.

**Материалдар мен әдістер.** Зерттеуге алдын ала имплантацияланған коронарлық артерия стентінің тромбозы немесе оның рестенозы үшін миокард реваскуляризациясынан өткен 490 науқас қатысты. Зерттеудің негізгі тобы құжатпен расталған коронавирустық инфекциядан өткен 181 пациентті құрады. Бақылау тобына коронавирустық инфекция тарихы жоқ реваскуляризацияланған коронарлық артерия ауруы бар екі жыныстағы 309 пациент кірді. Науқастардың жасы-34-87 жас. Алынған нәтижелерді талдау 2020 жылдың наурызы мен 2023 жылдың наурызы аралығында миокард реваскуляризациясынан өткен барлық пациенттерді қамтитын арнайы құрылған Тізілім арқылы жүргізілді.

**Нәтижелер.** Коронавирустық инфекция фонында немесе одан кейін жедел коронарлық синдромы бар адамдарда инфекцияны жұқтырмаған адамдармен салыстырғанда миокард инфарктісі жиі дамиды; олардың арасында өлім немесе жағдайдың ауырлығына байланысты басқа емдеу мекемелеріне ауыстыру түріндегі қолайсыз нәтижелер статистикалық тұрғыдан айтарлықтай байқалады. Негізгі топтағы адамдар арасында стент ішіндегі субакуталық тромбоз жиі кездеседі.

**Қорытынды.** Науқастарға уақытылы және барынша тиімді медициналық көмек көрсетуге дайын болу үшін коронарлық артерия тромбоздарының дамуындағы КВИ рөлін мұқият зерделеу қажет.

**Түйінді сөздер:** Жедел коронарлық синдром, стент ішіндегі тромбоз, стент рестенозы, коронавирустық инфекция, миокард инфарктісі.

#### **Bibliographic citation:**

Batenova G.B., Pivina L.M., Sabitov Ye.T., Dedov E.I., Ygiyeva D.G., Jamedinova U.S., Alibayeva G.A., Aukenova Zh.T., Messova A.M., Pivin M.R., Urazalina Zh.M., Adilgozhina S.M., Kaskabayeva A.Sh., Musdubayeva Zh.Ye. In-stent thrombosis and restenosis of the coronary arteries in patients with coronary heart disease after coronavirus infection // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 118-124. doi 10.34689/SH.2024.26.1.015

Батенова Г.Б., Пивина Л.М., Сабитов Е.Т., Дедов Е.И., Ыгиева Д.Г., Джамединова У.С., Алибаева Г.А., Әукенова Ж.Т., Месова А.М., Пивин М.Р., Уразалина Ж.М., Адильгожина С.М., Каскабаева А.Ш., Муздыбаева Ж.Е. Тромбоз и рестеноз коронарных артерий внутри стента у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших коронавирусную инфекцию // *Наука и Здравоохранение*. 2024. 1(Т.26). С. 118-124. doi 10.34689/SH.2024.26.1.015

Батенова Г.Б., Пивина Л.М., Сабитов Е.Т., Дедов Е.И., Ыгиева Д.Г., Джамединова У.С., Алибаева Г.А., Әукенова Ж.Т., Месова А.М., Пивин М.Р., Уразалина Ж.М., Адильгожина С.М., Каскабаева А.Ш., Муздыбаева Ж.Е. Коронавирустық инфекцияны өткерген, жүрек ишемиялық ауруы бар науқастардың коронарлық артерияларының ішіндегі стент тромбозы мен рестенозы // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. 1 (Т.26). Б. 118-124. doi 10.34689/SH.2024.26.1.015

#### **Introduction**

Coronavirus infection (CVI) has made a significant contribution to the course of cardiovascular diseases in the population of almost all countries of the world. The peculiarities of this course during the COVID-19 pandemic were delayed medical care for patients with acute coronary syndrome and myocardial infarction due to insufficient resources for external care, hospital beds, shortage of ambulance crews, and means for resuscitative measures [1,8,19]. In addition, patients with coronary events often refused to seek medical care due to fear of contracting coronavirus infection [17]. All these factors contributed to the fact that patients were admitted with severe

complications in the form of cardiogenic shock, cardiac arrhythmias, low ejection fraction, etc. This significantly complicated the timely provision of medical care, leading to a significant increase in the need for invasive interventions, lengthening the length of stay in a hospital bed and ultimately to an increase in mortality rates from cardiovascular pathology [15].

Risk factors for coronary artery stent thrombosis include the following: 1) factors related to the lifestyle and health status of the patient (presence of comorbid diseases such as diabetes mellitus, arterial hypertension, chronic kidney disease or chronic renal failure, malignant neoplasms), smoking, obesity, ethnic characteristics, senility and old

age, genetic predisposition, taking antiplatelet and anticoagulant drugs); 2) factors associated with the characteristics of damage to the coronary vessels (localization of the stent, small diameter of the vessel, the presence of an aneurysm or erosion of the vessel, damage to the coronary artery over a long distance, thrombosis of several coronary arteries simultaneously, damage to the vessel beyond the boundaries of the stent, TIMI 0-1, damage to the type C artery; calcification of the coronary artery, leading to increased density and sclerosis); 3) risk factors associated with the type of stent (small stents, bare metal stents or sirolimus-eluting stents, presence of an inflammatory reaction in the stent); 4) factors associated with invasive intervention, which include the use of several stents, the lack of prior use of clopidogrel, bivalirudin or heparinization before the procedure, the need to use overlapping stents, when with a large extent of vessel damage it is necessary to use the technique of overlapping stents, the use of the wrong stent size or diameter, incomplete or excessive dilatation of the vessel during the procedure, malposition of the stent due to calcification of the vessel, or damage to the stent itself during implantation [13].

The role of coronavirus infection in the development of thrombosis and restenosis of stents in patients who have undergone percutaneous coronary intervention in the past is to enhance the pro-inflammatory environment due to activation of the complement system through binding to ACE2 receptors, which leads to a systemic inflammatory response with increased synthesis of adenosine phosphate, thromboxane with subsequent activation of calcium - dependent aggregation of platelets and the coagulation hemostasis system (fibrinogen-thrombin-fibrin), which ultimately leads to thrombus formation [4,5,6,9,10,11].

The purpose of our study was to analyze the characteristics of in-stent thrombosis and restenosis of the coronary arteries in patients with coronary heart disease who suffered coronavirus infection.

#### **Materials and methods**

##### ***Characteristics of the study groups***

The study included 490 individuals who underwent repeated myocardial revascularization due to thrombosis of a previously implanted stent in a coronary artery or its restenosis. The main study group consisted of 181 patients who had coronavirus infection or COVID-associated pneumonia before or against the background of a cardiovascular event, which was documented. The control group included 309 patients. Criteria for inclusion in the control group of the study: patients of both sexes with revascularized coronary heart disease who do not have a history of coronavirus infection. The age of patients is 34-87 years; the median age in the main group is 63.7 years, in the control group - 64.1 years.

The exclusion criteria for the study were as follows:

- Patients in whom coronary artery stenting was performed for the first time;
- Patients with autoimmune systemic diseases, cancer, tuberculosis.

The sample was complete (all patients who underwent repeated vascularization for the period from 06/01/2020 to 05/05/2023 (the end date of the pandemic)). The study design was cross-sectional.

##### ***Characteristics of a specialized registry of patients with coronary artery disease who underwent repeated myocardial revascularization in the early or late stages after COVID-19.***

The analysis of the results was carried out using a specially created Register, which included all patients who underwent myocardial revascularization in the period from March 2020 to 2023 after undergoing CVI.

The main register tabs were:

- ✓ socio-demographic data (age and sex characteristics, profession, work status, disease outcome);
- ✓ main diagnosis and concomitant diseases;
- ✓ information on myocardial revascularization (number of repeated revascularizations, date of last and previous revascularizations, presence of restenosis),
- ✓ laboratory data indicating a history of CVI (PCR test, IgM, IgG values),
- ✓ clinical data, data from instrumental examination of patients (coronary angiography, ECG, EchoCG)
- ✓ laboratory diagnostic data (leukocytes, lymphocytes, platelets, hemoglobin, APTT, fibrinogen, INR, d-dimer, troponin, ALT, AST, creatine phosphokinase, creatine phosphokinase of the cardiac fraction, glucose, urea, creatinine, CRP, lipid spectrum, LDH, ferritin).

The results described in this publication included the socio-demographic characteristics of the studied patients and clinical indicators characterizing myocardial revascularization.

##### ***Statistical analysis methods***

During the study, descriptive statistics were carried out for each time period with the calculation of absolute and relative indicators. Pearson's goodness-of-fit test ( $\chi^2$ ) was used to assess the statistical significance of differences between study groups. A p value <0.05 was accepted as statistically significant. Statistical data analysis was carried out using SPSS version 20.0 (IBM Ireland Product Distribution Limited, Ireland).

##### **Results**

According to the data presented in Table 1, in both the main and control groups, about a quarter of the studied individuals were women; the indicator did not have a statistically significant difference in the study groups; more than half of the patients in both groups were pensioners; only about one fifth of the patients in the main group and about a quarter of the patients in the control group had permanent jobs.

Statistically significant differences were found between study groups regarding disease outcomes. Thus, in the main group, 4.4% of patients died versus 3.6% of the control group. In the main group, five percent of patients were transferred after coronary artery stenting to covid hospitals due to COVID-associated pneumonia ( $p < 0,001$ ).

Of the concomitant diseases, arterial hypertension was observed in the vast majority of cases in both groups; type 2 diabetes was present in more than 20 percent in both study groups.

The majority of patients had the second blood group, Rh positive, the first and third blood groups were observed in almost the same number of patients in both study groups, only about 7% of the studied individuals had the fourth blood group. The absolute majority of people included in the study had Rh positive blood.

Table 1.

Social and demographic characteristics of the studied people.

Rates		Groups				p
		Main		Control		
		N	%	N	%	
sex	females	48	26.5	73	23.6	0.473
	males	133	73.5	236	76.4	
Job status	does not work	33	18.2	35	11.3	0.194
	disabled person	11	6.1	28	9.1	
	works	36	19.9	73	23.6	
	pensioner	100	55.2	172	55.7	
	other	1	0.6	1	0.3	
Outcome	discharged	164	90.6	298	96.4	0.001
	died	8	4.4	11	3.6	
	transferred	9	5.0	0	0.0	
Hypertension	Yes	175	96.7	305	98.7	0.127
	No	6	3.3	4	1.3	
Diabetes	Yes	41	22.7	59	19.1	0.346
	No	140	77.3	250	80.9	
Blood group	1	54	29.8	91	29.4	0.967
	2	64	35.4	116	37.5	
	3	50	27.6	81	26.2	
	4	13	7.2	21	6.8	
Rh factor	positive	168	92.8	297	96.1	0.109
	negative	13	7.2	12	3.9	
Median age (years)		63.7		64.1		0.735

Table 2 presents the characteristics of the clinical data of patients in the study groups in relation to myocardial revascularization. It was found that in the main group of people who had suffered coronavirus infection, the

diagnosis of myocardial infarction predominated, while in the control group, unstable angina pectoris was statistically significantly more common ( $p=0,012$ ).

Table 2.

Characteristics of clinical data in study groups.

Rates		Groups				p
		Main		Main		
		N	%	N	%	
Clinical diagnosis	Unstable angina	95	52.5	198	64.1	0.012
	Myocardial infarction	86	47.5	111	35.9	
Timing of previous revascularization	Acute	0	0.0	1	0.3	0.001
	Subacute	21	11.6	23	7.4	
	Late	43	23.8	130	42.1	
	Very late	117	64.6	155	50.2	
PCR test	negative	169	94.4	308	100.0	0.001
	positive	10	5.6	0	0.0	
Stents number	1	142	78.5	253	81.9	0.521
	2	28	15.5	45	14.6	
	3	9	5.0	10	3.2	
	4	2	1.1	1	0.3	
Stent location						
Marginal artery		2	1.1	5	1.6	0.644
Diagonal branch		3	1.7	5	1.6	0.947
Right coronary artery		63	34.8	111	35.9	0.803
Posterior descending artery		2	1.1	2	0.6	0.587
Left coronary artery		13	7.2	27	8.7	0.544
Circumflex artery		39	21.5	47	15.2	0.031
Left anterior descending artery		108	59.7	174	56.3	0.468

Of interest is the fact that in the main group of people who underwent CVI, subacute thrombosis of the coronary arteries (within one month from previous revascularization)

was statistically significantly more common ( $p<0.001$ ). In the control group, late restenosis (within one month to one year from previous revascularization) and very late

restenosis (more than one year from previous revascularization) predominated. It should be noted that late restenosis occurred significantly more often in both study groups.

The diagnosis of coronavirus infection preceding repeated myocardial revascularization was confirmed by anamnesis data, corresponding entries in extracts from medical histories and outpatient records, PCR analysis and analysis of immunoglobulins M and G. A positive PCR test was recorded in only 5.6% of people in the main group, which indicated that they had an acute infection at the time of diagnosis of acute coronary syndrome.

In the vast majority of cases, one stent was implanted in both study groups; their number reached four stents and did not have statistically significant differences between the subjects of the main and control groups.

The predominant location of implanted stents was the anterior interventricular branch of the left coronary artery (59.7% and 56.3% in the study groups, respectively). Statistically significant differences in the study groups were found only in relation to the circumflex artery (21.5% in the main group and 15.2% in the control group,  $p=0,031$ ).

#### Discussion

It is known that during the COVID-19 pandemic, many hospitals were retrained as centers for the treatment of patients with CVI. This led to the need to cancel or postpone planned operations, including for patients with coronary artery disease. However, despite the coronavirus infection, it was necessary to perform emergency operations on patients with emergency conditions, such as acute myocardial infarction or unstable angina. Therefore, it was necessary to select correctly patients who had undergone stenting in the past and who needed coronary artery revascularization based on the clinical presentation, risk factors and possible consequences [2, 16].

In our study, the majority of patients subject to repeated revascularization were men aged 63-64 years, which is fully consistent with world statistics [20]. Certainly, CVI has contributed to poor outcomes in patients requiring re-invasive intervention for acute coronary syndrome, especially in cases of acute infection at the time of hospitalization, confirmed by PCR or the presence of IgM. These data are confirmed by the results of studies conducted in various countries, indicating that the course of myocardial infarction against the background of CVI differs in severity, when patients in a large number of cases require resuscitation measures, transfer to mechanical ventilation or ECMO [3,18].

The severity of the condition is also due to the presence of comorbid pathology, primarily diabetes mellitus, which was observed in every fifth patient in both study groups, as well as arterial hypertension in almost all patients. Treatment with ACE inhibitors could play a certain role in this case, which, as shown in some studies, helps trigger the mechanism of activation of thrombus formation in patients with coronavirus infection [11,12,14]. A more severe course of acute coronary syndrome against the background of CVI led to a more frequent development of myocardial infarction in the main study group compared to patients without CVI.

Taking into account the pathogenetic mechanisms of interaction of coronavirus infection with thrombus formation,

it becomes clear that sub-acute coronary artery stent thrombosis predominated in the main group of the study. In the control group, the need for repeated revascularization was associated largely with late and very late restenosis of the coronary arteries due to chronic inflammation and neoatherosclerosis as well as calcification of arteries.

#### Conclusion

The results of our study demonstrate that people with acute coronary syndrome after coronavirus infection are significantly more likely to develop myocardial infarction compared to people who have not had an infection; among them, adverse outcomes in the form of death or transfer to other medical institutions due to the severity of the condition are statistically significantly more common.

Of interest is the fact that among people in the main group, subacute thrombosis inside the stent was significantly more common, while in the control group of people without CVI, revascularization was caused mostly by late and very late stent damage. These data require continued research with a comprehensive and thorough assessment of various laboratory parameters and instrumental examination data characterizing both the severity of an acute coronary event and coronavirus infection. Despite the end of the COVID-19 pandemic declared by WHO, the incidence rates of this infection remain quite high in all countries of the world. Therefore, a thorough study of the role of CVI in the development of coronary artery thrombosis is necessary in order to be prepared to provide timely and most effective medical care.

**Authors' Contributions:** All authors were equally involved in the research and writing of this article.

**Conflict of Interest:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Funding:** This research was funded by the Science Committee of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (Grant no. AP19677465 "Improving the system of medical care for people with previous myocardial revascularization who have undergone coronavirus infection").

**Publication Information:** The results of this study have not been previously published in other journals and are not pending review by other publishers.

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study. Written informed consent has been obtained from the patient(s) to publish this paper.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Local Ethics Commission of the Semey Medical University on 16 March 2022, Protocol N 7.

#### References:

1. Alekhan B.G., Boytsov S.A., Ganyukov V.I., Manoshkina E.M. Impact of the COVID-19 Pandemic on Myocardial Revascularization in Patients with Acute Coronary Syndrome in the Russian Federation // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022. V. 18(4). P. 411-419.
2. American College of Surgeons. COVID-19: Guidance for Triage of Non-Emergent Surgical Procedures: Elective Surgery Acuity Scale (ESAS). 2020. 227p.
3. Angelillis M., De Carlo M., Christou A., Marconi M., Mocellin D.M., Caravelli P., De Caterina R., Petronio A.S. A case report of multisite arterial thrombosis in a patient with

- coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Eur Heart J Case Rep.* 2020. V. 5(1). P. 339.
4. Antuña P., Rivero F., Del Val D., Cuesta J., Alfonso F. Late Coronary Stent Thrombosis in a Patient With Coronavirus Disease 2019 // *JAMA Cardiol.* 2020. V. 5(10). P. 1195-1198.
  5. Ayan M., Kovelamudi S., Al-Hawwas M. Subacute stent thrombosis in a patient with COVID-19 pneumonia // *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2020. V. 34(1). P. 175-177.
  6. Beun R., Kusadasi N., Sikma M., Westerink J., Huisman A. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2 // *Int J Lab Hematol.* 2020. V. 42. P. 19-20.
  7. Choudhary R., Kaushik A., Sharma J.B. COVID-19 pandemic and stent thrombosis in a post percutaneous coronary intervention patient—a case report highlighting the selection of P2Y12 inhibitor // *Cardiovasc Diagn Ther.* 2020.
  8. Choudry F.A., Hamshere S.M., Rathod K.S. High thrombus burden in patients with COVID-19 presenting with ST-elevation myocardial infarction // *J Am Coll Cardiol.* 2020. V. 6. P. 1168-76.
  9. COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study // *Anaesthesia.* 2021. V. 76. P. 748–758.
  10. Elkholy K.O., Khizar A., Khan A., Hakobyan N., Sahni S. Subacute Stent Thrombosis in a Patient With COVID-19 Despite Adherence to Antiplatelets // *Cureus.* 2021. V. 13(2).
  11. Galeazzi G.L., Loffi M., Di Tano G. Severe COVID-19 pneumonia and very late stent thrombosis: a trigger or innocent bystander? // *Korean Circ J.* 2020. V. 50. P. 632–3.
  12. Gallo G., Calvez V., Savoia C. Hypertension and COVID-19: Current Evidence and Perspectives // *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022. V. 29(2). P. 115-123.
  13. Gori T., Polimeni A., Indolfi C., Räber L., Adriaenssens T., Münzel T. Predictors of stent thrombosis and their implications for clinical practice // *Nat Rev Cardiol.* 2019. V. 16(4). P. 243-256.
  14. Hannan E.L., Wu Y., Cozzens K., Friedrich M., Tamis-Holland J., Jacobs A.K. et al. Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction Before and During COVID in New York // *Am J Cardiol.* 2021. V. 1.P. 25-34.
  15. Karic A., Haxhibeqiri-Karabdic I., Kabil E., Grabovica S., Straus S., Busevac E., Krajinovic A., Banjanovic B., Djedovic M., Granov N. Left Ventricular Free Wall Rupture After Acute Myocardial Reinfarction Due to In-Stent Thrombosis in COVID-19 Patient // *Acta Inform Med.* 2022. V. 30(1). P. 76-80.
  16. Kiss P., Carcel C., Hockham C., Peters S. The impact of the COVID-19 pandemic on the care and management of patients with acute cardiovascular disease: a systematic review // *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2021. V. 7(1). P. 18-27.
  17. Kunal S., Pathak V., Pathak K., Mishra M., Sharma S.M., Bhandari S. Very late stent thrombosis associated with COVID-19 infection: a case report and review of the literature // *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021. V. 92(2).
  18. Rahman T., Alayo Q.A., Chaudhary S.G., Moghadam R.C., German M.L., Ettinger N.A. STEMI associated with SARS-CoV-2 infection and the use of ECMO as a potential therapeutic approach in addition to the PCI // *Oxf Med Case Reports.* 2021. V. 2021(3). P. 148.
  19. Semenova Y., Pivina L., Khismetova Z., Auyezova A., Nurbakyt A., Kauysheva A., Ospanova D., Kuziyeva G., Kushkarova A., Ivankov A., Glushkova N. Anticipating the Need for Healthcare Resources Following the Escalation of the COVID-19 Outbreak in the Republic of Kazakhstan // *J Prev Med Public Health.* 2020. V. 53(6). P. 387-396.
  20. Yammine L., Frazier L. Comparison of demographic, psychosocial, and clinical characteristics among younger and older persons with acute coronary syndrome // *J Am Assoc Nurse Pract.* 2013. V. 25(2). P. 103-8.

**\*Corresponding author:**

**Pivina Lyudmila**, candidate of Medical Sciences, Professor of the Department of Emergency Medicine, NCJSC “Semey Medical University”, Semey, Kazakhstan.

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

**Email:** semskluda@rambler.ru

**Phone:** +7(705)5227300

Received: 30 November 2023 / Accepted: 24 February 2024 / Published online: 28 February 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.015

UDC 616 - 005.6 - 005.8. - 578.834.1

## IN-STENT THROMBOSIS AND RESTENOSIS OF THE CORONARY ARTERIES IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AFTER CORONAVIRUS INFECTION

**Gulnara B. Batenova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3198-1860>

**Lyudmila M. Pivina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

**Yersin T. Sabitov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0937-5813>

**Evgeny I. Dedov**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9118-3708>

**Diana G. Ygiyeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8391-8842>

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

**Galiya A. Alibayeva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1503-4663>

**Zhansaya T. Aukenova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-3591-8175>

**Assylzhan M. Messova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

**Maksim R. Pivin**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7206-8029>

**Zhanar M. Urazalina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4494-6565>

**Saltanat M. Adilgozhina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8408-7363>

**Alida Sh. Kaskabayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

**Zhanna Ye. Musdubayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9058-1878>

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

<sup>2</sup> Emergency Hospital, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation.

### Abstract

**Introduction.** Coronavirus infection (CVI) has made a significant contribution to the course of cardiovascular diseases in the population of almost all countries of the world. The peculiarities of this course during the COVID-19 pandemic were delayed medical care for patients with acute coronary syndrome and myocardial infarction due to insufficient resources for external care, hospital beds, shortage of ambulance crews, and means for resuscitative measures

**The aim** is to analyze the characteristics of in-stent thrombosis and restenosis of the coronary arteries in patients with coronary heart disease who suffered coronavirus infection.

**Materials and methods.** The study included 490 individuals who underwent repeated myocardial revascularization due to thrombosis of a previously implanted coronary artery stent or its restenosis. The main study group consisted of 181 patients who had a documented coronavirus infection. The control group included 309 patients of both sexes with revascularized coronary heart disease who had no history of coronavirus infection. The age of the patients is 34-87 years. The results obtained were analyzed using a specially created Register, which included all patients who underwent myocardial revascularization between March 2020 and 2023 after CVI

**Results.** People with acute coronary syndrome due to or after a coronavirus infection are significantly more likely to develop myocardial infarction compared to people who have not had an infection; among them, adverse outcomes in the form of death or transfer to other medical institutions due to the severity of the condition are statistically significantly more common. Among people in the main group, sub-acute thrombosis inside the stent was significantly more common.

**Conclusion.** It is necessary to carefully study the role of CVI in the development of coronary artery thrombosis in order to be prepared to provide timely and most effective medical care to patients.

**Keywords:** acute coronary syndrome, in-stent thrombosis, stent restenosis, coronavirus infection, myocardial infarction.

### Резюме

## ТРОМБОЗ И РЕСТЕНОЗ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ВНУТРИ СТЕНТА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

**Гульнара Б. Батенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3198-1860>

**Людмила М. Пивина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

**Ерсин Т. Сабитов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0937-5813>

**Евгений И. Дедов**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9118-3708>  
**Диана Г. Ыгиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8391-8842>  
**Улжан С. Джамединова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1671-289X>  
**Галия А. Алибаева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1503-4663>  
**Жансая Т. Әукенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-3591-8175>  
**Асылжан М. Месова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>  
**Максим Р. Пивин**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7206-8029>  
**Жанар М. Уразалина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4494-6565>  
**Салтанат М. Адильгожина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8408-7363>  
**Алида Ш. Каскабаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>  
**Жанна Е. Муздубаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9058-1878>

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

<sup>2</sup> Больница скорой медицинской помощи города Семей, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация.

**Введение.** Коронавирусная инфекция внесла существенный вклад в течение заболеваний сердечно-сосудистой системы населения практически всех стран мира. Особенности такого течения в период пандемии COVID-19 явились запоздалое оказание медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда вследствие недостаточного количества ресурсов.

**Целью исследования** явился анализ особенностей тромбоза и рестеноза внутри стента коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших коронавирусную инфекцию.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 490 лиц, перенесших повторную реваскуляризацию миокарда по поводу тромбоза предварительно имплантированного стента коронарной артерии или его рестеноза. Основную группу исследования составили 181 пациент, перенесших коронавирусную инфекцию, подтвержденную документально. В группу контроля вошли 309 пациентов обоих полов с реваскуляризированной ишемической болезнью сердца, не имеющие в анамнезе коронавирусной инфекции. Возраст пациентов – 34-87 лет. Анализ полученных результатов проводился с помощью специально созданного Регистра, который включил всех пациентов, прошедших реваскуляризацию миокарда в период с марта 2020 по 2023 гг. после перенесенной КВИ

**Результаты.** У лиц с острым коронарным синдромом на фоне или после перенесенной коронавирусной инфекции достоверно чаще развивается инфаркт миокарда в сравнении с лицами, не перенесшими инфекцию; среди них статистически значимо чаще наблюдаются неблагоприятные исходы в виде смерти или перевода в другие лечебные учреждения из-за тяжести состояния. Среди лиц основной группы существенно чаще встречался подострый тромбоз внутри стента.

**Заключение.** Необходимо тщательное изучение роли КВИ в развитии тромбозов коронарных артерий для того, чтобы быть готовыми к оказанию своевременной и максимально эффективной медицинской помощи больным.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, тромбоз внутри стента, рестеноз стента, коронавирусная инфекция, инфаркт миокарда.

Түйіндеме

## **КОРОНАВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯНЫ ӨТКЕРГЕН, ЖҮРЕК ИШЕМИЯЛЫҚ АУРУЫ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ КОРОНАРЛЫҚ АРТЕРИЯЛАРЫНЫҢ ІШІНДЕГІ СТЕНТ ТРОМБОЗЫ МЕН РЕСТЕНОЗЫ.**

**Гульнара Б. Батенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3198-1860>  
**Людмила М. Пивина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>  
**Ерсин Т. Сабитов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0937-5813>  
**Евгений И. Дедов**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9118-3708>  
**Диана Г. Ыгиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8391-8842>  
**Улжан С. Джамединова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1671-289X>  
**Галия А. Алибаева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1503-4663>  
**Жансая Т. Әукенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-3591-8175>  
**Асылжан М. Месова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>  
**Максим Р. Пивин**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7206-8029>  
**Жанар М. Уразалина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4494-6565>

**Салтанат М. Адильгожина<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8408-7363>

**Алида Ш. Каскабаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

**Жанна Е. Муздубаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9058-1878>

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

<sup>2</sup> Семей қалалық жедел жәрдем ауруханасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Ресей ұлттық ғылыми-зерттеу медицина университеті Н.И. Пирогов атындағы, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы.

**Кіріспе.** Коронавирустық инфекция әлемнің барлық дерлік елдерінің жүрек-қан тамырлар ауруларының ағамына айтарлықтай үлес қосты. COVID-19 пандемиясы кезіндегі мұндай ағымның ерекшеліктері ресурстардың жеткіліксіз болуына байланысты жедел коронарлық синдромы және миокард инфарктісі бар науқастарға кеш медициналық көмек көрсету болды.

Зерттеудің мақсаты коронавирустық инфекцияны өткерген, жүрек ишемиялық ауруы бар науқастардың коронарлық артерияларының ішіндегі стент тромбозы мен рестенозының ерекшеліктерін талдау болды.

**Материалдар мен әдістер.** Зерттеуге алдын ала имплантацияланған коронарлық артерия стентінің тромбозы немесе оның рестенозы үшін миокард реваскуляризациясынан өткен 490 науқас қатысты. Зерттеудің негізгі тобы құжатпен расталған коронавирустық инфекциядан өткен 181 пациентті құрады. Бақылау тобына коронавирустық инфекция тарихы жоқ реваскуляризацияланған коронарлық артерия ауруы бар екі жыныстағы 309 пациент кірді. Науқастардың жасы-34-87 жас. Алынған нәтижелерді талдау 2020 жылдың наурызы мен 2023 жылдың наурызы аралығында миокард реваскуляризациясынан өткен барлық пациенттерді қамтитын арнайы құрылған Тізілім арқылы жүргізілді.

**Нәтижелер.** Коронавирустық инфекция фонында немесе одан кейін жедел коронарлық синдромы бар адамдарда инфекцияны жұқтырмаған адамдармен салыстырғанда миокард инфарктісі жиі дамиды; олардың арасында өлім немесе жағдайдың ауырлығына байланысты басқа емдеу мекемелеріне ауыстыру түріндегі қолайсыз нәтижелер статистикалық тұрғыдан айтарлықтай байқалады. Негізгі топтағы адамдар арасында стент ішіндегі субакуталық тромбоз жиі кездеседі.

**Қорытынды.** Науқастарға уақытылы және барынша тиімді медициналық көмек көрсетуге дайын болу үшін коронарлық артерия тромбоздарының дамуындағы КВИ рөлін мұқият зерделеу қажет.

**Түйінді сөздер:** Жедел коронарлық синдром, стент ішіндегі тромбоз, стент рестенозы, коронавирустық инфекция, миокард инфарктісі.

#### **Bibliographic citation:**

Batenova G.B., Pivina L.M., Sabitov Ye.T., Dedov E.I., Ygiyeva D.G., Jamedinova U.S., Alibayeva G.A., Aukenova Zh.T., Messova A.M., Pivin M.R., Urazalina Zh.M., Adilgozhina S.M., Kaskabayeva A.Sh., Musdubayeva Zh.Ye. In-stent thrombosis and restenosis of the coronary arteries in patients with coronary heart disease after coronavirus infection // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 118-124. doi 10.34689/SH.2024.26.1.015

Батенова Г.Б., Пивина Л.М., Сабитов Е.Т., Дедов Е.И., Ыгиева Д.Г., Джамединова У.С., Алибаева Г.А., Әукенова Ж.Т., Месова А.М., Пивин М.Р., Уразалина Ж.М., Адильгожина С.М., Каскабаева А.Ш., Муздубаева Ж.Е. Тромбоз и рестеноз коронарных артерий внутри стента у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших коронавирусную инфекцию // *Наука и Здравоохранение*. 2024. 1(Т.26). С. 118-124. doi 10.34689/SH.2024.26.1.015

Батенова Г.Б., Пивина Л.М., Сабитов Е.Т., Дедов Е.И., Ыгиева Д.Г., Джамединова У.С., Алибаева Г.А., Әукенова Ж.Т., Месова А.М., Пивин М.Р., Уразалина Ж.М., Адильгожина С.М., Каскабаева А.Ш., Муздубаева Ж.Е. Коронавирустық инфекцияны өткерген, жүрек ишемиялық ауруы бар науқастардың коронарлық артерияларының ішіндегі стент тромбозы мен рестенозы // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. 1 (Т.26). Б. 118-124. doi 10.34689/SH.2024.26.1.015

#### **Introduction**

Coronavirus infection (CVI) has made a significant contribution to the course of cardiovascular diseases in the population of almost all countries of the world. The peculiarities of this course during the COVID-19 pandemic were delayed medical care for patients with acute coronary syndrome and myocardial infarction due to insufficient resources for external care, hospital beds, shortage of ambulance crews, and means for resuscitative measures [1,8,19]. In addition, patients with coronary events often refused to seek medical care due to fear of contracting coronavirus infection [17]. All these factors contributed to the fact that patients were admitted with severe

complications in the form of cardiogenic shock, cardiac arrhythmias, low ejection fraction, etc. This significantly complicated the timely provision of medical care, leading to a significant increase in the need for invasive interventions, lengthening the length of stay in a hospital bed and ultimately to an increase in mortality rates from cardiovascular pathology [15].

Risk factors for coronary artery stent thrombosis include the following: 1) factors related to the lifestyle and health status of the patient (presence of comorbid diseases such as diabetes mellitus, arterial hypertension, chronic kidney disease or chronic renal failure, malignant neoplasms), smoking, obesity, ethnic characteristics, senility and old



age, genetic predisposition, taking antiplatelet and anticoagulant drugs); 2) factors associated with the characteristics of damage to the coronary vessels (localization of the stent, small diameter of the vessel, the presence of an aneurysm or erosion of the vessel, damage to the coronary artery over a long distance, thrombosis of several coronary arteries simultaneously, damage to the vessel beyond the boundaries of the stent, TIMI 0-1, damage to the type C artery; calcification of the coronary artery, leading to increased density and sclerosis); 3) risk factors associated with the type of stent (small stents, bare metal stents or sirolimus-eluting stents, presence of an inflammatory reaction in the stent); 4) factors associated with invasive intervention, which include the use of several stents, the lack of prior use of clopidogrel, bivalirudin or heparinization before the procedure, the need to use overlapping stents, when with a large extent of vessel damage it is necessary to use the technique of overlapping stents, the use of the wrong stent size or diameter, incomplete or excessive dilatation of the vessel during the procedure, malposition of the stent due to calcification of the vessel, or damage to the stent itself during implantation [13].

The role of coronavirus infection in the development of thrombosis and restenosis of stents in patients who have undergone percutaneous coronary intervention in the past is to enhance the pro-inflammatory environment due to activation of the complement system through binding to ACE2 receptors, which leads to a systemic inflammatory response with increased synthesis of adenosine phosphate, thromboxane with subsequent activation of calcium - dependent aggregation of platelets and the coagulation hemostasis system (fibrinogen-thrombin-fibrin), which ultimately leads to thrombus formation [4,5,6,9,10,11].

The purpose of our study was to analyze the characteristics of in-stent thrombosis and restenosis of the coronary arteries in patients with coronary heart disease who suffered coronavirus infection.

#### **Materials and methods**

##### ***Characteristics of the study groups***

The study included 490 individuals who underwent repeated myocardial revascularization due to thrombosis of a previously implanted stent in a coronary artery or its restenosis. The main study group consisted of 181 patients who had coronavirus infection or COVID-associated pneumonia before or against the background of a cardiovascular event, which was documented. The control group included 309 patients. Criteria for inclusion in the control group of the study: patients of both sexes with revascularized coronary heart disease who do not have a history of coronavirus infection. The age of patients is 34-87 years; the median age in the main group is 63.7 years, in the control group - 64.1 years.

The exclusion criteria for the study were as follows:

- Patients in whom coronary artery stenting was performed for the first time;
- Patients with autoimmune systemic diseases, cancer, tuberculosis.

The sample was complete (all patients who underwent repeated vascularization for the period from 06/01/2020 to 05/05/2023 (the end date of the pandemic)). The study design was cross-sectional.

##### ***Characteristics of a specialized registry of patients with coronary artery disease who underwent repeated myocardial revascularization in the early or late stages after COVID-19.***

The analysis of the results was carried out using a specially created Register, which included all patients who underwent myocardial revascularization in the period from March 2020 to 2023 after undergoing CVI.

The main register tabs were:

- ✓ socio-demographic data (age and sex characteristics, profession, work status, disease outcome);
- ✓ main diagnosis and concomitant diseases;
- ✓ information on myocardial revascularization (number of repeated revascularizations, date of last and previous revascularizations, presence of restenosis),
- ✓ laboratory data indicating a history of CVI (PCR test, IgM, IgG values),
- ✓ clinical data, data from instrumental examination of patients (coronary angiography, ECG, EchoCG)
- ✓ laboratory diagnostic data (leukocytes, lymphocytes, platelets, hemoglobin, APTT, fibrinogen, INR, d-dimer, troponin, ALT, AST, creatine phosphokinase, creatine phosphokinase of the cardiac fraction, glucose, urea, creatinine, CRP, lipid spectrum, LDH, ferritin).

The results described in this publication included the socio-demographic characteristics of the studied patients and clinical indicators characterizing myocardial revascularization.

##### ***Statistical analysis methods***

During the study, descriptive statistics were carried out for each time period with the calculation of absolute and relative indicators. Pearson's goodness-of-fit test ( $\chi^2$ ) was used to assess the statistical significance of differences between study groups. A p value <0.05 was accepted as statistically significant. Statistical data analysis was carried out using SPSS version 20.0 (IBM Ireland Product Distribution Limited, Ireland).

##### **Results**

According to the data presented in Table 1, in both the main and control groups, about a quarter of the studied individuals were women; the indicator did not have a statistically significant difference in the study groups; more than half of the patients in both groups were pensioners; only about one fifth of the patients in the main group and about a quarter of the patients in the control group had permanent jobs.

Statistically significant differences were found between study groups regarding disease outcomes. Thus, in the main group, 4.4% of patients died versus 3.6% of the control group. In the main group, five percent of patients were transferred after coronary artery stenting to covid hospitals due to COVID-associated pneumonia ( $p < 0,001$ ).

Of the concomitant diseases, arterial hypertension was observed in the vast majority of cases in both groups; type 2 diabetes was present in more than 20 percent in both study groups.

The majority of patients had the second blood group, Rh positive, the first and third blood groups were observed in almost the same number of patients in both study groups, only about 7% of the studied individuals had the fourth blood group. The absolute majority of people included in the study had Rh positive blood.

Table 1.

Social and demographic characteristics of the studied people.

Rates		Groups				p
		Main		Control		
		N	%	N	%	
sex	females	48	26.5	73	23.6	0.473
	males	133	73.5	236	76.4	
Job status	does not work	33	18.2	35	11.3	0.194
	disabled person	11	6.1	28	9.1	
	works	36	19.9	73	23.6	
	pensioner	100	55.2	172	55.7	
	other	1	0.6	1	0.3	
Outcome	discharged	164	90.6	298	96.4	0.001
	died	8	4.4	11	3.6	
	transferred	9	5.0	0	0.0	
Hypertension	Yes	175	96.7	305	98.7	0.127
	No	6	3.3	4	1.3	
Diabetes	Yes	41	22.7	59	19.1	0.346
	No	140	77.3	250	80.9	
Blood group	1	54	29.8	91	29.4	0.967
	2	64	35.4	116	37.5	
	3	50	27.6	81	26.2	
	4	13	7.2	21	6.8	
Rh factor	positive	168	92.8	297	96.1	0.109
	negative	13	7.2	12	3.9	
Median age (years)		63.7		64.1		0.735

Table 2 presents the characteristics of the clinical data of patients in the study groups in relation to myocardial revascularization. It was found that in the main group of people who had suffered coronavirus infection, the

diagnosis of myocardial infarction predominated, while in the control group, unstable angina pectoris was statistically significantly more common ( $p=0,012$ ).

Table 2.

Characteristics of clinical data in study groups.

Rates		Groups				p
		Main		Main		
		N	%	N	%	
Clinical diagnosis	Unstable angina	95	52.5	198	64.1	0.012
	Myocardial infarction	86	47.5	111	35.9	
Timing of previous revascularization	Acute	0	0.0	1	0.3	0.001
	Subacute	21	11.6	23	7.4	
	Late	43	23.8	130	42.1	
	Very late	117	64.6	155	50.2	
PCR test	negative	169	94.4	308	100.0	0.001
	positive	10	5.6	0	0.0	
Stents number	1	142	78.5	253	81.9	0.521
	2	28	15.5	45	14.6	
	3	9	5.0	10	3.2	
	4	2	1.1	1	0.3	
Stent location						
Marginal artery		2	1.1	5	1.6	0.644
Diagonal branch		3	1.7	5	1.6	0.947
Right coronary artery		63	34.8	111	35.9	0.803
Posterior descending artery		2	1.1	2	0.6	0.587
Left coronary artery		13	7.2	27	8.7	0.544
Circumflex artery		39	21.5	47	15.2	0.031
Left anterior descending artery		108	59.7	174	56.3	0.468

Of interest is the fact that in the main group of people who underwent CVI, subacute thrombosis of the coronary arteries (within one month from previous revascularization)

was statistically significantly more common ( $p<0.001$ ). In the control group, late restenosis (within one month to one year from previous revascularization) and very late

restenosis (more than one year from previous revascularization) predominated. It should be noted that late restenosis occurred significantly more often in both study groups.

The diagnosis of coronavirus infection preceding repeated myocardial revascularization was confirmed by anamnesis data, corresponding entries in extracts from medical histories and outpatient records, PCR analysis and analysis of immunoglobulins M and G. A positive PCR test was recorded in only 5.6% of people in the main group, which indicated that they had an acute infection at the time of diagnosis of acute coronary syndrome.

In the vast majority of cases, one stent was implanted in both study groups; their number reached four stents and did not have statistically significant differences between the subjects of the main and control groups.

The predominant location of implanted stents was the anterior interventricular branch of the left coronary artery (59.7% and 56.3% in the study groups, respectively). Statistically significant differences in the study groups were found only in relation to the circumflex artery (21.5% in the main group and 15.2% in the control group,  $p=0,031$ ).

#### Discussion

It is known that during the COVID-19 pandemic, many hospitals were retrained as centers for the treatment of patients with CVI. This led to the need to cancel or postpone planned operations, including for patients with coronary artery disease. However, despite the coronavirus infection, it was necessary to perform emergency operations on patients with emergency conditions, such as acute myocardial infarction or unstable angina. Therefore, it was necessary to select correctly patients who had undergone stenting in the past and who needed coronary artery revascularization based on the clinical presentation, risk factors and possible consequences [2, 16].

In our study, the majority of patients subject to repeated revascularization were men aged 63-64 years, which is fully consistent with world statistics [20]. Certainly, CVI has contributed to poor outcomes in patients requiring re-invasive intervention for acute coronary syndrome, especially in cases of acute infection at the time of hospitalization, confirmed by PCR or the presence of IgM. These data are confirmed by the results of studies conducted in various countries, indicating that the course of myocardial infarction against the background of CVI differs in severity, when patients in a large number of cases require resuscitation measures, transfer to mechanical ventilation or ECMO [3,18].

The severity of the condition is also due to the presence of comorbid pathology, primarily diabetes mellitus, which was observed in every fifth patient in both study groups, as well as arterial hypertension in almost all patients. Treatment with ACE inhibitors could play a certain role in this case, which, as shown in some studies, helps trigger the mechanism of activation of thrombus formation in patients with coronavirus infection [11,12,14]. A more severe course of acute coronary syndrome against the background of CVI led to a more frequent development of myocardial infarction in the main study group compared to patients without CVI.

Taking into account the pathogenetic mechanisms of interaction of coronavirus infection with thrombus formation,

it becomes clear that sub-acute coronary artery stent thrombosis predominated in the main group of the study. In the control group, the need for repeated revascularization was associated largely with late and very late restenosis of the coronary arteries due to chronic inflammation and neoatherosclerosis as well as calcification of arteries.

#### Conclusion

The results of our study demonstrate that people with acute coronary syndrome after coronavirus infection are significantly more likely to develop myocardial infarction compared to people who have not had an infection; among them, adverse outcomes in the form of death or transfer to other medical institutions due to the severity of the condition are statistically significantly more common.

Of interest is the fact that among people in the main group, subacute thrombosis inside the stent was significantly more common, while in the control group of people without CVI, revascularization was caused mostly by late and very late stent damage. These data require continued research with a comprehensive and thorough assessment of various laboratory parameters and instrumental examination data characterizing both the severity of an acute coronary event and coronavirus infection. Despite the end of the COVID-19 pandemic declared by WHO, the incidence rates of this infection remain quite high in all countries of the world. Therefore, a thorough study of the role of CVI in the development of coronary artery thrombosis is necessary in order to be prepared to provide timely and most effective medical care.

**Authors' Contributions:** All authors were equally involved in the research and writing of this article.

**Conflict of Interest:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Funding:** This research was funded by the Science Committee of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (Grant no. AP19677465 "Improving the system of medical care for people with previous myocardial revascularization who have undergone coronavirus infection").

**Publication Information:** The results of this study have not been previously published in other journals and are not pending review by other publishers.

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study. Written informed consent has been obtained from the patient(s) to publish this paper.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Local Ethics Commission of the Semey Medical University on 16 March 2022, Protocol N 7.

#### References:

1. Alekyan B.G., Boytsov S.A., Ganyukov V.I., Manoshkina E.M. Impact of the COVID-19 Pandemic on Myocardial Revascularization in Patients with Acute Coronary Syndrome in the Russian Federation // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022. V. 18(4). P. 411-419.
2. American College of Surgeons. COVID-19: Guidance for Triage of Non-Emergent Surgical Procedures: Elective Surgery Acuity Scale (ESAS). 2020. 227p.
3. Angelillis M., De Carlo M., Christou A., Marconi M., Mocellin D.M., Caravelli P., De Caterina R., Petronio A.S. A case report of multisite arterial thrombosis in a patient with

coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Eur Heart J Case Rep.* 2020. V. 5(1). P. 339.

4. *Antuña P., Rivero F., Del Val D., Cuesta J., Alfonso F.* Late Coronary Stent Thrombosis in a Patient With Coronavirus Disease 2019 // *JAMA Cardiol.* 2020. V. 5(10). P. 1195-1198.

5. *Ayan M., Kovelamudi S., Al-Hawwas M.* Subacute stent thrombosis in a patient with COVID-19 pneumonia // *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2020. V. 34(1). P. 175-177.

6. *Beun R., Kusadasi N., Sikma M., Westerink J., Huisman A.* Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2 // *Int J Lab Hematol.* 2020. V. 42. P. 19-20.

7. *Choudhary R., Kaushik A., Sharma J.B.* COVID-19 pandemic and stent thrombosis in a post percutaneous coronary intervention patient—a case report highlighting the selection of P2Y12 inhibitor // *Cardiovasc Diagn Ther.* 2020.

8. *Choudry F.A., Hamshere S.M., Rathod K.S.* High thrombus burden in patients with COVID-19 presenting with ST-elevation myocardial infarction // *J Am Coll Cardiol.* 2020. V. 6. P. 1168-76.

9. COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study // *Anaesthesia.* 2021. V. 76. P. 748–758.

10. *Elkholy K.O., Khizar A., Khan A., Hakobyan N., Sahni S.* Subacute Stent Thrombosis in a Patient With COVID-19 Despite Adherence to Antiplatelets // *Cureus.* 2021. V. 13(2).

11. *Galeazzi G.L., Loffi M., Di Tano G.* Severe COVID-19 pneumonia and very late stent thrombosis: a trigger or innocent bystander? // *Korean Circ J.* 2020. V. 50. P. 632–3.

12. *Gallo G., Calvez V., Savoia C.* Hypertension and COVID-19: Current Evidence and Perspectives // *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022. V. 29(2). P. 115-123.

13. *Gori T., Polimeni A., Indolfi C., Räber L., Adriaenssens T., Münzel T.* Predictors of stent thrombosis

and their implications for clinical practice // *Nat Rev Cardiol.* 2019. V. 16(4). P. 243-256.

14. *Hannan E.L., Wu Y., Cozzens K., Friedrich M., Tamis-Holland J., Jacobs A.K. et al.* Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction Before and During COVID in New York // *Am J Cardiol.* 2021. V. 1.P. 25-34.

15. *Karic A., Haxhibeqiri-Karabdic I., Kabil E., Grabovica S., Straus S., Busevac E., Krajinovic A., Banjanovic B., Djedovic M., Granov N.* Left Ventricular Free Wall Rupture After Acute Myocardial Reinfarction Due to In-Stent Thrombosis in COVID-19 Patient // *Acta Inform Med.* 2022. V. 30(1). P. 76-80.

16. *Kiss P., Carcel C., Hockham C., Peters S.* The impact of the COVID-19 pandemic on the care and management of patients with acute cardiovascular disease: a systematic review // *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2021. V. 7(1). P. 18-27.

17. *Kunal S., Pathak V., Pathak K., Mishra M., Sharma S.M., Bhandari S.* Very late stent thrombosis associated with COVID-19 infection: a case report and review of the literature // *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021. V. 92(2).

18. *Rahman T., Alayo Q.A., Chaudhary S.G., Moghadam R.C., German M.L., Ettinger N.A.* STEMI associated with SARS-CoV-2 infection and the use of ECMO as a potential therapeutic approach in addition to the PCI // *Oxf Med Case Reports.* 2021. V. 2021(3). P. 148.

19. *Semenova Y., Pivina L., Khismetova Z., Auyezova A., Nurbakyt A., Kauysheva A., Ospanova D., Kuziyeva G., Kushkarova A., Ivankov A., Glushkova N.* Anticipating the Need for Healthcare Resources Following the Escalation of the COVID-19 Outbreak in the Republic of Kazakhstan // *J Prev Med Public Health.* 2020. V. 53(6). P. 387-396.

20. *Yammine L., Frazier L.* Comparison of demographic, psychosocial, and clinical characteristics among younger and older persons with acute coronary syndrome // *J Am Assoc Nurse Pract.* 2013. V. 25(2). P. 103-8.

**\*Corresponding author:**

**Pivina Lyudmila**, candidate of Medical Sciences, Professor of the Department of Emergency Medicine, NCJSC “Semey Medical University”, Semey, Kazakhstan.

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

**Email:** semskluda@rambler.ru

**Phone:** +7(705)5227300

Received: 30 November 2023 / Accepted: 21 January 2024 / Published online: 28 February 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.016

UDC 616.921.5

## EFFICACY OF THE ANTIVIRAL DRUG ENISAMY IODIDE IN SEVERE ADULT ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN THE COVID-19 ERA

**Gulzhan N. Abuova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1210-2018>

**Kazybek Zh. Khangeldy**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5656-0918>

**Gulbanu G. Shaimerdenova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-6455-2769>

**Bagila A. Zhorakhanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-9374-1681>

**Dana K. Sadykhova**<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> South Kazakhstan Medical Academy, Department of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Shymkent, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Relevance.** From 600 thousand to 1.2 million cases of ARVI and influenza are registered annually in Kazakhstan. On the average for the epidemiological season hospitalised with severe and medium - severe course of ARVI - up to 70-80 thousand people, 70% of whom are children under 14 years, including children under 1 year - up to 30-35%, pregnant women -53-55% of the number of pregnant women who fall ill with ARVI, respectively. Treatment of acute respiratory viral infectious disease (ARVI) includes a number of measures and approaches aimed at alleviating symptoms, reducing the duration of the disease and preventing complications. One such drug is enisamia iodide, produced by Pharmak (Ukraine) under the trade name Amizon, registered in the Republic of Kazakhstan as an antiviral agent.

**Materials and methods.** The study is a cohort, clinical, non-interventional, prospective. In the city infectious diseases hospital of Shymkent, clinical trials were conducted on the effectiveness of the antiviral drug enisamia iodide in severe forms of ARVI in adults, in comparison with a group of patients who did not receive etiotropic treatment from December 2022 to January 2023.

**Results and conclusions.** As a result of the treatment, progression of normalization of body temperature was observed by the 4th and 5th days (96% and 98%, respectively). In the comparison group, an improvement in the normalization of body temperature by the 3rd day was registered in 60% of patients.

When comparing the main and control groups by bed days, statistically significant differences were established ( $p=0.049^*$ ). Patients with standard therapy stayed in the hospital longer than those who received Amizon additionally. During treatment with Amizon, only 1 case out of 50 developed an adverse event in the form of a minor headache coinciding with the drug intake, which did not require discontinuation of the drug. On the 3rd and 4th days of therapy, statistically significant differences were revealed. Regression of intoxication symptoms (fever, chills, headache, body aches) and catarrhal manifestations occurred much earlier than in the control group. The need to prescribe antibacterial drugs during the use of Amizon was 10%, which indicates its antiviral and antibacterial effect.

**Keywords:** acute respiratory infections, antiviral treatment, influenza, enisamia iodide.

### Резюме

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА ЭНИСАМИЯ ИОДИД ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ ОРВИ У ВЗРОСЛЫХ В ЭПОХУ COVID-19

**Гульжан Н. Абуова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1210-2018>

**Казыбек Ж. Хангельды**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5656-0918>

**Гулбану Г. Шаймерденова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-6455-2769>

**Багила А. Жораханова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-9374-1681>

**Дана К. Садыхова**<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Южно-Казахстанская медицинская академия, кафедра инфекционных болезней и дерматовенерологии, г. Шымкент, Республика Казахстан.

**Актуальность.** В Республике Казахстан (РК) ежегодно регистрируется от 600 тысяч до 1,2 млн. случаев ОРВИ и гриппа. В среднем за эпидемиологический сезон госпитализируется с тяжелым и средне - тяжелым течением ОРВИ – до 70-80 тысяч человек, 70% из которых составляют дети до 14 лет, в том числе дети до 1 года – до 30-35%, беременные – 53-55% от числа заболевших ОРВИ беременных соответственно. Лечение острого респираторного вирусного инфекционного заболевания (ОРВИ) включает ряд мер и подходов, направленных на облегчение

симптомов, снижение длительности болезни и предотвращение осложнений. Одним из таких препаратов является энисамия йодид, производимый заводом Фармак (Украина) под торговым названием «Амизон», зарегистрированный в РК в качестве противовирусного средства.

**Материалы и методы.** Исследование является когортным, клиническим, неинтервенционным, проспективным. В городской инфекционной больнице г. Шымкента проведены клинические испытания эффективности противовирусного препарата энисамия йодид при тяжелых формах ОРВИ у взрослых, в сравнении с группой пациентов, не получавших этиотропное лечение с декабря 2022 года по январь 2023г.

**Результаты и выводы.** В результате проведенного лечения наблюдалась нормализация температуры тела к 4-му и 5-му дню у 96% и 98% больных соответственно. В группе сравнения нормализация температуры тела к 3-му дню зарегистрирована у 60% больных.

При сравнении основной и контрольной групп по койко-дням были установлены статистически значимые различия ( $p=0,049^*$ ). Пациенты со стандартной терапией находились в стационаре дольше, чем те, которые получали Амизон дополнительно. На фоне лечения Амизоном только в 1 случае из 50 развилось нежелательное явление в виде незначительной головной боли, совпадающей по времени с приемом препарата, не потребовавшее отмены препарата. На 3 и 4-й день терапии выявлены статистически значимые различия. Регресс симптомов интоксикации (лихорадка, озноб, головная боль, ломота в теле) и катаральных проявлений происходил значительно раньше, чем в группе контроля. Необходимость в назначении антибактериальных препаратов на фоне применения Амизона составила 10%, что свидетельствует о его антивирусном и антибактериальном эффекте.

**Ключевые слова:** острые дыхательные инфекции, противовирусная терапия, грипп, энисамия йодид

Түйіндеме

## COVID-19 ДӘУІРІНДЕГІ ЕРЕСЕКТЕРДЕГІ ЖРВИ-ДІҢ АУЫР ФОРМАСЫНДА ЭНИСАМИЯ ЙОДИД ПРЕПАРАТЫНЫҢ ВИРУСҚА ҚАРСЫ ТИІМДІЛІГІ

Гульжан Н. Абуова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1210-2018>

Казыбек Ж. Хангельды<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5656-0918>

Гулбану Г. Шаймерденова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-6455-2769>

Багила А. Жораханова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-9374-1681>

Дана К. Садыхова<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Жұқпалы аурулар және дерматовенерология кафедрасы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі.** Қазақстанда жыл сайын ЖРВИ мен тұмаудың 600 мыңнан 1,2 млн-ға дейінгі жағдайы тіркеледі. Орта есеппен эпидемиологиялық маусымда ЖРВИ-дің ауыр және орташа ауыр ағымымен - 70-80 мың адамға дейін ауруханаға жатқызылып, оның 70% – 14 жасқа дейінгі балалар болса, оның ішінде 1 жасқа дейінгі балалар – 30-35% –ға дейін, жүкті әйелдер ЖРВИ-мен ауыратындар санының тиісінше 53-55% құрайды. Жедел респираторлық вирустық инфекциялық ауруды (ЖРВИ) емдеу симптомдарды жеңілдетуге, аурудың ұзақтығын азайтуға және асқынулардың алдын алуға бағытталған бірқатар шаралар мен тәсілдерді қамтиды. Осындай препараттардың бірі-Қазақстанда вирусқа қарсы әсер ететін, "Амизон" сауда атауымен тіркелген, Фармак (Украина) зауыты шығаратын энисамия йодиді.

**Материалдар мен әдістер.** Зерттеу когорттық, клиникалық, интервенциялық емес, проспективалық болып табылады. Шымкент қалалық жұқпалы аурулар ауруханасында 2022 жылдың желтоқсанынан 2023 жылдың қаңтарына дейін этиотропты ем қабылдамаған науқастар тобымен салыстырғанда ересектердегі ЖРВИ ауыр түрлерінде энисамия йодидінің вирусқа қарсы препаратының тиімділігіне клиникалық сынақтар жүргізілді.

**Нәтижелер мен қорытындылар.** Емдеу нәтижесінде 4-ші және 5-ші күндері дене температурасының қалыпқа келуінің үдеуі байқалды (тиісінше 96% және 98%). Салыстыру тобында 3-ші тәулікте дене температурасының қалыпқа келуінің жақсаруы науқастардың 60% -ында тіркелді.

Негізгі және бақылау топтарын төсек күндері бойынша салыстырған кезде статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды ( $p=0,049^*$ ). Стандартты терапиясы бар емделушілер Амизонды қосымша қабылдағандарға қарағанда ауруханада ұзақ болды. Амизонмен емдеу кезінде 50 жағдайдың 1-інде ғана препаратты қабылдаумен сәйкес келетін, препаратты қабылдауды тоқтатуды қажет етпейтін аздаған бас ауруы түріндегі жағымсыз құбылыс дамыды. Терапияның 3 және 4-ші күндерінде статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды. Интоксикация симптомдарының регрессиясы (қызба, қалтырау, бас ауруы, дененің ауыруы) және катаральды көріністер бақылау тобына қарағанда әлдеқайда ертерек байқалды. Амизонды қолдану кезінде бактерияға қарсы препараттарды тағайындау қажеттілігі 10% құрады, бұл оның вирусқа қарсы және бактерияға қарсы әсерін көрсетеді.

**Түйінді сөздер:** ЖРВИ, вирусқа қарсы ем, тұмау, энисамия йодиді.

**Bibliographic citation:**

Abuova G.N., Khangeldy K.Zh., Shaimerdenova G.G., Zhorakhanova B.A., Sadykhova D.K. Efficacy of the antiviral drug enisamy iodide in severe adult acute respiratory infections in the COVID-19 era // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 125-131. doi 10.34689/SH.2024.26.1.016

Абуова Г.Н., Хангельды К.Ж., Шаймерденова Г.Г., Жораханова Б.А., Садыхова Д.К. Эффективность противовирусного препарата энисамия йодид при тяжелых формах ОРВИ у взрослых в эпоху COVID-19 // *Наука и Здравоохранение*. 2024. 1(Т.26). С. 125-131. doi 10.34689/SH.2024.26.1.016

Абуова Г.Н., Хангельды К.Ж., Шаймерденова Г.Г., Жораханова Б.А., Садыхова Д.К. COVID-19 дәуіріндегі ересектердегі ЖРВИ-дің ауыр формасында энисамия йодид препаратының вирусқа қарсы тиімділігі // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. 1 (Т.26). Б. 125-131. doi 10.34689/SH.2024.26.1.016

**Relevance.** From 600 thousand to 1.2 million cases of ARVI and influenza are registered annually in Kazakhstan [2]. On average for the epidemiological season hospitalised with severe and moderate course of ARVI - up to 70-80 thousand people, 70% of whom are children under 14 years old, including children under 1 year - up to 30-35%, pregnant women -53-55% of the number of pregnant women who became ill with ARVI, respectively. Thus, as of 1 February 2023, 1,027,000 patients with acute respiratory infections were registered in the RK, 3078 were diagnosed with influenza [2]. Among non-influenza respiratory viral infections, parainfluenza, RSV infection, rhinovirus, adenovirus, bocavirus, metapneumovirus infections are registered in the country. COVID-19 coronavirus infection has been identified in 2,780 cases since 1 January 2023 and 1,405,917 cases since the beginning of the pandemic [11,14,19]. There are also cases of mixtinflection, when during sentinel epidemiological surveillance in patients with an episode of acute respiratory viral infections, simultaneous registration of influenza virus and SARS-CoV2, MS virus and SARS-CoV2, or all three viruses was detected by laboratory, which fits the term "tridemic" that has recently appeared in the world scientific literature [11].

The clinic of influenza is known to be characterised by the following symptoms: high fever above 38°C lasting several days, intense headache which is one of the first symptoms, general weakness and fatigue, muscle and joint pain, sore throat and difficulty swallowing, dry cough, nasal congestion, runny nose, loss of appetite, some patients may experience dizziness. It should be noted that the symptoms of influenza may vary depending on the age, general health and immune system of the patient [15].

ARVI is characterised by nasal congestion, sneezing, profuse nasal mucus discharge, sore and irritated throat, difficulty in swallowing, dry cough or cough with little sputum, moderate pain in the forehead and temples, moderate body temperature, chills or general weakness, discomfort and pain in muscles and joints, redness of the eyes, lacrimation, itching or discomfort. Symptoms of acute respiratory infections may also vary depending on the specific virus, the patient's age, immunity and other factors [15].

In the case of mixtinflection, it can be quite difficult to assume the etiology of the disease, but the need to prescribe an antiviral drug with a wide range of indications as an etiotropic agent is of particular relevance.

Treatment of acute respiratory viral infectious disease (ARVI) includes a number of measures and approaches aimed at alleviating symptoms, reducing the duration of the disease and preventing complications. According to the clinical guidelines approved in the Republic of Kazakhstan,

etiotropic therapy with antiviral drugs from the group of neuraminidase inhibitors is used only for the treatment of pregnant women with severe forms of influenza [15]. The main aspects of treatment of acute respiratory infections are: maintaining hydration, symptomatic treatment: medications for headache, fever and muscle aches (e.g. paracetamol or ibuprofen), and vasoconstrictor drops to relieve nasal congestion [8,18,20].

A number of antiviral drugs with different mechanisms of action are registered in the Republic of Kazakhstan and recommended according to their instructions for use in acute respiratory viral infections [18,20]. The drugs used in acute respiratory viral infections (ARVI) include the following classes: Neuraminidase inhibitors - oseltamivir, zanamivir, which block the enzyme neuraminidase, which is necessary for the virus to spread in the body; polymerase inhibitors, which affect viral RNA polymerase and prevent viral RNA synthesis (remdesivir, molnupiravir); immunomodulators - interferons, which stimulate the body's immune system to fight viral infection [10,16].

WHO in 2013 made a BRAVE recommendation that treatment options for acute respiratory infections should be expanded with the development of effective antiviral drugs for the most significant pathogens [3].

One such drug is enisamia iodide, produced by Pharmak (Ukraine) under the trade name Amizon, which is registered in the Republic of Kazakhstan as an antiviral agent[5]. Amizon is a drug containing the active ingredient tilorone, which stimulates immune system functions by acting on various cells including natural killer cells (NK cells), macrophages and dendritic cells [6]. It also enhances the production of interferons, which play an important role in the body's defence against viral infections [5]. Amizon also has anti-inflammatory properties and helps to normalise the immune response, which helps in the fight against various viral and bacterial infections [1].

Indications for its administration are both treatment and prevention of influenza and acute respiratory viral infections, viral-bacterial pneumonias, tonsillitis [15,13-16].

The mechanism of its action is a direct inhibitory effect on the process of viral penetration through the cell membrane, increasing the concentration of endogenous interferon (interferon alpha and interferon gamma) in blood plasma 3-4 times. As a consequence, acute clinical manifestations of viral intoxication are reduced, the duration of the disease is shortened. The scheme of treatment with Amizon may vary depending on the specific disease and individual characteristics of the patient. The following regimen is usually recommended: adults are prescribed 1-2 tablets (250 - 500 mg) of Amizon 3 times a day for 5 days [5,13].

In an earlier period in the Republic of Kazakhstan, clinical trials on the efficacy of enisamium iodide in the complex treatment of moderately severe forms of acute respiratory viral infections were conducted on the basis of large infectious diseases hospitals in Almaty and Astana. The results of the trials demonstrated that enisamium iodide (Amizon) is an effective and safe antiviral drug and can be used as an etiotropic drug in the complex treatment of acute respiratory viral infections, its use allows to reduce, and in some cases completely abandon the use of symptomatic therapy in influenza and acute respiratory viral infections, reduce the cost of treatment and reduce the risk of side effects of therapy [3,15].

**The aim of our study** was to evaluate the efficacy of enisamium iodide in the complex treatment of severe acute respiratory viral infections.

**Materials and methods.** Clinical trials of the efficacy of antiviral drug enisamiya iodide in severe forms of acute respiratory viral infections in adults, compared with a group of patients who did not receive etiotropic treatment, were conducted for the first time in the City Infectious Diseases Hospital of Shymkent. Our study was cohort, clinical, non-interventional, prospective, took place during the epidemic season of influenza and ARVI 2022-2023 and lasted from December 2022 to January 2023.

**Inclusion criteria** for patients with severe acute respiratory viral infectious disease (ARVI) in the study were: severity of symptoms with significant clinical manifestations, such as high body temperature, severe sore throat or chest pain, difficulty breathing, significant general malaise and/or progressive respiratory failure; need for hospitalization, i.e. patients requiring inpatient treatment and observation due to severe ARVI; established according to diagnostic criteria; and inclusion of patients with severe acute respiratory viral infectious disease (ARVI) in the study. **Exclusion criteria** for patients with severe acute respiratory infections: pregnancy and lactation, use of other etiotropic drugs, presence of serious systemic complications, age below 18 years and non-compliance with the inclusion criteria.

The course of the study was agreed and approved by the management of the City Infectious Diseases Hospital of

Shymkent. Moreover, according to the obtained results of the study was made introduction to the clinic, formalised in the form of an act of introduction.

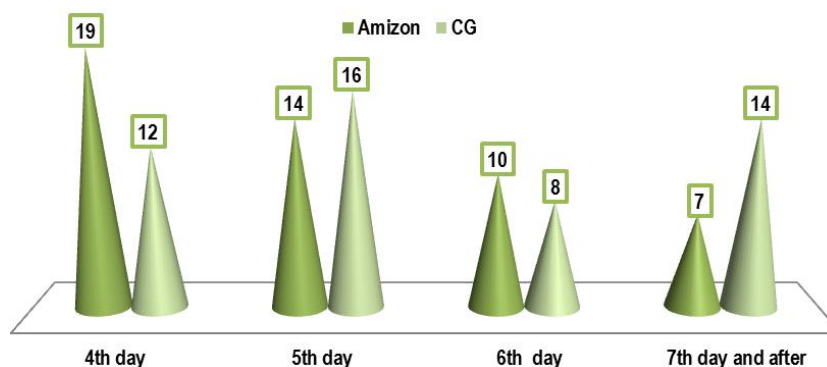
Enisamium iodide with the trade mark "Amizon" in a dose of 250 mg was administered in the main group ( $n=50$ ) by 2 tablets 3 times a day, a course of 5 days, simultaneously with pathogenetic and symptomatic therapy. Patients from the comparison group ( $n=50$ ) received only pathogenetic and symptomatic therapy in the form of antipyretic, anti-inflammatory and detoxifying, expectorant drugs.

**Ethics.** The study was approved at the meeting of the local ethics committee of JSC UKMA. Protocol No. 4 dated 03/10/2022). Informed consent was obtained from all patients.

**Statistical analysis.** Statistical processing was performed using IBM SPSS 26.0 programme. Quantitative data were described using median and interquartile range. The Mann-Whitney test was applied. Categorical data were described with absolute values and percentages. Comparison of percentages in the analysis of four-field contingency tables was performed using Pearson's chi-square test.

**Results.**

Out of 50 patients of the main group admitted with severe ARVI 62% (31 patients) were aged 30-39 years, 20% (10 patients) - 20-29 years, 12% (6 patients) - over 60 years and 6% (3 patients) - 15-19 years. Men treated with Amizon were 18(36%), 32(64%) women. 88% of patients were residents of Shymkent city, the rest were rural residents. Most patients had concomitant pathology: chronic pyelonephritis - in 26% of patients, chronic bronchitis - in 24%, arterial hypertension - in 18%, chronic tonsillitis and encephalopathy - in 10%, chronic gastritis - in 6%, diabetes mellitus, chronic sinusitis, bronchiectasis and chronic hepatitis - in 2% of patients. When analyzing the duration of hospitalization. It was found that 58% of patients were admitted to the hospital bed on the 3rd day of the disease, 24% - on the 1st or 2nd day of the disease, and in 16% of cases there was a late hospitalization, i.e. on the 4th day of the disease. hospitalization, i.e. on days 4-5 of the illness (Figure 1).



**Figure 1. Day of discharge from hospital of patients with severe acute respiratory infections.**

Table 1 shows that the patients' complaints showed signs of pronounced intoxication and catarrhal syndromes: increased body temperature and headache - in 100% of patients, dry cough - in 92% of patients, sore throat and nasal congestion - in 88% of patients, chills - in 65% of patients, body aches - in 57% of patients. On objective examination in the emergency room the condition of all patients condition of all patients was

assessed as severe, in 72% of cases there was revealed hyperaemia of the pharynx, and in 42,5% of cases - lymphatics. 42.5% of cases - lymphadenopathy.

Figure 2 shows that the treatment resulted in normalisation of body temperature by day 2 from the start of treatment in 38% of patients in the test group, by day 3 - in 80%, by day 4 - in 96% and by day 5 - in 98% of patients. In the comparison



group normalisation of body temperature by day 2 from the beginning of treatment was observed in 18% of patients, by day 3 - in 60%, by day 4 - in 90% and by day 5 - in 96% of patients.

The cessation of chills in patients from the test group was observed in 54% on the 2nd day of treatment, in 92%

on the 3rd day of treatment and in 100% on the 4th day of treatment, whereas in the comparison group chills stopped on the 2nd day of treatment in 64%, in 78% on the 3rd day of treatment and in 100% on the 5th day of treatment (Table 1).

Table 1.

**Comparative characterisation by complaints in patients.**

Complaints	Main group (n=50)				Control group(n=50)				p	ODDS; 95% CI
	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5		
Body temperature	9	30	45	48	19	40	48	49	>0,05	
Headache	6	18	33	41	3	14	23	38	0.035* (day 4)	(2.8 DI 1.02-5.11)
Sore throat	4	17	41	46	10	20	36	43	>0,05	
Nasal congestion	10	10	35	44	8	13	26	46	0.05*(day 4)	(2.16 DI 0.95-4.89)
Chills	32	39	49	49	39	27	46	50	0.006*(day 3)	(3.6 DI 1.52-8.97)
Dry cough	1	3	11	32	3	11	28	38	0.041*(day 3)	(2.5 DI 0.92-7.08)

\* - differences of indicators are statistically significant (p<0.05)

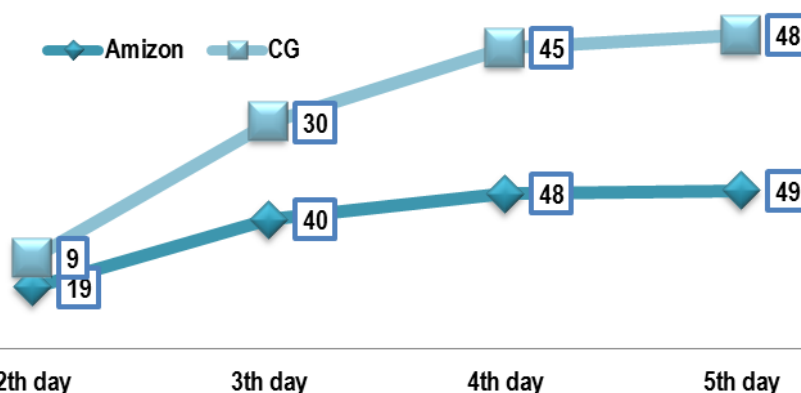


Figure 2. Dynamics of normalisation of body temperature on the background of the conducted treatment cures.

When comparing the main (Me=5[4-6]) and control groups (Me=5[5-7]) in terms of bed-days, statistically significant differences were found (p=0.049\*). Patients with standard therapy stayed in hospital longer than those who received Amizon additionally (minimum number of bed-days were 4 and 2 days, respectively). The Mann-Whitney test was used.

Statistically significant differences were found when comparing the main and control groups in terms of pharyngeal hyperaemia on day 3. The odds of regression of this complaint in patients of the main group increased 1.4 times (95% CI: (0.17- 1.01) compared to the control group. There was a medium correlation (V =0.478) between the compared features.

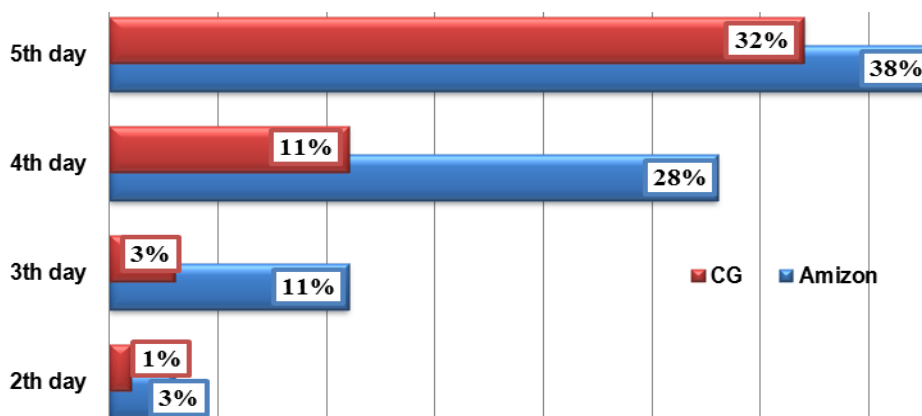


Figure 3: Dynamics of dry cough regression in patients with severe acute respiratory infections.

**Discussion.**

In our study, 62% (31 patients) of the main group receiving the drug were aged 30-39 years. Statistically significant differences were revealed on the 3rd and 4th day of therapy. In the work of Guo M. et al analysed the timing of normalisation of body temperature of patients (below

37°C) on the 2nd, 3rd, 4th and 5th day of the study. The study by Cocking D et al involved patients from 18 to 50 years old, among them 73% were older than 35 years [9]. Analysis of temperature normalisation by day did not show statistical significance. But it should be noted, in 38% of patients from the main group normalisation of body

temperature was observed by day 2, by day 3 - in 80%, by day 4 - in 96% and by day 5 - in 98% of patients. On day 3, the number of patients with normal temperature in the main group was 23 (34.33%) versus 7 (10.45%) in the comparison group, and on day 4, this figure was 56 (83.58%) and 44 (66.67%) patients, respectively [12].

Against the background of Amizon treatment, only 1 case out of 50 developed an adverse event in the form of a minor headache coinciding in time with the drug intake, which did not require cancellation of the drug. Significant positive dynamics was observed in the group of patients treated with Amizon and in such parameters as duration of dry cough, headache, sore throat and nasal congestion.

Antibacterial therapy was additionally prescribed in 5 cases: in 2 cases - for exacerbation of chronic sinusitis, in 2 cases - for exacerbation of chronic pyelonephritis, in 1 case - for exacerbation of chronic bronchitis. In the comparison group, antibacterial drugs were also needed in 5 cases: for chronic bronchitis, sinusitis and pyelonephritis. According to various authors [12,13,17] When assessing the proportion of patients who required antibiotic therapy due to complications, the following data were obtained: 2 (3.0%) patients in the main group required additional therapy compared with 8 (11.9%) patients in the control group.

The drug Amizon has a high efficacy compared to the group of patients who did not take it. Other sources also confirm this [12,13,17]. It has demonstrated the following main benefits: reduced duration of illness, which allows patients to recover faster and return to normal activity; reduced severity of symptoms such as fever, headache, runny nose, sore throat and other manifestations of acute respiratory infections; improved general condition, reduced fatigue and increased performance; safety and low risk of undesirable side effects.

The advantage of this study is that for the first time in Kazakhstan the efficacy and safety of the drug was evaluated in a group of patients with severe course of acute respiratory viral infections, including comorbid, with the presence of concomitant pathology. The disadvantage of the study is the lack of virological control of the elimination of the pathogen itself, which is due to the lack of a research laboratory.

#### Conclusions.

1. The drug Enisamium iodide (Amizon) demonstrated its clinical efficacy in the treatment of severe acute respiratory viral infections, including in comorbid patients: 66% of patients were discharged from hospital with recovery on the 4th-5th day from the beginning of treatment.

2. Regression of intoxication symptoms (fever, chills, headache, body aches) and catarrhal manifestations occurred significantly earlier than in the control group.

3. The need for antibacterial drugs against the background of Amizon use was 10%, which indicates its antiviral and antibacterial effect.

4. The drug showed good tolerability: no serious adverse events were observed, only 1 patient noted headache associated with the drug administration.

5. The drug is an effective agent for the treatment of acute respiratory viral infections and influenza, promoting rapid recovery, reduction of symptoms and improvement of general well-being of patients and can be recommended for

use in the treatment of severe forms of acute respiratory viral infections both in outpatient and inpatient settings, including in comorbid patients.

**Conflict of interest:** The authors declare that they have no conflicts of interest.

**Contribution of the authors:** Each of the authors made an equal contribution.

**Funding:** This study is not funded.

#### Literature:

1. Баранов А.М., Шкрабов А.В., Шустер А.М., Галкина И.В. Клинико-экономическая эффективность применения Амизона при лечении гриппа и ОРВИ у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013. 58(3):82-86.

2. Данные комитета по санитарно-эпидемиологическому контролю Республики Казахстан, 2024 <https://rk-ncph.kz/ru/sanepidem/ezhemesyachnaaya-situatsiya> (Дата обращения: 15.01.2024)

3. Кулжанова Ш.А., Нурахметова Г.А., Конжаева М.Е., Смагулова З.К. Клиническая эффективность препарата энисамия йодид в комплексном лечении ОРВИ // Медицина (Алматы). 2020. №5-6 (215-216). С. 32-37. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-211-215-216-5-6-32-37

4. Медведева И.В., Калинина Л.А., Сухомлинов А.В., и др. Применение Амизона у детей с хроническими респираторными заболеваниями // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014. 93(1):34-39.

5. Петров В.А., Злотникова Е.И. Экспериментальное исследование антивирусной активности Тилорона (Амизона) в отношении гриппа А/Н5N1 и других возбудителей ОРВИ // Вопросы вирусологии. 2008. 53(6):38-42.

6. Сазонова М.А., Дудкин В.А., Старостина Е.Г., и др. Иммуномодулирующий препарат Амизон у детей с рецидивирующими респираторными вирусными инфекциями // Клиническая педиатрия. 2012. 2:31-35.

7. Boltz D., Peng X., Muzzio M. et al. Activity of enisamium, an isonicotinic acid derivative, against influenza viruses in differentiated normal human bronchial epithelial cells // Antivir Chem Chemother. 2018. No 26. 2040206618811416. DOI: 10.1177/2040206618811416.

8. Casanova J.L., Abel L. The human model: a genetic dissection of immunity to infection in natural conditions // Nat. Rev. Immunol. 2004. Vol. 4 (1). P. 55–66. DOI: 10.1038/nri1264

9. Cocking D., Cinatl J., Boltz D.A. Antiviral effect of a derivative of isonicotinic acid enisamium iodide (FAV00A) against influenza virus // Acta Virol. 2018. 62(2):191-195. doi: 10.4149/av\_2018\_211

10. Frolov A.F., Frolov V.M., Bukhtiarova T.A., Danilenko V.F. Clinical aspects of the use of Amizon // Ukrainian Medical Journal. 2004. 1(39):69–74.

11. Shaimerdenova G., Abuova G.N., Serikbayeva S. Antiviral Therapy in Pregnant Women with COVID-19 Archives of Clinical Infectious Diseases. 2023. 18 (1)e132803 <https://doi.org/10.5812/archcid-132803> (Дата обращения: 12.01.2024)

12. Guo M., Ni J., Yu J. Antiviral Activity of Benzoic Acid Derivative NC-5 Against Influenza A Virus and Its

Neuraminidase Inhibition // *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 12;20(24):6261. doi: 10.3390/ijms20246261

13. Jones J.C., Marathe B.M., Lerner C. Novel Endonuclease Inhibitor Exhibits Broad-Spectrum Anti-Influenza Virus Activity In Vitro // *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Aug 22. 60(9):5504-14. doi: 10.1128/AAC.00888-16

14. Governments continue discussions on pandemic agreement negotiating text. World Health Organization (WHO) <https://www.who.int/com> (Дата обращения: 12.01.2024)

15. Klinicheskie protokoly Ministerstva zdavoookhraneniya Respubliki Kazakhstan – 2019: Gripp i ORVI (Kazakhstan). [Clinical protocols of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan - 2019: Influenza and ARVI]. [Kazakhstan] <https://diseases.medelement.com/disease/16085> (Дата обращения: 12.01.2024).

16. Kruker A.T., Krause M. Oseltamivir-induced delirium // *Ther Umsch.* 2010 Dec. Vol. 67 (12). P. 613-5. DOI: 10.1024/0040-5930/a000106

17. Moscona A. Global transmission of oseltamivir-resistant influenza // *N Engl J Med.* 2009 Mar 5;360(10):953-6. doi: 10.1056/NEJMp0900648

18. Ramos I., Fernandez-Sesma A. Modulating the innate immune response to influenza A virus: potential therapeutic use of antiinflammatory drugs // *Frontiers in immunology.* 2015. No 6. P. 361. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00361

19. Shaimerdenova G., Abuova G., Yelshibek G., Zhuparbek A., Bakytzhan G., Ashtayeva S. et al. The use of Remdesivir in pregnant women with COVID-19 // *J Clin med kaz.* 2023. 20(1):31-4. <https://doi.org/10.23950/jcmk/12911> (Дата обращения: 13.08.2023)

20. Spencer S., Nguyen H., Elal A.A. et al. Surveillance for Oseltamivir Resistant Influenza A (H1N1) pdm09 Virus Infections During 2016–2017 and 2017–2018, United States // *Open Forum Infectious Diseases.* 2018. Vol. 5 (Suppl. 1). P. S267-S268. DOI: 10.1093/ofid/ofy210.752

#### References:

1. Baranov A.M., Shkrabov A.V., Shuster A.M., Galkina I.V. Kliniko-ekonomicheskaya effektivnost' primeneniya Amizona pri lechenii grippa i ORVI u detei [Clinical and economic effectiveness of Amizon in the treatment of influenza and ARVI in children]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2013. 58(3):82-86 [in Russian]

2. Dannye komiteta po sanitarno-epidemiologicheskomu kontrolyu Respubliki Kazakhstan, 2024 [Data from the Committee for Sanitary and Epidemiological Control of the Republic of Kazakhstan] <https://rk-ncph.kz/ru/sanepidem/ezhemesyachnaya-situatsiya> [in Russian]

3. Kulzhanova Sh.A., Nurakhmetova G.A., Konkaveva M.E., Smagulova Z.K. Klinicheskaya effektivnost' preparata enisamiya iodid v kompleksnom lechenii ORVI [Clinical effectiveness of the drug enisamium iodide in the complex treatment of ARVI]. *Meditcina (Almaty) Medicine.* 2020. №5-6 (215-216). pp. 32-37. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-211-215-216-5-6-32-37 [in Russian]

4. Medvedeva I.V., Kalinina L.A., Sukhomlinov A.V., i dr. Primenenie Amizona u detei s khronicheskimi respiratornymi zabolevaniyami. *Pediatriya* [Application of Amizon in children with chronic respiratory diseases]. *Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky]. 2014. 93(1):34-39. [in Russian]

5. Petrov V.A., Zlotnikova E.I. Eksperimental'noe issledovanie antivirusnoi aktivnosti Tilorona (Amizona) v otnoshenii grippa A/H5N1 i drugikh vzbuditelei ORVI [Experimental study of the antiviral activity of Tiloron (Amizon) against influenza A/H5N1 and other pathogens of ARVI]. *Voprosy virusologii* [Questions of Virology]. 2008. 53(6):38-42. [in Russian]

6. Sazonova M.A., Dudkin V.A., Starostina E.G., i dr. Immunomoduliruyushchii preparat Amizon u detei s retsidiviruyushchimi respiratornymi virusnymi infektsiyami [Immunomodulatory drug Amizon in children with recurrent respiratory viral infections]. *Klinicheskaya pediatriya* [Clinical Pediatrics]. 2012. 2:31-35. [in Russian]

#### Information about the authors:

<sup>1</sup> **Gulzhan N. Abuova** – MD, professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Dermatovenerology, South Kazakhstan Medical Academy, ph.: 8 701 732- 8158, e-mail: dr.abuova@gmail.com, Shymkent, Kazakhstan;

<sup>1</sup> **Kazybek Zh. Khangeldy** – assistant of Department of Infectious Diseases and Dermatovenerology, South Kazakhstan Medical Academy, ph.: 87073274510, Shymkent, Kazakhstan;

<sup>1</sup> **Gulbanu G. Shaimerdenova** – M.D., assistant of Department of Infectious Diseases and Dermatovenerology, South Kazakhstan Medical Academy ph.: 7 7478470680, e-mail: gulbanu1008@mail.ru, Astana, Kazakhstan;

<sup>1</sup> **Bagila A. Zhorakhanova** – assistant of Department of Infectious Diseases and Dermatovenerology, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan;

<sup>1</sup> **Dana K. Sadykhova** – assistant of Department of Infectious Diseases and Dermatovenerology, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan

#### Corresponding author:

**Shaimerdenova Gulbanu**, M.D., assistant of Department of Infectious Diseases and Dermatovenerology, South Kazakhstan Medical Academy;

**Address:** Kazakhstan, Shymkent, Al-farabi 1

**E-mail:** gulbanu1008@mail.ru

**Phone:** +7 7478470680

Получена: 15 Октября 2023 / Принята: 26 Января 2024 / Опубликовано online: 28 Февраля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.017

УДК 616-06

## CURRENT CONCEPTS AND CHALLENGES OF COVID-19 VACCINE PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Saule Altynbekova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4890-9697>

Zhangentkhan Abylayuly<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5439-5480>

Svetlana Bolshakova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5831-7471>

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

### Abstract.

Global experience with SARS-CoV and published data on the clinical course of COVID-19 have shown that hyperglycaemia and diabetes mellitus are proven risk factors for the development of terminal complications and mortality in patients of different age groups, thus studying the safety and efficacy of vaccination for diabetic patients is an important issue to reduce mortality and prevent terminal complications of COVID-19 in hyperglycaemic patients. The purpose of this study was to provide an analysis of the latest scientific data regarding the current concepts and challenges of COVID-19 vaccine prophylaxis in patients with type 2 diabetes mellitus. Analysis of the scientific findings suggested that vaccination is an effective and safe measure to prevent the development of severe coronavirus infection in diabetic patients. Despite the specific features of reduced immune response to vaccination in people with hyperglycaemia, they should be prioritised for full vaccination with licensed preparations that have been clinically tested in diabetic patients. A range of vaccines recommended by the associations did not include clinical trials in diabetic patients. Apart from vaccination, regular glycaemic control is mandatory for diabetic patients to develop effective immunity against SARS-CoV-2. The incidence of side effects of vaccination in patients with diabetes mellitus is sporadic, and preliminary control of coagulation parameters and hyperglycaemia can prevent their development. The vaccine of choice for patients with multiple comorbidities including diabetes mellitus is AZD1222. The vaccines JNJ-78436735, AZD1222, and mRNA-1273 are safe for administration to diabetic patients and their efficacy is 70–95%. Thus, vaccination of patients with diabetes mellitus should only be performed with preparations that have demonstrated safety for use in hyperglycaemic patients, both for immunoprophylaxis and for the treatment of symptoms in the post-COVID-19 syndrome. The material of this study can be used to improve individual risks and vaccination strategies for diabetic patients.

**Keywords:** coronavirus, immunoprophylaxis, insulin resistance, hyperglycaemia, epidemiology.

### Резюме

## СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ И ПРОБЛЕМЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Сауле Алтынбекова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4890-9697>

Жангентхан Абылайулы<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5439-5480>,

Светлана Большакова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5831-7471>

<sup>1</sup> НАО "Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова", г. Алматы, Республика Казахстан.

Мировой опыт лечения SARS-CoV и опубликованные данные по клиническому течению COVID-19 показали, что гипергликемия и сахарный диабет являются доказанными факторами повышенного риска развития терминальных осложнений и летальности у пациентов разных возрастных групп, таким образом, изучение безопасности и эффективности вакцинации для пациентов с диабетом является важной проблемой для снижения смертности и предотвращения терминальных осложнений COVID-19 у пациентов с гипергликемией. Целью работы является предоставление анализа последних научных данных касательно современных концепций и проблем вакцинопрофилактики COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Анализ научных результатов показал, что вакцинация является эффективной и безопасной мерой предотвращения развития тяжелой коронавирусной инфекции у больных сахарным диабетом. Несмотря на особенности сниженной иммунной реакции на вакцинацию у людей с гипергликемией, им следует отдавать приоритет полной вакцинации лицензированными препаратами, которые прошли клинические испытания на пациентах с диабетом. Ряд вакцин, рекомендованных ассоциациями, не включали клинические испытания на пациентах с диабетом. Кроме вакцинации, для пациентов с диабетом обязателен регулярных гликемический контроль для выработки эффективного иммунитета против SARS-CoV-2. Частота побочных эффектов вакцинации у больных сахарным диабетом единичны, а предварительный контроль коагуляционных показателей и гипергликемии позволяет предотвратить их развитие. Вакциной выбора для пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями, включающее сахарный диабет, является вакцина AZD1222. Вакцины JNJ-78436735, AZD1222 и mRNA-1273 безопасны для введения пациентам с диабетом и их эффективность становится 70-95%. Таким образом вакцинация пациентов с сахарным диабетом должна проводиться только препаратами, которые показали безопасность для применения пациентам с гипергликемией как с целью

иммунопрофилактики, так и для лечения симптомов в пост-ковидном синдроме. Материал работы может быть использован для улучшения индивидуальных рисков и стратегий вакцинации для пациентов с диабетом.

**Ключевые слова:** коронавирус, иммунопрофилактика, инсулинорезистентность, гипергликемия, эпидемиология.

Түйіндеме

## 2 ТИПТІ ҚАНТ ДИАБЕТИМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА COVID-19 ВАКЦИНАСЫНЫҢ АЛДЫН АЛУДЫҢ ЗАМАНАУИ ТҰЖЫРЫМДАМАЛАРЫ МЕН МӘСЕЛЕЛЕРІ

Сәуле Алтынбекова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4890-9697>

Жангентан Абылайұлы<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5439-5480>,

Светлана Большакова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5831-7471>

<sup>1</sup> "Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ. С. Д. Асфендияров", Алматы, Қазақстан Республикасы.

SARS-CoV емдеудің әлемдік тәжірибесі және COVID-19 клиникалық ағымы туралы жарияланған деректер гипергликемия мен қант диабеті әртүрлі жас топтарындағы пациенттерде терминалды асқынулар мен өлім-жітімнің даму қаупінің жоғарылауының дәлелденген факторлары екенін көрсетті, осылайша қант диабетімен ауыратын науқастар үшін вакцинацияның қауіпсіздігі мен тиімділігін зерттеу өлім-жітімді азайту және COVID-19 терминалды асқынуларының алдын алу үшін маңызды мәселе болып табылады. Жұмыстың мақсаты 2 типті қант диабетімен ауыратын науқастарда COVID-19 вакцинасының алдын алудың заманауи тұжырымдамалары мен проблемаларына қатысты соңғы ғылыми деректерге талдау жасау болып табылады. Ғылыми нәтижелерді талдау вакцинация қант диабетімен ауыратын науқастарда ауыр коронавирустық инфекцияның дамуын болдырмаудың тиімді және қауіпсіз шарасы екенін көрсетті. Гипергликемиямен ауыратын адамдарда вакцинацияға иммундық реакцияның төмендеу ерекшеліктеріне қарамастан, оларға қант диабетімен ауыратын науқастарда клиникалық сынақтан өткен лицензияланған препараттармен толық вакцинацияға басымдық беру керек. Қауымдастықтар ұсынған бірқатар вакциналар қант диабетімен ауыратын науқастарға клиникалық сынақтарды қамтымады. Вакцинациядан басқа, қант диабетімен ауыратын науқастар үшін SARS-CoV-2-ге қарсы тиімді иммунитетті қалыптастыру үшін үнемі гликемиялық бақылау қажет. Қант диабетімен ауыратын науқастарда вакцинацияның жанама әсерлерінің жиілігі жалғыз, ал коагуляция мен гипергликемияны алдынала бақылау олардың дамуына жол бермейді. Қант диабетін қамтитын бірнеше қатар жүретін аурулары бар науқастар үшін таңдау вакцинасы azd1222 вакцинасы болып табылады. Jп-78436735, AZD1222 және mRNA-1273 вакциналары қант диабетімен ауыратын науқастарға қауіпсіз және олардың тиімділігі 70-95% құрайды. Осылайша, қант диабетімен ауыратын науқастарды вакцинациялау иммунопрофилактика мақсатында да, ковидтен кейінгі синдромдағы симптомдарды емдеу үшін де гипергликемиямен ауыратын науқастарға қолдану қауіпсіздігін көрсеткен препараттармен ғана жүргізілуі керек. Жұмыс материалы қант диабетімен ауыратын науқастар үшін жеке тәуекелдер мен вакцинация стратегияларын жақсарту үшін пайдаланылуы мүмкін.

**Түйінді сөздер:** коронавирус, иммунопрофилактика, инсулинге төзімділік, гипергликемия, эпидемиология.

### **Bibliographic citation:**

Altynbekova S., Abylayuly Zh., Bolshakova S. Current concepts and challenges of COVID-19 vaccine prophylaxis in patients with type 2 diabetes mellitus // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 132-139. doi 10.34689/SH.2024.26.1.017

Алтынбекова С., Абылайұлы Ж., Большакова С. Современные концепции и проблемы вакцинопрофилактики COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Наука и Здоровье*. 2024. 1(Т.26). С. 132-139. doi 10.34689/SH.2024.26.1.017

Алтынбекова С., Абылайұлы Ж., Большакова С. 2 типті қант диабетімен ауыратын науқастарда COVID-19 вакцинасының алдын алудың заманауи тұжырымдамалары мен мәселелері // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. 1 (Т.26). Б.132-139. doi 10.34689/SH. 2024.26.1.017

### **Introduction**

Type 2 diabetes mellitus (DM) is an endocrinological disease with systemic body disorders that has been regarded by the international medical community over the last twenty years as a global threat to the health of the working population, with the severity of symptoms progressively increasing [8]. Most diagnosed cases of DM worldwide are type 2 DM, which in most cases can be prevented with preventive measures and, when detected, controlled with hypoglycaemic therapy (Khan, 2020). In 2010, the number of diagnosed cases of DM hovered around 285 million people worldwide, whereas in 2022 the number of confirmed cases is estimated at 425 million patients [21, 3], making the study of the clinical management of this

patient group relevant in many countries, as diabetic complications lead to further disability and, in extreme cases, life-threatening disorders. Moreover, endocrinologists and epidemiologists estimate that about 700 million people will have diabetes by 2045 [14, 41]. Significant complications of type 2 DM in the form of cardiovascular diseases, as well as microvascular pathologies (diabetic kidney disease, retinopathy, and systemic neuropathy) lead to increased mortality of patients with a long course of DM and reduced quality of life (development of blindness, renal failure, and neuralgia) against the background of acute coronavirus process or post-COVID-19 syndrome [8], the problem of treatment and immunoprophylaxis of which stays an extremely

important problem of global scale after the COVID-19 pandemic.

The problem of management of patients with type 2 DM and COVID-19 is related to the increased susceptibility of DM patients to some infectious diseases, which is pathogenetically associated with impaired immune system homeostasis [21]. Some retrospective studies in the last three years have shown that in the studied patients with COVID-19, over 30% had comorbidities, among which a quarter were DM [31]. Thus, DM patients are at risk for a complicated course of COVID-19 with unfavourable prognosis, and this problem requires research on the development of effective individualized immunoprophylaxis regimens. For this purpose, global experience in the management of patients with type 2 DM and COVID-19 should be analysed.

As the healthcare system in Kazakhstan increasingly focuses on population health indicators and the provision of quality healthcare based on the values of evidence-based medicine, social indicators of health quality in the post-pandemic period come to the forefront as the main objectives of work in the healthcare sector of the Republic [62]. Given the role of vaccination in the fight against the global coronavirus pandemic, there is a need to improve the organisation of the vaccination process in patients with type 2 DM. Primary prophylaxis of coronavirus infection stays the basis for achieving reduction in the terminal risks associated with COVID-19 in patients with type 2 DM. Most primary studies of COVID-19 vaccine efficacy have not included patients with DM who are at increased risk of developing terminal complications [55]. The level of efficacy of vaccines for patients with DM has been demonstrated in post-marketing study phases [26, 6]. The importance of investigating the safety and feasibility of COVID-19 vaccination in patients with type 2 DM is also conditioned by the low vaccination coverage of this group of patients in Kazakhstan [47, 62] and other countries of the world [54] and their increased propensity to develop severe coronavirus infection. A major step in the scheme of primary prevention of viral infections is timely and effective vaccination of the population [28].

Therefore, the purpose of this paper was to conduct a literature review of recent clinical data regarding COVID-19 vaccine prophylaxis in patients with type 2 DM, its safety and efficacy in this group of patients.

#### **Materials and methods**

A systematic overview and review of medical scientific publications in the fields of immunology, virology, genetics, internal medicine, laboratory diagnostics, epidemiology, emergency medicine, and endocrinology was conducted to analyse the current scientific data on the epidemiological data on the spread of COVID-19 and type 2 DM, the efficacy and safety of vaccination of patients with type 2 DM against COVID-19, as well as possible complications and adverse reactions of vaccination in the acute and distant period of the disease. A range of publications that were published by relevant and reliable periodicals with high impact factor (total number of 65 publications) were selected to gather data for further analysis. The scope of the processed articles and clinical recommendations was based on the principle of using advanced and evidence-based data that reflect the results of long-term and large-scale clinical observations of patients with type 2 DM and COVID-19 with different severity of the course of the viral disease and diabetic complications; comparative

results of the course of COVID-19 and post-COVID-19 syndrome in patients with diabetes in the Republic of Kazakhstan and other countries of the world; results of COVID-19 vaccination for patients of different age groups and prior history of type 2 DM; works devoted to studying the efficacy and safety of vaccines for patients with DM; long-term follow-up of COVID-19-treated patients with diabetes who received vaccination with one of the recommended types of modern vaccines.

To analyse the scientific data, the study included medical papers published between 2019 and 2023 in relevant and evidence-based global scientific publications, mainly in endocrinology, infectious disease, and virology. Reliable search engines and resources were used to search for relevant articles: Elsevier, Ebsco, Google Scholar, ResearchGate, PubMed, Medscape, and World Health Organization. In most cases, material from open access databases of scientific medical data was used. Researcher identification was conducted during data retrieval on academic search platforms. The specified work with scientific databases allows excluding duplication of results of the same scientists or scientific schools, related studies, outdated data, and to quickly verify the citation and impact factor of the article and the journal itself. Apart from filtering papers by publication date, a range of keywords were used during the search (vaccine prophylaxis, complications, type 2 DM, COVID-19, post-COVID-19 syndrome, etc.). This approach helped to exclude papers that dealt with other types of DM (type 1, gestational, pre-diabetic states); vaccination against other viral agents; irrelevant sources; and exclude conference proceedings and thesis reports. Apart from scientific articles (literature reviews, original research), the study includes analyses of the latest recommendations of WHO and world associations in the field of infectious diseases, virology, and endocrinology both in the Republic of Kazakhstan and in other countries of the world. Only the latest clinical guidelines that are published on the official websites of the relevant medical organisations were included.

#### **Results and discussion**

DM is a chronic systemic disease characterised by high blood glucose levels with subsequent impaired fat and protein metabolism [49]. Blood plasma glucose in DM patients is always elevated due to metabolic disturbances in tissue cells. This is caused by reduced insulin production by the pancreas or the inability of cells to effectively utilise the already available insulin. Thus, based on possible pathogenetic pathways, three main types of DM are distinguished. Type 1 is characterised by a malfunction of the endocrine cells in the pancreas, as a result of which the correct daily amount of insulin is not produced [34]. Type 2 is characterised by resistance of cell receptors to insulin, which is produced in sufficient quantities but over time its production falls. The third type of DM is gestational DM [42], which develops during pregnancy and increases the mother's risk of developing type 2 DM.

Epidemiologists estimate that over 460 million people suffer from type 2 DM in countries around the world, representing about the total of 6% of the world population [31]. The diagnosis of type 2 DM in the population correlates with the level of socioeconomic development: developed countries have considerably high prevalence rates of the disease with different course types, and this trend continues to increase [13]. According to official data [2], there are more than 420 thousand diagnosed cases of type 2 DM in Kazakhstan. However, other

data claim over 1.3 million cases of DM in Kazakhstan [47]. In studies based on multistage cluster random sampling in Kazakhstan [44], the prevalence of type 2 DM was 8%, and over 55% of cases were newly diagnosed. That is, apart from the high prevalence of DM, it is important to consider pre-diabetes or undiagnosed DM in early stages.

**Epidemiological data on the spread of COVID-19 in Kazakhstan.** In December 2019, a pneumonia outbreak was reported in Wuhan, China on 31 December, which was caused by a new strain of virus first named 2019-nCoV by WHO and later renamed SARS-CoV-2 by the International Committee on Taxonomy of Viruses [23]. Nearly 14 days later, in January 2020, China reported the first fatality from SARS-CoV-2, which has infected thousands of others in countries around the world [43]. To date, SARS-CoV-2 has affected patients in more than 180 countries with more than 696,872,774 confirmed cases [43,16]. Because several countries, including both the United States and countries in Asia and Europe, have experienced severe cases of mass spread of the disease, the COVID-19 outbreak in 2019–2020 is officially recognised [26] as a pandemic.

An epidemiological study on paediatric patients in Kazakhstan showed the predominant course of COVID-19 to be pneumonic lesions and catarrhal manifestations, with less than 10% of cases requiring treatment in the intensive care unit for acute respiratory distress syndrome [6]. The Republic of Kazakhstan was the first among Central Asian countries to start large-scale screening for COVID-19 in early 2020 [61]. The first cases of coronavirus infection in Kazakhstan were detected on 13 March in the cities of Almaty and Nur-Sultan [65]. Since the confirmed cases of the viral disease were diagnosed in early March, accordingly, a state of emergency has been declared in the country for the COVID-19 pandemic from 16 March 2020. In April 2020, over 620 cases of COVID-19 were reported in Kazakhstan, six of which were fatal [25]. Currently, according to WHO data, there are 90,000 confirmed cases of COVID-19 worldwide in March 2020 with a mortality rate of almost 4% (WHO Report 45). A study of the course of COVID-19 in Kazakhstan showed a low proportion of patients with severe and moderate severity compared to other patient cohorts, despite the early implementation of WHO recommendations in the republic [61]: the proportion of patients with severe critical COVID-19 was less than 5%, which is five times lower than in other countries. The overall mortality rate in Kazakhstan (which was 2%) is consistent with general estimates for COVID-19 patients [65] with a wide range of infectious disease manifestations.

**COVID-19 and type 2 diabetes mellitus**

DM patients are at risk of developing severe COVID-19 course with fatal complications to a greater extent than patients with other comorbidities [19]. A glycated haemoglobin (HbA1c) level of more than 9% has been shown to be associated with a 55% increase in the risk of severe pneumonia [11]. In addition, increased production of glycation end-molecules may also physiologically suppress interferon production by blood T-lymphocytes. In turn, small numbers of circulating T-lymphocytes in patients with DM may inhibit antiviral responses involving interferon.

The pathogenetic link between the development of COVID-19 and its increased susceptibility by patients with DM is the fact that SARS-CoV-2 predisposes affected patients to hyperglycaemia, which leads to hyperglycosylation of angiotensin-converting enzyme-2, a natural viral receptor on

the surface of the host cell glycocalyx [1]. Acute hyperglycaemia in patients with DM initiates the development of inflammatory processes, endotheliocyte dysfunction of the inner lining of blood vessels and thrombosis through the development of oxidative stress [36, 64]. Background development of oxidative stress, inflammation and hyperglycaemia enhances tissue tropism and viral entry into the cell nucleus, resulting in increased virulence and pathogenicity of the agent, as well as cell susceptibility to severe infectious complications.

Compared with patients without an aggravated history of hyperglycaemia, type 2 DM patients were more likely to be diagnosed with background cardiovascular disease and less likely to be hyperthermic; no significant sex, age, or mortality differences were found [18]. Disturbed glycaemic homeostasis in a patient worsens the clinical prognosis with diagnosed COVID-19, increasing the risk of mechanical ventilation, development of hypovolaemic shock and acute organ failure requiring ICU treatment [53]. Investigation of the ability to produce an appropriate antibody response under hyperglycaemic conditions in patients with DM is important for correcting mechanisms associated with severe clinical outcomes and complications of coronavirus disease, as well as for developing individualised vaccination regimens.

Studies conducted on patients with type 2 DM and COVID-19 have shown [32] that the observed increase in the severity of course and risk of mortality from COVID-19 pneumonia in patients with type 2 DM is not the result of impaired humoral response against SARS-CoV-2. Positivity for the IgG domain binding spike receptor showed a correlation with the protective effect, which allows optimistically predicting the efficacy of new generations of vaccines against SARS-CoV-2 in patients with hyperglycaemia. Vaccination is feasible if a range of recommendations and management regimens are followed in patients with DM and COVID-19 (see Table 1) to consistently control hyperglycaemia and prevent complications.

**Table 1. Recommendations for the management of patients with type 2 diabetes mellitus diagnosed on COVID-19.**

Recommendation class	Scope of clinical activities
Non-specific measures taken in hospital settings	- symptomatic treatment - antibiotic therapy - antiviral therapy - medication correction of hyperglycaemia - long-term post-COVID-19 observation - hydroxychloroquine utilisation
Non-specific measures carried out in the home observation setting	- telemedicine - hyperglycaemia control - remote symptom monitoring
Specific preventive measures	- glycaemic control and self-monitoring of blood glucose levels - balanced diet and adequate protein intake - physical activity - vaccination against influenza and pneumonia pathogens
Specific treatment measures	- insulin use in hospital settings - continuous monitoring of glucose levels - avoidance of antihyperglycaemic agents that cause hypoglycaemia reducing the dose of oral antidiabetic medications - symptomatic treatment and targeted therapy

\*Source: compiled by the author of this study based on the recommendations from Abdi et al., 2020.

**Vaccination of patients diagnosed with type 2 DM**

Several new vaccines against COVID-19 are available on the pharmacological market, most of which are already available in hospitals in different countries. In 2021, over two hundred preliminary vaccine formulations have been developed, only 60 of which have entered clinical trials. As a result, seven of them received WHO validation for implementation in the COVID-19 immunisation plan [63]. These vaccines have received full, either emergency, or prior authorisation. For instance, the Pfizer-BioNTech vaccine [45] has received full WHO approval for use in several countries, and emergency approval for use in the United States of America (USA), European Union (EU) countries, the United Kingdom, and provisional approval for use in Australia. Moderna vaccine [15] is approved by WHO for introduction in Switzerland and for emergency use in the USA and EU. Oxford-AstraZeneca's [30] vaccine is fully approved in Brazil, has received emergency authorisation in the UK and conditional approval in the EU.

The immune response that occurs in the body after vaccination against COVID-19 is active immunity or acquired immunity with obligatory activation of the body's immune system. COVID-19 vaccine formulations are formed based on the pathogenetically-driven target of drug action [33]: using classical approaches (introduction of live attenuated viruses), or innovative designs (introduction of recombinant proteins and mRNAs). The development and implementation of mass

vaccination against SARS-CoV-2 is proven effective in controlling the viral epidemic [52]. On the other hand, the long-term efficacy of population vaccination is threatened by the development of novel nuclear viral mutations that arise with high breakage rates of viral RNA-dependent RNA polymerase [56] and the functioning of a variable receptor-mediated element in the spike protein. Following exposure of cells from a patient with type 2 DM to COVID-19 antigen, metabolic inflammation can impair activation of macrophage functionality, increase levels of pro-inflammatory cytokines, and alter the homeostasis of both innate and adaptive immunity [37]. Apart from pro-inflammatory factors, in patients with DM, the B- and T-lymphocyte cellular response is altered by a decrease in the expression of the stimulatory molecules CD69 and CD28 [46], or the interleukin receptor on T cells, resulting in decreased production of interferon and granzyme B. There is published evidence that T cells are abnormally differentiated in patients with DM, resulting in reduced circulating populations of helper cells, impairing their lysis migration [35,1]. Thus, the above pathophysiological mechanisms of the course of coronavirus disease in patients with DM impede the effectiveness of the protective work of the immune system and cause an increased risk of adverse complications after vaccination. This group of patients is therefore prioritised for prophylactic vaccination against COVID-19. The main vaccines that are recommended for vaccination of the population are presented in Table 2.

Table 2.

**The main types of COVID-19 vaccines that have undergone clinical trials.**

Official name	Manufacturer	Type of vaccine	Efficacy	Safety for patients with type 2 diabetes mellitus
BNT162b2	Pfizer-BioNTech	A nucleotide-mRNA-based preparation anchored to the membrane glycoprotein SARS-CoV-2 adhesion glycoprotein	95%	Not investigated
mRNA-1273	Moderna	Lipid nanoparticle-encapsulated mRNA vaccine expressing SARS-CoV-2 spike glycoprotein	94%	Proven safety for patients with hyperglycaemia
AZD1222	Oxford-AstraZeneca	Recombinant adenoviral vector containing the glycoprotein antigen of the SARS-CoV-2 spike antigen	70%	Proven safety for patients with hyperglycaemia
NVX-CoV2373	Novavax	Adjuvant and recombinant SARS-CoV-2 vaccine nanoparticle based on SARS-CoV-2 spike glycoprotein	90%	Not investigated
CoronaVac	Sinovac Biotech	Inactivated vaccine	90%	Not investigated
JNJ-78436735	Janssen Biotech	Recombinant adenovirus serotype 26 vector encoding a stabilised spike-in protein SARS-CoV-2	65%	Proven safety for patients with hyperglycaemia
Covaxin	Bharat Biotech	SARS-CoV-2 whole-virion inactivated vaccine with toll-like receptor agonist molecule 7/8	Not established	Not investigated

\*Source: compiled by the author of this study.

Data on immune response in DM patients with COVID-19 are often limited [50], which also comes from the data in summarising Table 2. In most cases, the safety of COVID-19 vaccines has not yet been investigated in patients with type 2 DM (Covaxin, CoronaVac, Novavax, Pfizer-BioNTech), while manufacturers Janssen Biotech, Oxford-AstraZeneca, and Moderna have conducted population studies to validate vaccination with their products in patients with DM. A study conducted in India found impaired immunological response in COVID-19 patients with type 2 DM [48]. Total IgG and IgM type antibody levels were undetectable in three out of ten patients with DM 16 days after confirmation of COVID-19 diagnosis. The WHO Strategic Advisory Group of Experts (WHO, 2021) on Vaccination recommends AZD1222 administration in people with comorbidities that increase the risk of severe COVID-19 with complications.

**Possible complications and side effects of vaccination**

Given the limited data on patients with DM in currently published clinical trials of SARS-CoV-2 vaccines, the use of

vaccines in this subgroup of patients requires additional scientific evidence. The mechanism of the reduced response to the vaccine in DM patients is still unclear, possibly related to a lower immune response. Research has suggested that there is an inextricable relationship between immunity and metabolism. Impaired lymphocyte proliferation, impaired function of the monocyte-macrophage system, neutrophil degranulation, and a corresponding decrease in antigen presentation accompanied by hyperglycaemia and insulin resistance may provide a theoretical rationale for the reduced antibody levels in DM [30]. Although patients with DM show a stable humoral immune system response against SARS-CoV-2, some scientific studies have proven [50] the presence of impaired and cellular immune response involving T lymphocytes in the pathogenetic process COVID-19.

Studies on the effect of glycaemic homeostasis on the immunogenicity of mRNA and vector vaccines against COVID-19 in patients with type 2 DM have indicated that hyperglycaemia impairs the development of adaptive immunity



and the amount of virus-neutralising antibody production, resulting in inadequate immune protection against coronavirus [39]. The study also showed that levels of neutralising antibodies and CD4 T-cell responses were statistically lower in patients with type 2 DM compared to controls. The SARS-CoV-2 agent has glycoprotein adhesions on its surface that adhere to angiotensin-converting enzyme 2 receptors on target cells [52]. After binding to angiotensin-converting enzyme, SARS-CoV-2 is affected by proteases, leading to internalisation of the virion complex. Increased expression of angiotensin-converting enzyme and furin in patients with type 2 DM increases viral persistence and replication. However, whether stable hyperglycaemia in a patient impairs their immune response to vaccine components is still a matter of debate.

Since, proceeding from the above-mentioned data, only some vaccines recommended by WHO have been proven safe for patients with type 2 DM, it is important to dwell on possible complications of vaccination for this group of patients (Table 2). Administration of mRNA-1273 vaccine has not shown complications requiring hospitalisation [29]. This randomised crossover study found a range of typical side effects, namely local pain and swelling at the injection site, physical weakness with decreased appetite, headache, myalgia, mild fever, transient nausea, increased sweating, dizziness, pruritus, and rash.

The AZD1222 vaccine (Moderna) is a viral vector vaccine that is a nucleoside-modified preparation with the ability to encode the S protein of SARS-CoV-2. Its production uses genetically engineered viral vectors to introduce genetic material into the cytoplasm. The preparation acts by activating T-cells and humoral reactions. The most reported neurological adverse event of the AZD1222 vaccine is headache – in some studies it was diagnosed in 60% of cases [20]. According to published data, cerebral venous thrombosis has been observed in several cases following AZD1222 vaccination [5]. Results of other studies have shown no differences in the efficacy of AZD1222 vaccine in male and female patients [38]. Higher reactogenicity in women was not associated with vaccine efficacy with comorbidities. Some studies suggest that most of those vaccinated with JNJ-78436735 experienced at least a single side effect in the first 12 weeks after the procedure [9]. Side effects were mostly mild to moderate in severity and resolved within three days with no evidence of anaphylaxis or need for hospitalisation. COVID-19 vaccination was not associated with worsening glucose control in patients with type 2 DM.

Factors such as female gender of the patient, younger age were associated with an increased propensity to develop side effects. Most side effects are systemic, develop within the first 24 hours after vaccination, and resolve in less than three days without hospital treatment.

Vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia [12] is similar in clinical manifestations to autoimmune heparin-induced thrombocytopenia without the influence of heparin or additional thrombophilia risk factors. Vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia often presents with thrombosis at atypical sites [17], which include cerebral venous sinus or splanchnic vein thrombosis, and pulmonary embolism after the anti-SARS-CoV-2 vaccination procedure. With increased use of vaccination programmes in many countries around the world, new cases of adverse events following administration of the COVID-19 vaccine are emerging. Thus, detailed record of

medical history, general clinical investigations to rule out blood abnormalities, and control of hyperglycaemia are mandatory measures for safe vaccination of patients with DM.

#### **Efficacy of vaccines in post-COVID-19 syndrome**

Patients with DM who have undergone COVID-19 often report persistent symptoms more than 12 weeks after the acute stage of the disease has resolved, which has been termed post-COVID-19 syndrome (PCS) or long-COVID [60]. It has been reported that more than 40% of patients infected with SARS-CoV-2 retain clinical manifestations of SARS in PCS for 3 months to a year. The main symptoms of PCS include difficulty concentrating, cognitive changes, varying degrees of amnesia, depressive disorders, and anxiety [57]. Most of these symptoms that occurred after COVID-19 improved over time, especially after vaccination. However, neurological symptoms persist for more than 12 months and persist even in patients with mild COVID-19.

Recent data suggest that vaccination with anti-SARS-CoV-2 preparations may be associated with symptom relief in post-COVID-19 syndrome [7]. COVID-19 vaccination has been proven to be highly effective in controlling severe disease, especially in patients with type 2 DM [38]. A range of factors such as age more than 60 years, female gender of the patient, presence of obesity, more comorbidities (DM, heart or renal failure, etc.) increase the risk of developing PCS. One study involving patients with PCS [3] found that vaccinated patients experienced improvement or symptom control compared to a control group that did not receive vaccination.

**Conclusions.** Type 2 diabetes mellitus has been shown to be associated with an increased risk of sensitisation, morbidity, and mortality from viral agents. COVID-19 may lead to worsening of pre-diabetic conditions or progression of previously diagnosed diabetes mellitus. Accordingly, data from the COVID-19 pandemic period showed a considerable increase in hospitalisations and disease complications in diabetic patients. Hyperglycaemia disrupts the homeostasis of adaptive immunity and the amount of virus-neutralising antibody production, resulting in inadequate immune defence against coronavirus. Moreover, impaired patient glycaemic homeostasis worsens the clinical prognosis of patients diagnosed with COVID-19, increasing the risk of mechanical ventilation, shock, and acute organ failure.

Vaccination of diabetic patients is recommended as a priority preventive tool to avoid the development of complications and mortality. The purpose of vaccination for this patient group is to induce a sustained immune response in the target population. Among the vaccine products recommended by the World Health Organisation, only manufacturers Janssen Biotech, Oxford-AstraZeneca, and Moderna have conducted population-based studies to validate vaccination with their products for patients with type 2 diabetes. These are, respectively, the JNJ-78436735, AZD1222, and mRNA-1273 vaccines, with efficacy for patients determined to be between 70% and 95%. The vaccine of choice for patients with multiple comorbidities including diabetes mellitus is AZD1222.

Vaccination with anti-SARS-CoV-2 drugs may be associated with symptom control in post-COVID-19 syndrome, as it is highly effective in controlling severe forms of the disease, especially in patients with type 2 DM. Clinical manifestations of SARS, neuralgia, depressive and anxiety disorders, and myocardialopathy, which persist for more than 12 weeks after the acute phase of COVID-19 as part of the post-

COVID-19 syndrome, are considerably reduced in manifestations after vaccination and patients with diabetes mellitus.

Thus, vaccination with preparations that have been clinically tested in patients with type 2 diabetes mellitus statistically significantly reduces the risks of severe COVID-19 forms for patients with hyperglycaemia and reduces the occurrence of adverse symptoms in the post-COVID-19 period. Further research on this topic will analyse the data and safety of anti-SARS-CoV-2 vaccination in patients with combined comorbidities (type 2 DM and organ failure) in different age categories.

**Declaration of conflicting interests:** The authors declare that there is no conflict of interest in the present study.

**Funding:** None.

**Author contribution statement:** All authors were equally involved.

#### Literature:

- Abdi A., Jalilian M., Sarbarzeh P.A., Vlaisavljevic Z. Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences // *Diabetes research and clinical practice*, 2020. 166, 108347.
- Alimbayev A., Zhakhina G., Gusmanov A., Sakko Y. et al. Predicting 1-year mortality of patients with diabetes mellitus in Kazakhstan based on administrative health data using machine learning // *Scientific Reports*, 2023. 13(1), 8412.
- Arnold D.T., Milne A., Samms E., Staddon L., Maskell N. A., Hamilton F.W. Are vaccines safe in patients with Long COVID? A prospective observational study // *Medrxiv*, 2021-03.
- Arnold S.V., Khunti K., Tang F., Chen H., Cid-Ruzafa J., Cooper A. et al. Incidence rates and predictors of microvascular and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: results from the longitudinal global discover study // *American heart journal*, 2022. 243, 232-239.
- Barrett J.R., Belij-Rammerstorfer S., Dold C., Ewer K.J. et al. Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses // *Nature medicine*, 2021. 27(2), 279-288.
- Bayesheva D., Boranbayeva R., Turdalina B., Fakhradiyev I. et al. COVID-19 in the paediatric population of Kazakhstan // *Paediatrics and International Child Health*, 2021. 41(1), 76-82.
- Blomberg B., Mohn K.G.I., Brokstad K.A., Zhou F., Linchusen D.W. et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients // *Nature medicine*, 2021. 27(9), 1607-1613.
- Bloomgarden Z.T. Diabetes and COVID-19 // *Journal of diabetes*, 2020. 12(4), 347-348. <https://www.affinityhealth.co.za>.
- Bürzle O., Menges D., Maier J.D., Schams D., Puhon M.A. et al. Adverse effects, perceptions and attitudes related to BNT162b2, mRNA-1273 or JNJ-78436735 SARS-CoV-2 vaccines: Population-based cohort // *npj Vaccines*, 2023. 8(1), 61.
- Bürzle O. et al. Comparative adverse effects, perceptions and attitudes related to BNT162b2, mRNA1273, or JNJ-78436735 SARS-CoV-2 vaccines: A population-based longitudinal cohort // *medRxiv*, 2022. 2022-09.
- Chee Y.J., Tan S.K., Yeoh E. Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. *Journal of diabetes investigation*, 2020. 11(5), 1104-1114.
- Chen Y., Xu Z., Wang P., Li X.M., Shuai Z.W., Ye D.Q., Pan H.F. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination // *Immunology*, 2022. 165(4), 386-401.
- Ciardullo S., Perseghin G. Prevalence of elevated liver stiffness in patients with type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis // *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2022. 109981.
- Cole J.B., Florez J.C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications // *Nature reviews nephrology*, 2020. 16(7), 377-390.
- Costanzo M., De Giglio M.A., Roviello G.N. Anti-coronavirus vaccines: past investigations on SARS-CoV-1 and MERS-CoV, the approved vaccines from BioNTech/Pfizer, Moderna, Oxford/AstraZeneca and others under Development Against SARSCoV-2 Infection // *Current Medicinal Chemistry*, 2022. 29(1), 4-18.
- El-Sadr W.M., Vasan A., El-Mohandes A. Facing the new Covid-19 reality // *New England Journal of Medicine*, 2023. 388(5), 385-387.
- Favaloro E.J., Pasalic L., Lippi G. Review and evolution of guidelines for diagnosis of COVID-19 vaccine induced thrombotic thrombocytopenia (VITT) // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2022. 60(1), 7-17.
- Guo W., Li M., Dong Y., Zhou H. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 // *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2020. 36(7), e3319.
- Gupta R., Ghosh A., Singh A.K., Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic // *Diabetes & metabolic syndrome*, 2020. 14(3), 211.
- Göbel C.H., Heinze A., Karstedt S., Morscheck M. et al. Headache attributed to vaccination against COVID-19 (coronavirus SARS-CoV-2) with the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a multicenter observational cohort study // *Pain and therapy*, 2021. 10, 1309-1330.
- Harding J.L., Pavkov M.E., Magliano D.J., Shaw J.E., Gregg E.W. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence // *Diabetologia*, 2019. 62, 3-16.
- Hill-Briggs F., Adler N.E., Berkowitz S.A., Chin M.H., Gary-Webb T.L. et al. Social determinants of health and diabetes: a scientific review // *Diabetes care*, 2021. 44(1), 258.
- Hoseinpour D.A., Alizadeh M. et al. Understanding epidemic data and statistics: A case study of COVID-19 // *Journal of medical virology*, 2020. 92(7), 868-882.
- Huang X., Wei F., Hu L. et al. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19 // *Archives of Iranian medicine*, 2020. 23(4), 268-271.
- Issanov A., Akhmetzhanova Z., Riethmacher D., Aljofan M. Knowledge, attitude, and practice toward COVID-19 vaccination in Kazakhstan: a cross-sectional study // *Human vaccines & immunotherapeutics*, 2021. 17(10), 3394-3400.
- Jeong I.K., Yoon K.H., Lee M.K. Diabetes and COVID-19: Global and regional perspectives // *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2020. 166, 108303.
- Jeong Y.J., Wi Y.M., Park H., Lee J.E., Kim S.H., Lee K.S. Current and emerging knowledge in COVID-19. *Radiology*, 2023. 306(2), e222462.
- Jin Y., Yang H., Ji W., Wu W., Chen S., Zhang W., Duan G. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19 // *Viruses*, 2020. 12(4), 372.
- Kadali R.A., Janagama R., Peruru S. et al. Non-life-threatening adverse effects with COVID-19 mRNA-1273 vaccine: A randomized, cross-sectional study on healthcare workers with detailed self-reported symptoms // *Journal of medical virology*, 2021. 93(7), 4420-4429.
- Katulanda P., Dissanayake H.A. et al. 2020. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature // *Diabetologia*, 63(8), 1440-1452.
- Khan M.A., Hashim M.J., King J.K., Govender R.D., Mustafa H., Al Kaabi J. Epidemiology of type 2 diabetes-global burden of disease and forecasted trends // *Journal of epidemiology and global health*, 2020. 10(1), 107.

32. Lampasona V. et al. Antibody response to multiple antigens of SARS-CoV-2 in patients with diabetes: an observational cohort study // *Diabetologia*, 2020. 63, 2548-2558.
33. Ledford H., Cyranoski D., Van Noorden R. COVID vaccines: what scientists now want to know // *Nature*, 2020. 588(7837), 205-206.
34. LeRoith D., Biessels G.J., Braithwaite S.S., Casanueva F.F. et al. Treatment of diabetes in older adults: an Endocrine Society clinical practice guideline // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2019. 104(5), 1520-1574.
35. Lim S., Bae J.H., Kwon H.S., Nauck M.A. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management // *Nature Reviews Endocrinology*, 2021. 17(1), 11-30.
36. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. 2020. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // *The Lancet*, 395(10224), 565-574.
37. Mantovani A., Byrne C.D. et al. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: a meta-analysis of observational studies // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2020. 30(8), 1236-1248.
38. Marchevsky N.G., Li G., Aley P. et al. An exploratory analysis of the response to ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in males and females // *EBioMedicine*, 2022. 81.
39. Marfella R., D'Onofrio N., Sardu C., Scisciola L., Maggi P., Coppola N. et al. Does poor glycaemic control affect the immunogenicity of the COVID-19 vaccination in patients with type 2 diabetes: the CAVEAT study // *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2022. 24(1), 160-165.
40. Maukayeva S., Karimova S. Epidemiologic character of COVID-19 in Kazakhstan: A preliminary report // *North Clin Istanbul*, 2020. 7(3), 210-213.
41. Mauricio D., Alonso N., Gratacòs M. Chronic diabetes complications: the need to move beyond classical concepts // *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2020. 31(4), 287-295.
42. McIntyre H.D., Catalano P., Zhang C., Desoye G., Mathiesen E.R., Damm P. Gestational diabetes mellitus // *Nature reviews Disease primers*, 2019. 5(1), 47.
43. Miller M. 2019 novel coronavirus covid-19 (2019-ncov) data repository: Johns Hopkins university center for systems science and engineering // *Bulletin-Association of Canadian Map Libraries and Archives (ACMLA)*, 2020. (164), 47-51.
44. Mukasheva A., Yedilkhan D., Mustafina B. Assessment of Diabetes Mellitus Epidemiological Situation in Kazakhstan: A Statistical Approach // *SIST*, 2022. 1-6.
45. Mullard A. How COVID vaccines are being divided up around the world // *Nature*, 2020. 30, 10.1038.
46. Napoli C., Benincasa G., Criscuolo C., Faenza M., Liberato C., Rusciano M. Immune reactivity during COVID-19: Implications for treatment. *Immunology letters*, 2021. 231, 28-34.
47. Orazumbekova B., Issanov A., Atageldiyeva K., Berkinbayev S., Junusbekova G., Danyarova L. et al. Prevalence of impaired fasting glucose and type 2 diabetes in Kazakhstan: findings from large study // *Frontiers in Public Health*, 2022. 10, 810153.
48. Pal R., Sachdeva N., Mukherjee S., Suri V., Zohmangaihi D., Ram S. et al. Impaired anti-SARS-CoV-2 antibody response in non-severe COVID-19 patients with diabetes mellitus: A preliminary report // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2021. 15(1), 193-196.
49. Peters K.E., Chubb S.A.P. et al. Prevalence and incidence of thyroid dysfunction in type 1 diabetes, type 2 diabetes and latent autoimmune diabetes of adults: The Fremantle Diabetes Study Phase II. *Clinical endocrinology*, 2020. 92(4), 373-382.
50. Powers A.C., Aronoff D.M., Eckel R.H. COVID-19 vaccine prioritisation for type 1 and type 2 diabetes // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2021. 9(3), 140-141.
51. Roglic G. WHO Global report on diabetes // *International Journal of Noncommunicable Diseases*, 2016. 1(1), 3-8.
52. Saif L.J. Vaccines for COVID-19: perspectives, prospects, and challenges based on candidate SARS, MERS, and animal coronavirus vaccines // *Euro Med J.*, 2020. 200324 (10.33590).
53. Sardu C., Gargiulo G., Esposito G., et al. Impact of diabetes mellitus on clinical outcomes in patients affected by Covid-19 // *Cardiovascular diabetology*, 2020. 19, 1-4.
54. Sathish T., Kapoor N., Cao Y., Tapp R.J., Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes, obesity & metabolism*, 2021. 23(3), 870.
55. Selvin E., Juraschek S.P. Diabetes epidemiology in the COVID-19 pandemic // *Diabetes care*, 2020. 43(8), 1690-1694.
56. Spencer A.J., McKay P.F., Belij-Rammerstorfer S. et al. Heterologous vaccination regimens with self-amplifying RNA and adenoviral COVID vaccines induce robust immune responses in mice // *Nature communications*, 2021. 12(1), 2893.
57. Steenblock C., Hassanein M., Khan E.G., Yaman M., Kamel M., Barbir M. et al. Diabetes and COVID-19: short-and long-term consequences // *Hormone and Metabolic Research*, 2022. 54(08), 503-509.
58. WHO - Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report - 45.
59. WHO: Interim recommendations for use of the AZD1222 (ChAdOx1-S [recombinant]) vaccine against COVID-19 developed by Oxford University and AstraZeneca. WHO organization, 2021.
60. Wisnivesky J.P., Govindarajulu U., Bagiella E., Goswami, R., Kale M., Campbell K.N. et al. Association of vaccination with the persistence of post-COVID symptoms // *Journal of general internal medicine*, 2022. 37(7), 1748-1753
61. Yegorov S., Goremykina M., Ivanova R., Good S.V., Babenko D., Shevtsov A. et al. Epidemiology, clinical characteristics, and virologic features of COVID-19 patients in Kazakhstan: A nation-wide retrospective cohort study // *The Lancet Regional Health-Europe*, 2021. 4.
62. Zhalmagambetov B., Madikenova M., Paizullayeva S., Abbay A., Gaipov A. COVID-19 outbreak in Kazakhstan: current status and challenges // *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*, 2020. 1(55), 6-8.
63. Zhao J., Zhao S., Ou J., Zhang J., Lan W., Guan W. et al. COVID-19: coronavirus vaccine development updates // *Frontiers in immunology*, 2020. 11, 602256.
64. Zhou J., Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China // *Metabolism-Clinical and Experimental*, 2020. 107.
65. Maukayeva S., Tokayeva A., Issabekova Zh., Smail E., Nuralinova G., Trenina V. COVID-19 in Kazakhstan and East Kazakhstan region // *Science & Healthcare*, 2020. 3, 12-16.

**Corresponding Author:**

**Aitynbekova Saule** - PhD doctoral student of the Department of Endocrinology NJSC "Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov", Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Mailing Address:** 050031, Almaty, Kazakhstan, Raimbek 522/1-190.

**E-mail:** saule\_90\_9@mail.ru

**Phone:** +7 7071751053

Received: 30 November 2023 / Accepted: 21 January 2024 / Published online: 28 February 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.018

UDC 616.98-004.8:311.172

## APPLICATION OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN COMBATING THE COVID-19 PANDEMIC: CURRENT TRENDS AND PROSPECTS. REVIEW

**Yedil D. Omarbekov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5736-4866>

**Sholpan E. Tokanova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-0304-4976>

**Erlan A. Ospanov**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>

**Bauyrzhan A. Nauryzbayev**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4935-5972>

**Almas Zh. Zhakhiyanov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0008-7520-723X>

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

<sup>2</sup> Alikhan Bokeikhan University, Semey, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Background.** The study focuses on the need for effective strategies to address global challenges, such as the COVID-19 pandemic, which requires not only medical but also technological responses. In this context, the research aims to analyze issues and assess the potential use of artificial intelligence (AI) in predicting the spread of the virus, taking into account current knowledge and identifying gaps in understanding this field.

**The aim** of this study is to analyze scientific publications dedicated to the use of artificial intelligence in the field of forecasting and prevention of COVID-19 infection.

**Search strategy.** The search for literary sources was conducted in the PubMed database, and the selection of scientific works was based on keywords related to the COVID-19 pandemic and forecasting using artificial intelligence technologies. The search yielded 3,894 publications, extracted on December 27, 2023. Bibliometric analysis was performed using VOSviewer software version 1.6.19, visualizing the interconnections between keywords, identifying clusters of similar terms, and facilitating a deeper understanding of the research topic, trends, and directions in the field of artificial intelligence for combating the COVID-19 pandemic. Exclusion of articles not meeting the keyword criteria was done manually. From the initial pool of 3,894 works, a final set of 23 most relevant publications was selected, reflecting the researched theme and meeting the established search criteria.

**Conclusions.** Contemporary trends and prospects of utilizing models and AI for forecasting COVID-19 outbreaks demonstrate an interdisciplinary approach, encompassing statistical analysis, simulation models, machine learning, and intelligent data analysis. The study emphasizes the importance of data quality, the selection of appropriate algorithms based on country-specific data, and the potential of AI to make a significant contribution to decision-making in public health and pandemic management.

**Keywords:** COVID-19, 2019-nCoV, SARS-CoV-2, forecasting, prediction, artificial intelligence, machine learning, deep learning.

### Резюме

## ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В БОРЬБЕ С ПАНДЕМИЕЙ COVID-19: ТЕКУЩИЕ ТЕНДЕНЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Едиль Д. Омарбеков**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5736-4866>

**Шолпан Е. Токанова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-0304-4976>

**Ерлан А. Оспанов**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>

**Бауыржан А. Наурызбаев**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4935-5972>

**Алмас Ж. Жахиянов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0008-7520-723X>

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

<sup>2</sup> «Alikhan Bokeikhan University», г. Семей, Республика Казахстан.

**Введение.** Исследование фокусируется на необходимости эффективных стратегий борьбы с глобальными вызовами, такими как пандемия COVID-19, требующей не только медицинских, но и технологических ответов. В

данном контексте, исследование направлено на анализ проблем и оценку потенциала использования искусственного интеллекта (ИИ) для прогнозирования распространения вируса, с учетом текущих знаний и выявления пробелов в понимании этой области.

**Целью** настоящего исследования является анализ научных публикаций, посвященных использованию искусственного интеллекта в области прогнозирования и профилактики инфекции COVID-19.

**Стратегия поиска.** Исследование литературных источников о пандемии COVID-19 и прогнозировании с применением технологий искусственного интеллекта проведено с использованием базы данных PubMed. Результаты поиска включают 3,894 публикации, выгруженные 27 декабря 2023 года. Библиометрический анализ с применением программного обеспечения VOSviewer 1.6.19 позволил визуализировать взаимосвязи ключевых слов, выявив кластеры схожих терминов и обеспечив глубокое понимание темы исследования в контексте использования искусственного интеллекта для противостояния пандемии COVID-19. Ручная фильтрация исключила статьи, не соответствующие критериям по ключевым словам, и сформировала окончательный набор из 23 наиболее релевантных работ, отражающих тематику и соответствующих установленным критериям.

**Выводы.** Современные тенденции и перспективы применения моделей и ИИ для прогнозирования вспышек COVID-19 демонстрируют междисциплинарный подход, включающий статистический анализ, имитационные модели, машинное обучение и интеллектуальный анализ данных. В исследовании подчеркивается важность качества данных, выбора подходящих алгоритмов на основе данных по конкретной стране, а также потенциал ИИ для внесения значительного вклада в принятие решений в области общественного здравоохранения и управление пандемиями.

**Ключевые слова:** COVID-19, 2019-nCoV, SARS-CoV-2, прогнозирование, предсказание, искусственный интеллект, машинное обучение, глубокое обучение.

Түйіндеме

## **COVID-19 ПАНДЕМИЯСЫМЕН КҮРЕСУДЕ ЖАСАНДЫ ИНТЕЛЛЕКТТИ ҚОЛДАНУ: ҚАЗІРГІ ТЕНДЕНЦИЯЛАР МЕН ПЕРСПЕКТИВАЛАР. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ**

**Едиль Д. Омарбеков<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5736-4866>

**Шолпан Е. Токанова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-0304-4976>

**Ерлан А. Оспанов<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>

**Бауыржан А. Наурызбаев<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4935-5972>

**Алмас Ж. Жахиянов<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0009-0008-7520-723X>

<sup>1</sup> «Семей Медицина Университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Alikhan Bukeikhan University», Семей қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Зерттеу тек медициналық ғана емес, сонымен қатар технологиялық жауаптарды қажет ететін COVID-19 пандемиясы сияқты жаһандық сын-қатерлермен күресудің тиімді стратегияларының қажеттілігіне бағытталған. Осы тұрғыда зерттеу проблемаларды талдауға және қазіргі білімді ескере отырып және осы саланы түсінудегі олқылықтарды анықтай отырып, вирустың таралуын болжау үшін жасанды интеллектті қолдану әлеуетін бағалауға бағытталған.

Бұл зерттеудің мақсаты COVID-19 инфекциясын болжау және алдын алу саласында жасанды интеллектті қолдануға арналған ғылыми жарияланымдарды талдау болып табылады.

**Іздеу стратегиясы.** COVID-19 пандемиясы және жасанды интеллект технологияларын қолдану арқылы болжау туралы әдеби дереккөздерді зерттеу PubMed дерекқорын пайдалана отырып жүргізілді. Іздеу нәтижелеріне 2023 жылдың 27 желтоқсанында түсірілген 3,894 басылым кіреді. VOSviewer 1.6.19 бағдарламалық жасақтамасын қолданатын библиометриялық талдау ұқсас терминдердің кластерлерін анықтау және COVID-19 пандемиясына қарсы тұру үшін жасанды интеллектті қолдану контекстінде зерттеу тақырыбын терең түсіну арқылы кілт сөздердің өзара байланысын визуализациялауға мүмкіндік берді. Кілт сөздер бойынша критерийлерге сәйкес келмейтін мақалалар қолмен алынып тасталды және тақырыпты көрсететін және белгіленген критерийлерге сәйкес келетін ең маңызды 23 жұмыстың соңғы жиынтығын құрады.

**Қорытындылар.** Коронавирустық инфекцияның өршуін болжау үшін модельдер мен жасанды интеллектті қолданудың заманауи тенденциялары мен перспективалары статистикалық талдауды, имитациялық модельдерін, машиналық оқытуды және деректерді өндіруді қамтитын пәнаралық тәсілді көрсетеді. Зерттеу деректер сапасының маңыздылығын, белгілі бір елдегі деректерге негізделген қолайлы алгоритмдерді таңдауды және қоғамдық денсаулық сақтау шешімдері мен пандемияны басқаруға айтарлықтай үлес қосу үшін жасанды интеллекттің әлеуетін көрсетеді.

**Түйін сөздер:** COVID-19, 2019-nCoV, SARS-CoV-2, алдын ала анықтау, болжамдау, жасанды интеллект, машиналық оқыту, терең оқыту.

**Bibliographic citation:**

Omarbekov Ye.D., Tokanova Sh.E., Ospanov E.A., Nauryzbayev B.A., Zhakhiyanov A.Zh. Application of Artificial Intelligence in combating the COVID-19 pandemic: current trends and prospects. Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 140-146. doi 10.34689/SH.2024.26.1.018

Омарбеков Е.Д., Тоқанова Ш.Е., Оспанов Е.А., Наурызбаев Б.А., Жахиянов А.Ж. Применение искусственного интеллекта в борьбе с пандемией COVID-19: текущие тенденции и перспективы. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2024. 1(Т.26). С. 140-146. doi 10.34689/SH.2024.26.1.018

Омарбеков Е.Д., Тоқанова Ш.Е., Оспанов Е.А., Наурызбаев Б.А., Жахиянов А.Ж. COVID-19 пандемиясымен күресуде жасанды интеллектті қолдану: қазіргі тенденциялар мен перспективалар. Әдебиетке шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. 1 (Т.26). Б. 140-146. doi 10.34689/SH.2024.26.1.018

**Introduction**

The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, has become a global challenge requiring not only medical but also technological responses. These strategies must be based on accurate and scientifically substantiated information, emphasizing the importance of prior knowledge of possible scenarios that may unfold in the future. Regular forecasting of infection rates in the future on a daily, weekly, or monthly basis plays a key role in decision-making for managers facing the need to formulate policies to mitigate consequences. This becomes particularly crucial against the backdrop of changes in the virus spread behavior. In this context, artificial intelligence (AI) serves as a powerful tool for predicting and analyzing virus spread [6, 14, 18]. An example could be the use of chatbots to provide information about COVID-19 [12, 21]. Digital tools also enable healthcare professionals to track infection spread in real-

time and model its development [4, 23]. Despite significant progress in this field, there is a need for deeper research into the potential and limitations of AI in the context of a pandemic. Early studies have shown promising results in the use of AI for analyzing COVID-19 spread data; however, these methods often encounter issues related to data quality and availability, as well as model interpretability [3]. This study aims to analyze problems and assess the effectiveness of using AI in forecasting the spread of COVID-19, relying on existing research and identifying gaps in the current understanding of this area.

The aim of this study is to analyze scientific publications dedicated to the use of artificial intelligence in the field of forecasting and prevention of COVID-19 infection.

The research methodology was conducted according to the scheme presented in Figure 1.

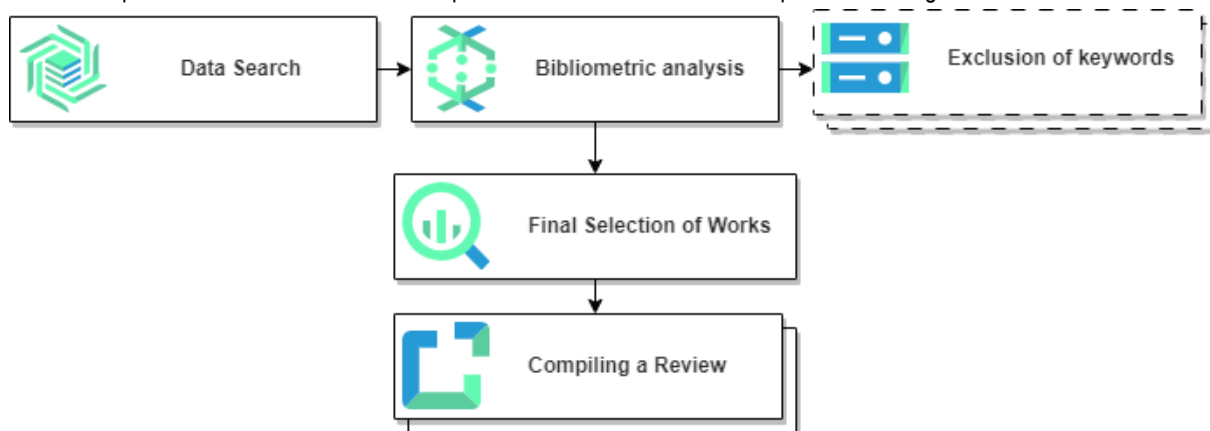


Figure 1. Stages of Research Analysis.

The search for literary sources was conducted in the PubMed database. The selection of scientific works was carried out based on keywords related to the COVID-19 pandemic and forecasting using artificial intelligence technologies: "COVID-19", "2019-nCoV", "SARS-CoV-2",

"forecasting", "prediction", "artificial intelligence", "machine learning", "deep learning". As a result of the search, 3,894 publications were obtained. The results were downloaded on December 27, 2023 (Figure 2).



Figure 2. Trend of publications related to forecasting COVID-19 and the use of artificial intelligence.

The bibliometric analysis was conducted using VOSviewer software version 1.6.19, which allowed visualizing the relationships between keywords and identifying clusters of related terms. This approach facilitated a deeper understanding of the researched topic, revealing key trends and directions in the field of artificial intelligence for combating the COVID-19 pandemic.

The exclusion of articles not meeting the keyword criteria was done manually. From the initial pool of 3,894 works, a final set of 23 most relevant papers was selected, reflecting the researched theme and meeting the established search criteria.

**Results and Discussion**

**Bibliometric analysis**

During the analysis of publications extracted from the PubMed database, 3,894 studies were considered. In the course of the research, 8,836 keywords were identified. To ensure the significance of the results, a limitation on the minimum frequency of keyword occurrence was set at 10 mentions. According to this criterion, only 439 out of the initial number of keywords reached the established threshold of significance. For each of the selected keywords, the overall strength of connections was calculated based on the frequency of their co-occurrence

with other keywords. The selection of keywords for further analysis was based on the highest cumulative strength of connections, allowing for a focus on the most significant terms in the investigated field (Figure 3, 4).

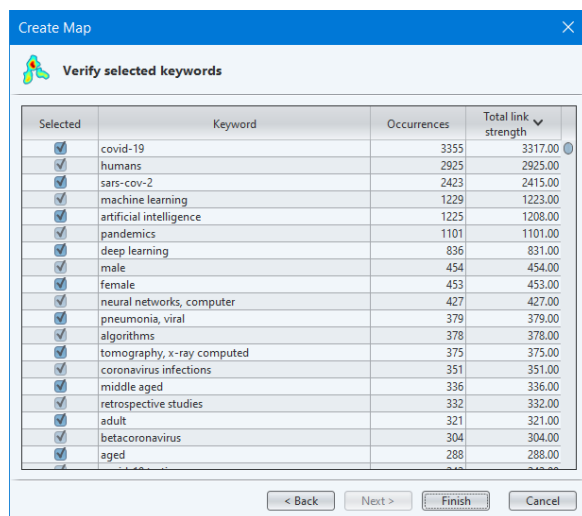


Figure 3. Analysis of keywords with frequency of occurrence and overall strength of connections.

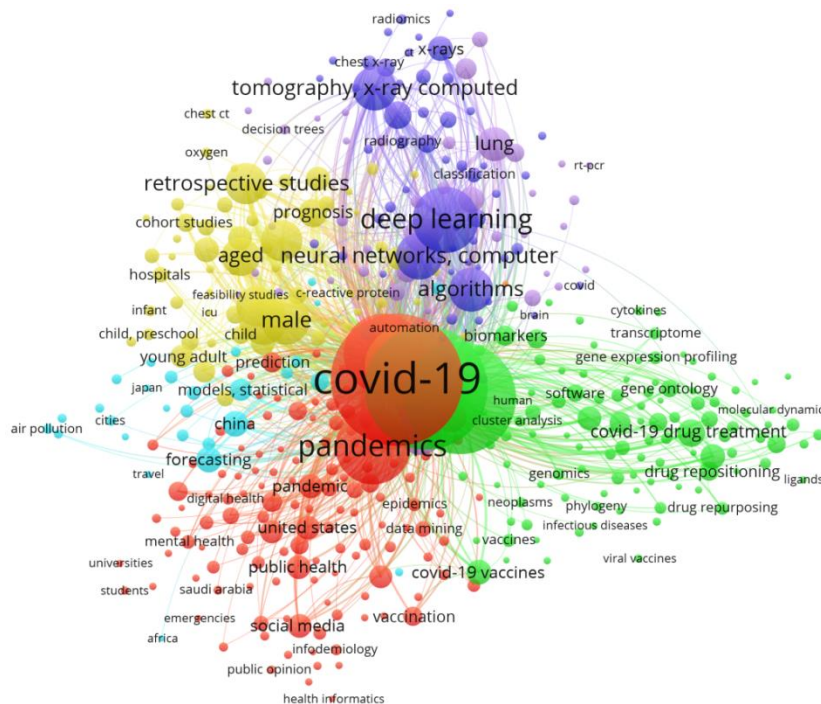


Figure 4. Data clustering using the Fractional Counting methodology.

In Figure 2, a tag cloud is presented in the form of a network, where each node corresponds to a specific keyword associated with COVID-19 research and related topics. The node colors vary by clusters, which group terms based on common themes or areas of research:

Cluster 1, highlighted in red, is tentatively labeled as "Information Technology and Healthcare," containing 133 elements. It represents a multidisciplinary collection of keywords related to the development and application of artificial intelligence (AI) in the context of the COVID-19 pandemic. Terms such as "big data," "data mining," "data science," and "cloud computing" reflect the emphasis on

using advanced analytical technologies to process large volumes of data for monitoring and predicting the virus's spread. Terms like "epidemiology," "public health," and "healthcare" indicate that this cluster also addresses the importance of collecting and analyzing epidemiological data to inform the public and maintain population health. "Digital health" and "telemedicine" underscore the role of technology in providing medical services and improving access to healthcare. The cluster also includes social aspects of the pandemic, reflected in words such as "mental health," "social distancing," and "quarantine," highlighting the impact of COVID-19 on the psychological state and

social behavior of the population. "Sentiment analysis" and "social media" focus on the role of digital platforms in disseminating information and sentiments related to the pandemic. "Contact tracing," "infection control," and "personal protective equipment" point to practical measures to combat disease spread, while "vaccination" and "vaccine" address approaches to prevention.

Cluster 2, highlighted in green, is tentatively labeled as "Molecular Biology and Pharmacology," consisting of 109 elements. The cluster combines terms related to fundamental research on the SARS-CoV-2 virus and the development of methods for treating and preventing COVID-19. Included keywords cover a wide range of topics, from viral genomics such as "2019-ncov," "genome, viral," "rna-seq" to the study of protein structures and functions, for example, "amino acid sequence," "spike glycoprotein, coronavirus," "protein interaction maps." A significant part of the cluster focuses on the development of antiviral agents and vaccines, as reflected in terms like "antiviral agents," "covid-19 drug treatment," "vaccines." The cluster also emphasizes the role of bioinformatics and systems biology in modern research: "bioinformatics," "computational biology," "systems biology." Research in this cluster includes both computer modeling of molecular processes and real clinical trials, highlighting a multi-level approach to understanding and combating the disease. Aspects of preclinical and clinical evaluation of new drugs also occupy a significant place in this cluster, as shown by "drug design," "drug discovery," "clinical trials as a topic." The inclusion of terms such as "drug repurposing" and "drug repositioning" reflects the strategy of seeking new applications for existing medications to treat COVID-19.

Cluster 3, highlighted in yellow, is provisionally labeled as "Clinical Research and Patient Health Assessment" and comprises 64 elements. This cluster focuses on clinical aspects and consequences of COVID-19, as well as demographic and prognostic factors influencing the disease outcome. Terms cover patient age categories from infants to the elderly, considering risks and outcomes associated with each group. Keywords such as "comorbidity," "cardiovascular diseases," and "diabetes mellitus" emphasize the significance of comorbidities in the context of COVID-19. The cluster also highlights important clinical indicators, including "c-reactive protein" and "oxygen," used to monitor disease severity and treatment response. Research methods include "cohort studies," "prospective studies," and "retrospective studies," underscoring the importance of long-term and retrospective analysis of the virus's impact on health. The cluster also encompasses technological and methodological terms like "machine learning," "predictive model," and "xgboost," emphasizing the role of analytical models in understanding and predicting disease outcomes.

Cluster 4, highlighted in blue, is provisionally labeled as "Artificial Intelligence in Medical Visualization and Diagnosis" and comprises 56 elements. This cluster is centered on key terms related to the use of AI algorithms, particularly convolutional neural networks (CNN), for analyzing medical images such as chest X-rays and CT scans in the context of detecting and diagnosing COVID-19. Terms indicating deep learning and computer vision, such as "deep learning," "feature extraction," and "image

classification," play a crucial role in automating the interpretation of medical images. Elements related to the diagnosis of specific lung diseases, including pneumonia and tuberculosis, underscore the importance of accuracy and precise identification in image processing. Additionally, the cluster includes concepts related to explainable AI, crucial for increasing transparency and understanding of decisions made by algorithms. Technologies improving image quality and data for model training, such as "data augmentation" and "transfer learning," are also mentioned.

Cluster 5, highlighted in purple, is denoted as "Laboratory Diagnostics" and comprises 46 elements. The cluster includes keywords related to the automation and improvement of laboratory procedures, encompassing cutting-edge biosensor technologies, computer-assisted interpretation of medical images, and precise laboratory analysis methods. Elements such as "covid-19 nucleic acid testing" and "rt-pcr" draw attention to the critical role of molecular diagnostics in the identification and monitoring of COVID-19 infections. The cluster also emphasizes the significance of early diagnosis and data accuracy, crucial in the context of public health during the pandemic. Terms related to "point-of-care testing" and "mass screening" indicate a commitment to ensuring widespread access to diagnostic services and enhancing the efficiency of screening programs. Keywords like "lung ultrasound" and "thoracic radiography" reflect the importance of visualization methods in diagnosing viral pneumonias and other lung conditions caused by COVID-19.

Cluster 6, highlighted in blue, is denoted as "Modeling and Analysis of the Environmental Impact on the Pandemic" and consists of 30 elements. The cluster focuses on the interaction between the environment and the pandemic, including the study of air quality ("air pollution," "air pollutants"), environmental monitoring, and the analysis of wastewater as indicators of COVID-19 spread. The integration of machine learning and artificial neural networks, including "LSTM" (Long Short Term Memory) and "Random Forest," underscores the application of these methods for predicting and analyzing disease incidence, as well as assessing their socio-economic impact. Terms related to geographical areas ("africa," "brasil," "china," "europe," etc.) emphasize the global dimension of health, as well as the importance of travel and population movement in the pandemic context. Cluster 6 also includes statistical and biological models, highlighting the significance of data and statistical analysis in understanding and responding to the pandemic.

Cluster 7, highlighted in orange, contains a single element - "intelligence." The term may indicate a unique area of research that has not gained widespread attention in the context of COVID-19-related studies.

The analysis of COVID-19 and artificial intelligence research clusters reveals the interdisciplinary nature of current efforts in the field of medical science and technology [20, 22]. From the use of data and information systems in healthcare to molecular biology and pharmacology, research is unified by the common goal of developing strategies to combat the pandemic. Keyword analysis has identified key themes crucial for predicting, diagnosing, and treating COVID-19, emphasizing the role of accuracy in clinical trials and the significance of public health [18].



These clusters illustrate a global approach to tackling the pandemic, spanning from fundamental research to applied medical technologies.

Thus, modern directions and prospects for the application of models and artificial intelligence for forecasting COVID-19 outbreaks point to the necessity of a multidisciplinary approach, including statistical analysis, simulation models, machine learning, and intelligent data analysis. The study underscores the importance of data quality, the selection of appropriate algorithms based on specific country data, and the potential of artificial intelligence to make a significant contribution to decision-making in the field of public health and pandemic management [2, 10].

#### **Multidisciplinary Approaches in Modeling and Artificial Intelligence for Predicting COVID-19 Outbreaks**

The application of Artificial Intelligence (AI) and Machine Learning (ML) models in predicting and managing COVID-19 outbreaks is a significant area of research. A literature review demonstrates that various AI techniques, including neural networks, deep learning, and simulation tools, have been employed to forecast the spread of COVID-19, assess the impact of intervention measures, and aid decision-making processes for healthcare systems and government policies [1, 5, 11].

Simulation models have been identified as primary tools for predicting the spread of COVID-19, providing the ability to model the virus's spread over large areas and within individual facilities. These models describe the structures and behavior of systems at different levels, highlighting their key elements, and allow for the testing of hypotheses on how certain measures might affect morbidity.

AI-driven tools have also been used for coronavirus outbreak management, such as identifying possible COVID-19 cases more quickly using mobile phone-based surveys, especially when cities and towns are under quarantine. This method could reduce the spread of the virus in susceptible populations [19].

The effectiveness of AI in infection prevention and control during the first wave of COVID-19 in China has been systematically assessed, showing that AI had significant effects on screening and detecting the disease, monitoring and evaluating the epidemic evolution, and aiding in production resumption in cities with high risk to reopen [13].

Furthermore, the literature review reveals that the input data quality is a key element that affects the forecast result's quality. The original data may be incomplete, contradictory, or even partially inaccurate, and methods exist to obtain stable simulation results despite defects in the original data [15].

Research based on literary data highlights the importance of using artificial intelligence for modeling the spread of COVID-19. Promising methodologies, largely leveraging existing machine learning algorithms, demonstrate high accuracy in creating epidemiological models. Trends include the utilization of public data, algorithm comparisons, and the creation of hybrid models. However, despite numerous preprint materials, it is important to note that not all of them are of sufficient quality, and the decision to use such data should be cautious.

Along with this, machine learning methods such as neural networks and LSTM (Long Short-Term Memory

networks) demonstrate high effectiveness in forecasting the number of new cases. Analyzing the performance of models using metrics such as RMSE (root mean squared error), MAE (Mean absolute error), R2 (coefficient of determination), and MAPE (Mean absolute percentage error) allows for comparing prediction accuracy. Applying these methods can assist in accurately shaping policies, selecting effective measures, and avoiding unsuccessful constraints [7].

In terms of research methodology, it is crucial to select the most accurate learning algorithm based on the temporal distribution of infection evolution data for a country. An intelligent agent integrated within an automated AI system can analyze the trend of infection growth in a country and select the most accurate algorithm for that country [8, 16-17].

Lastly, the challenges and potential directions for AI in fighting against COVID-19 are discussed, with a focus on medical image inspection, genomics, drug development, and transmission prediction, highlighting that AI still has great potential in this field.

In summary, the current trends and perspectives in the application of models and AI for predicting COVID-19 outbreaks demonstrate a multidisciplinary approach involving statistical analysis, simulation models, machine learning, and intelligent data analysis. The research emphasizes the importance of data quality, the selection of appropriate algorithms based on specific country data, and the potential for AI to contribute significantly to public health decision-making and pandemic management.

#### **Conclusion**

The application of artificial intelligence (AI) in addressing the COVID-19 pandemic has become a key area of research, where AI methods are used for various purposes, including diagnosing COVID-19 cases, detecting suspicious cases through computer tomography (CT) and X-ray images, laboratory tests, genomic sequences, and respiratory patterns. Bibliometric analysis of AI application in combating COVID-19 has highlighted AI's major contributions in disease detection and diagnosis, virology and pathogenesis, drug and vaccine development, epidemic forecasting, and transmission. AI has also been used for infodemiology and information provision, analyzing data from social platforms to assess public concerns, risk perception, and tracking societal behavior in response to the outbreak. In China, the development of AI has played a significant role in screening and detecting COVID-19, monitoring and evaluating the epidemic's evolution, and aiding in the recovery of production in high-risk cities for resuming work.

Thus, current trends and prospects for AI application in forecasting and managing COVID-19 outbreaks demonstrate a multifaceted approach, including statistical analysis, simulation models, machine learning, and intelligent data analysis. The research underscores the importance of data quality, the selection of appropriate algorithms based on a country's specific data, and the potential of AI in significantly contributing to decision-making in public health and pandemic management.

*Conflict of interest – absent.*

*Authors' contribution to the research – since the article is a review, the material search was conducted by all authors using*

individual algorithms, and the decision to exclude specific materials was made collectively.

**Funding.** The funding for this work was provided within the framework of a grant for a scientific startup project for the research and teaching staff of the Semey Medical University, Non-Commercial Joint-Stock Company for the period from 2022 to 2025.

#### Literature:

1. Bansal A. [et al.]. Utility of Artificial Intelligence Amidst the COVID 19 Pandemic: A Review // Journal of medical systems. 2020. № 9 (44): 156.

2. Bertacchini F., Bilotta E., Pantano P. S. On the temporal spreading of the SARS-CoV-2 // PLOS ONE. 2020. № 10 (15): e0240777.

3. Borovkov A. I., Bolsunovskaya M. V., Gintciak A.M. Intelligent Data Analysis for Infection Spread Prediction // Sustainability (Switzerland). 2022. № 4 (14): 1995.

4. Bousquet A. [et al.]. Deep learning forecasting using time-varying parameters of the SIRD model for Covid-19 // Scientific Reports. 2022. № 1 (12): 3030.

5. Chen J. [et al.]. A Survey on Applications of Artificial Intelligence in Fighting Against COVID-19 // ACM Computing Surveys (CSUR). 2021. № 8 (54): 1-32.

6. Comito C., Pizzuti C. Artificial intelligence for forecasting and diagnosing COVID-19 pandemic: A focused review // Artificial Intelligence in Medicine. 2022. (128). P. 102286.

7. Fard S. G. [et al.]. Application of machine learning in the prediction of COVID-19 daily new cases: A scoping review // Heliyon. 2021. № 10 (7): e08143.

8. Ismail L. [et al.]. Automated artificial intelligence-enabled proactive preparedness real-time system for accurate prediction of COVID-19 infections- Performance evaluation // Frontiers in medicine. 2022. (9): 871885.

9. Jakhar D., Kaur I. Current applications of artificial intelligence for COVID-19 // Dermatologic Therapy. 2020. № 4 (33): e13654.

10. Jung S.Y. [et al.]. Real-World Implications of a Rapidly Responsive COVID-19 Spread Model with Time-Dependent Parameters via Deep Learning: Model Development and Validation // Journal of medical Internet research. 2020. № 9 (22): e19907.

11. Li A. Guest Editor's Introduction: COVID-19 and Data Science // Annals of Data Science. 2022. № 5 (9): 885-888.

12. Liao Z. [et al.]. SIRVD-DL: A COVID-19 deep learning prediction model based on time-dependent SIRVD // Computers in Biology and Medicine. 2021. (138): 104868.

13. Mohamadou Y., Halidou A., Kapen P.T. A review of mathematical modeling, artificial intelligence and datasets used in the study, prediction and management of COVID-19 // Applied Intelligence (Dordrecht, Netherlands). 2020. № 11 (50): 3913.

14. Muñoz-Organero M., Queipo-álvarez P. Deep Spatiotemporal Model for COVID-19 Forecasting // Sensors 2022, Vol. 22, Page 3519. 2022. № 9 (22): 3519.

15. Musulin J. [et al.]. Application of Artificial Intelligence-Based Regression Methods in the Problem of COVID-19 Spread Prediction: A Systematic Review // International journal of environmental research and public health. 2021. № 8 (18): 4287.

16. Niazkar H. R., Niazkar M. Application of artificial neural networks to predict the COVID-19 outbreak // Global Health Research and Policy. 2020. № 1 (5): 1-11.

17. Safari A., Hosseini R., Mazinani M. A novel deep interval type-2 fuzzy LSTM (DIT2FLSTM) model applied to COVID-19 pandemic time-series prediction // Journal of biomedical informatics. 2021. (123): 103920.

18. Shuja J. [et al.]. COVID-19 open source data sets: a comprehensive survey // Applied Intelligence (Dordrecht, Netherlands). 2021. № 3 (51): 1296.

19. Srinivasa Rao A.S.R., Vazquez J.A. Identification of COVID-19 can be quicker through artificial intelligence framework using a mobile phone-based survey when cities and towns are under quarantine // Infection Control & Hospital Epidemiology. 2020. № 7 (41): 826-830.

20. Thomson R., Mosier R., Worosz M. COVID research across the social sciences in 2020: a bibliometric approach // Scientometrics. 2023. № 6 (128): 3377.

21. Ting D.S. W. [et al.]. Digital technology and COVID-19. // Nature Medicine. 2020. № 4 (26): 459-461.

22. Wang T. [et al.]. Artificial intelligence against the first wave of COVID-19: evidence from China // BMC Health Services Research. 2022. № 1 (22): 767.

23. Zhan C. [et al.]. Modeling and prediction of the 2019 coronavirus disease spreading in China incorporating human migration data // PLOS ONE. 2020. № 10 (15): e0241171.

#### Сведения об авторах:

**Омарбеков Едиль Дулатович** – врач-эпидемиолог, преподаватель кафедры общественного здоровья, кандидат PhD, НАО «Медицинский университет Семей», Республика Казахстан.

**Токанова Шолпан Ергалиевна** – профессор кафедры общественного здоровья, НАО «Медицинский университет Семей», Республика Казахстан;

**Оспанов Ерлан Абеуханович** – PhD, MD, заведующий кафедрой неврологии, офтальмологии и оториноларингологии, НАО «Медицинский университет Семей», Республика Казахстан;

**Бауыржан Аманғазыұлы** – старший преподаватель, кандидат PhD, Alikhan Bokeikhan University, Республика Казахстан;

**Жахиянов Алмас Жармухаметович** – преподаватель, магистр педагогических наук, Alikhan Bokeikhan University, Республика Казахстан.

#### Corresponding author:

**Yedil Omarbekov**, Epidemiologist, Department of Public Health lecturer, Ph.D. candidate at the Semey Medical University, Semey, Kazakhstan.

**Mailing Address:** 071400, Kazakhstan, Semey, Abay Kunanbayev street 103.

**E-mail:** edil.8601@mail.ru

**Phone:** +7 771 532 2150

Received: 24 October 2023 / Accepted: 12 February 2024 / Published online: 28 February 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.019

UDC 616.9:578.834.1-084-07

## CONSEQUENCES OF THE CORONAVIRUS INFECTION: THE POST-COVID SYNDROME AND MENTAL MANIFESTATIONS. LITERATURE REVIEW

**Indira K. Zhumabekova**<sup>1\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9285-887X>

**Vilen B. Molotov-Luchanskiy**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8473-4375>

**Larisa L. Macievska**<sup>2</sup>

<sup>1</sup> NCJSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NCJSC «Karaganda Medical University», Karaganda, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction.** The pathogenetic aspects of the inflammatory syndrome and complications after coronavirus infection have different development mechanisms. Patients who have had COVID-19, after recovery, experience fatigue, shortness of breath, central nervous system dysfunction and other extrapulmonary symptoms. The article describes the features of the course of various clinical disorders after suffering from COVID-19. In addition, some mechanisms for the development of long-term consequences are discussed.

**Aim.** Conduct an analysis of the literature data on the pathogenesis, clinical manifestations and development of various manifestations of post-Covid syndrome, including cognitive impairment.

**Search strategy:** Full-text publications in English and Russian that are devoted to the problem of COVID-19 were included in this review. The search for sources was carried out in the following databases: PubMed, The Cochrane Library, Scopus, Elsevier, and E-library; by keywords, (COVID-19, coronavirus infection, SARS-CoV-2, post-acute Covid syndrome, cognitive impairment) from 2019 to 2022. According to the topic of study, 712 publications have been reviewed, 81 of which met the selection criteria and were included in this review.

**Results.** Numerous publications show that the range of clinical symptoms of post-Covid syndrome is wide. Research has identified the following mental consequences after a coronavirus infection: anxiety, memory and attention impairment, depression smell disorder, insomnia, debuts of known mental disorders. The global medical community has been introduced the concept of "long Covid", which combines subacute COVID-19 and post-Covid syndrome. Thus, a more detailed study of this problem is relevant with the search for algorithms for providing effective medical care for coronavirus infection and post-COVID disorders.

**Key-words:** COVID-19, coronavirus infection, SARS-CoV-2, post-acute COVID syndrome, cognitive impairment.

### Резюме

## ПОСЛЕДСТВИЯ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ И ЕГО МЕНТАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Индира К. Жумабекова**<sup>\*1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9285-887X>

**Вилен Б.Молотов-Лучанский**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8473-4375>

**Лариса Л. Мацевская**<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казакстан;

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

**Введение.** Патогенетические аспекты воспалительного синдрома и осложнений после коронавирусной инфекции имеют различные механизмы развития. Пациенты, перенесшие COVID-19, после выздоровления сталкиваются с наличием усталости, одышки, нарушением деятельности ЦНС и другими внелегочными симптомами. В статье описываются особенности течения разных клинических нарушений, после перенесенного COVID-19. Кроме того, обсуждаются некоторые механизмы развития долгосрочных последствий.

**Цель.** Провести анализ данных литературы по вопросам патогенеза, клинических проявлений и развития различных проявлений постковидного синдрома, в том числе когнитивных нарушений.

**Стратегия поиска:** В исследовании изучены полнотекстовые публикации на английском и русском языках, которые посвящены проблеме COVID-19. Поиск источников проводился в базах данных: PubMed, The Cochrane Library, Scopus, Elsevier, Elibrary; по ключевым словам, (COVID-19, коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, постковидный синдром, когнитивные нарушения) с 2019 года по 2022 год. По данной теме выявлено 712 публикаций, 81 из которых соответствовали критериям отбора и были включены в этот обзор.

**Результаты.** Многочисленные публикации показывают, что спектр клинических симптомов постковидного синдрома широк. Исследованиями выявлены такие ментальные последствия после перенесенной коронавирусной инфекции, как: тревога, ухудшение памяти и внимания, подавленность, расстройство обоняния, инсомния, дебюты известных психических расстройств. Мировым медицинским сообществом введено понятие “длительный ковид”, который объединяет подострый COVID-19 и постковидный синдром. Таким образом, актуально более детальное изучение данной проблемы с поиском алгоритмов оказания эффективной медицинской помощи при коронавирусной инфекции и постковидных расстройствах.

**Ключевые слова:** COVID-19, коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, постковидный синдром, когнитивные нарушения.

Түйіндеме

## **КОРОНАВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯНЫҢ САЛДАРЫ: КОВИДТАН КЕЙІНГІ СИНДРОМЫ ЖӘНЕ ОНЫҢ ПСИХИКАЛЫҚ КӨРІНІСТЕРІ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.**

**Индира К. Жумабекова\*<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9285-887X>

**Вилен Б.Молотов-Лучанский<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8473-4375>

**Лариса Л. Мациевская<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Коронавирустық инфекциядан кейінгі асқынулар мен қабыну синдромының патогенетикалық аспектілері даму механизмдері әртүрлі болып келеді. COVID-19-мен ауырған науқастар толық емделгеннен кейін әлсіздік, ентігу, орталық жүйке жүйесінің дисфункциясы және басқада өкпе ауруларынан тыс белгілерді сезінеді. Мақалада COVID-19-дан ауырғаннан кейінгі әртүрлі клиникалық бұзылулар ағымының ерекшеліктері сипатталған. Сонымен қатар, кейбір ұзақ мерзімді асқынулардың даму себептері талқыланады.

**Зерттеудің мақсаты.** Ковидтен кейінгі синдромының әртүрлі клиникалық көріністерін, олардың дамуы мен патогенезіне, сонымен қатар когнитивті бұзылыстар жайлы әдебиет деректеріне талдау жасау.

**Іздеу стратегиясы:** COVID-19 мәселесіне арналған ағылшын және орыс тілдеріндегі толық мәтінді басылымдарға зерттеу жүргізілді. Әдебиетті шолу 2019 жылдан 2022 жылға дейін арнайы кілт сөздерімен (COVID-19, коронавирустық инфекция, SARS-CoV-2, ковидтен кейінгі синдром, когнитивті бұзылулар) PubMed, the Cochrane Library, Scopus, Elsevier, Ellibrary мәліметтер базасында жүргізілді. Зерттеуге сай 712 басылым анықталды, олардың 81-і іріктеу критерийлеріне сәйкес келді және осы шолуға енгізілді.

**Нәтижелер мен қорытындылар.** Көптеген зерттеу жұмыстары ковидтен кейінгі синдромының клиникалық симптомдарының ауқымының кең екенін көрсетеді. Зерттеулер коронавирустық инфекциядан кейінгі келесі психикалық асқынуларды анықтады: мазасыздық, есте сақтау мен зейіннің нашарлауы, депрессия, иіс сезудің бұзылуы, ұйқысыздық, белгілі психикалық бұзылулардың дебюті. Сонымен қатар дүниежүзілік медициналық қауымдастық жеделдеу COVID-19 ағымы мен ковидтен кейінгі синдромды біріктіретін “ұзақ ковид” жаңа ұғымын енгізді. Сонымен, коронавирустық инфекцияға және ковидтен кейінгі асқынуларға тиімді медициналық көмек көрсету алгоритмдерін іздеу арқылы осы мәселені толығымен зерттеу өзекті жұмыс болып табылады.

**Түйін сөздер:** COVID-19, коронавирустық инфекция, SARS-CoV-2, ковидтен кейінгі синдром, когнитивті бұзылулар.

### **Bibliographic citation:**

Zhumabekova I.K., Molotov-Luchanskiy V.B., Macievskaya L.L. Consequences of the coronavirus infection: the post-Covid syndrome and mental manifestations. Literature Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 147-155. doi 10.34689/SH.2024.26.1.019

Жумабекова И.К., Молотов-Лучанский В.Б., Мациевская Л.Л. Последствия перенесенной коронавирусной инфекции: постковидный синдром и его ментальные проявления. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2024. 1(Т.26). С. 147-155. doi 10.34689/SH.2024.26.1.019

Жумабекова И.К., Молотов-Лучанский В.Б., Мациевская Л.Л. Коронавирустық инфекцияның салдары: ковидтан кейінгі синдромы және оның психикалық көріністері. Әдебиеттік шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. 1 (Т.26). Б. 147-155. doi 10.34689/SH.2024.26.1.019

## Introduction

The world is currently facing a global challenge in the form of a novel coronavirus infection (COVID-19) [41]. At the end of December 2019, a widespread new coronavirus was announced, it was first detected in Wuhan city, People's Republic of China [13]. In January 2020, the coronavirus infection rapidly spread in the countries of Eurasia and America. The spread of this virus around the world makes us think about the threat of coronavirus infection to the population of the whole world. On February 11, 2020, WHO (World Health Organization) declared about the official name of new disease - COVID-19 (Corona Virus Disease). On March 11, 2020, the WHO issued a statement about COVID-19 as a pandemic. COVID-19 is an ongoing global health emergency caused by the SARS-CoV-2 virus. The total number of registered cases of the disease was more than 662 million, and the number of deaths was 7.51 million. According to several studies, the incubation period of COVID-19 could vary from 2 up to 9 and 14 days [6, 29, 40].

The novel coronavirus SARS-CoV-2 is a single-stranded RNA virus belonging to the Coronaviridae family, subgenus Sarbecovirus, genus Betacoronavirus. Coronaviridae (CoV) is a family of one of the main human pathogens with a wide tissue tropism.

The post-COVID-19 condition (post-Covid syndrome) is characterized by symptoms that develop after a coronavirus infection lasting more than 12 weeks. There are variable, cyclical and diverse manifestations of post-Covid syndrome. Signs of post-Covid syndrome may include: neurological manifestations, cognitive impairment, namely: impaired attention and memory, disorder of executive processes, etc. as well as fatigue, shortness of breath, myalgia, chest pain and others. The article describes the features of the course of various clinical disorders after suffering from COVID-19. In addition, some mechanisms for the development of long-term consequences are discussed.

**Aim:** Conduct an analysis of the literature data on the pathogenesis, clinical manifestations and development of various manifestations of post-Covid syndrome, including cognitive impairment.

**Search strategy:** Full-text publications in English and Russian that are devoted to the problem of COVID-19 were included in this review. The search for sources was carried out in the following databases: PubMed, The Cochrane Library, Scopus, Elsevier, and E-library. *Inclusion criteria for the literature review:* This study included articles published in English that examined the pathogenesis of Covid-19, and the consequences of coronavirus infection in the form of dysfunctions of organs and body systems, including impaired cognitive function. The keywords included: "COVID-19", "coronavirus infection", "SARS-CoV-2", "post-acute Covid syndrome" and "cognitive impairment" from 2019 to 2022. *Exclusion criteria involved:* sources earlier than 2019, abstracts; not meeting the requirements of evidence-based medicine. According to the topic of study, 712 publications have been reviewed, 78 of which met the selection criteria and were included in this review.

## Results and discussion

### *Pathogenetic aspects of the COVID-19*

The structure of the new SARS-CoV-2 virus consists of a spherical shell particle represented by a single-stranded RNA associated with a nucleoprotein inside the capsid,

which consists of a matrix protein [1, 30]. Of interest is the S-protein, represented by spike glycoprotein surrounded by the SARS-CoV-2 virion, they are responsible for the penetration of this virus into the host cell by molecules imitated. Transmembrane receptors respond to the action of molecules, one of them is the angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 [39]. However, structural analysis (Cryo-Electron Microscopy) showed that the binding affinity of the S protein of the SARS-CoV-2 virus to ACE2 receptors is approximately 10–20 times higher than the protein of the SARS-CoV virus [67, 73, 76]. Based on this, it is worth noting that the difference between SARS-CoV-2 is its high contagiousness compared to SARS-CoV, even though they are close to each other in terms of the structure of the genomic sequence. Perhaps this is the reason for the rapid spread of the virus and the scale of infection.

In previous studies of COVID-19 patients was demonstrated serious violations in system of blood aggregation. Besides was shown a high risk of emergence pathological arterial and also venous thrombotic events together with microangiopathy, contributing to endothelial cell damage. Some researchers showed interest in the study of molecular and cellular mechanisms of the development of COVID-19 processes [1, 17]. In this context seems to be an important such result as the appearance of neutrophil cell traps (nets) that has been described in patients with COVID-19. Elevated levels of neutrophil activation and the formation of neutrophil traps have been reported in patients hospitalized with COVID-19 and are associated with a higher risk of developing pathological thrombotic complications [32, 79]. The inflammatory process occurs in blood vessels, which causes a high risk of pathological vascular events, in particular, the risk of venous thromboembolism [49, 58, 67]. Hyperactivity of the blood clotting system is a common sign of severe COVID-19 [58]. Indeed, in many patients there were changes that are regarded as prothrombotic signs, including increasing of fibrin degradation products (D-dimer), elevated fibrinogen levels, and decreasing of antithrombin [20, 60]. Significantly elevated levels of neutrophil extracellular traps were found in the blood of patients hospitalized with COVID-19 compared to healthy controls [53, 81]. Especially high level was found in the subgroup of patients with a thrombotic event. Thrombotic changes can contribute to damage in the lungs, heart, kidneys, and other organs.

Patients with COVID-19 are known to have a significant inflammatory response that can lead to multiple organ failure. Discloses that SARS-CoV-2 enters human cells via ACE-2 receptors. Morphological disorders of neutrophil cells, immature granulocytes and atypical lymphocytes [15, 80] were found in the peripheral blood. Two relevant case reports report a mild leuko-erythroblastic pattern with moderate anisocytosis, sparse dacrocytes, and erythrocyte agglutination [34]. In addition, in COVID-19, SARS-CoV-2, by joining ACE 2, could increase the level of angiotensin II and decrease the level of angiotensin, which leads to excessive expression of oxidative stress. This, in turn, will increase inflammation and cause dysfunction of endothelial cells and red blood cells. Thus, the results of studies conducted by Troyer E.A. et al. [64] indicate the presence of abnormal RBCs and hyper segmented neutrophils in peripheral blood coinciding with hospitalization of patients

with COVID-19. Such anomalies may be associated with cytokine storm and hyperinflation and overexpression of oxidative stress [26]. SARS-CoV-2 infection leads to acute lung lesion; edema, fibrinous or proteinaceous exudate, presence of hyperplastic pneumocytes, punctate inflammation, multinucleated giant cells, and diffuse alveolar damage is observed in the lungs [8, 63, 77, 76].

A distinguishing feature between the SARS-CoV-2 virus, SARS-CoV and the influenza virus is the ability of long-term presence in hosts. Several studies have determined that patients with severe COVID-19 had lymphopenia, impaired adaptive immunity, and uncontrolled congenital inflammatory responses [26]. It is noted that T-cells play one of the key roles in SARS-CoV-2 infection. Inflammatory response persists in patients who have not activated T-cell immunity [3, 33]. Cytokines, being key mediators in the pathogenesis of COVID-19, are known to have a profound effect on memory and attention. The SARS-CoV-2 virus binds to the angiotensin-converting enzyme 2 receptors (ACE2). Because of binding the virus to ACE2 receptors starts the internalization and provides the initiation of the replication cycle [47, 69]. Immunity during viral infections is realized through the cellular component. It is immune cells that are in the main direction of viral aggression during viral attacks. They detect foreign RNA and trigger processes that, in a general pathological sense, are inflammatory. Often these processes acquire a systemic character, scale up at the level of the body and, as a result, perform a barrier role, delaying the spread of viral infection. In study conducted by Ye Q. *et al.* [75] in connection with the study of the behavior of SARS-CoV-2, it was shown that the interaction of immunocompetent cells and the RNA of the virus triggers a positive feedback. That is, with an increase in the number of viruses and, accordingly, their contact with the cellular component of human immunity, the number of signaling molecules to which inflammatory cytokines respond also increases. Inflammatory processes triggered by cytokines, on the one hand, can interrupt the reproduction of the virus, but, on the other hand, can provoke the development of a cytokine storm.

Thus, instead of a reliable stabilization of protection against the virus, we get an uncontrolled increase in circulating inflammatory cytokines. A special clinical consequence of the coronavirus attack is an increase in the amount of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) and interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) - key pro-inflammatory cytokines [46, 75]. As follows, these observations have generated a great number of publications about the neurological and psychiatric consequences of SARS-CoV-2 infection [16, 24, 68]. For example, one of the most widely cited studies on the neurological manifestations of COVID-19 united the prevalence of drowsiness with delusions, reporting them together as "cognitive impairment." Some authors noted elevation of the inflammation (C-reactive protein (CRP) or IL-6) is accompanied by cognitive impairment [22, 45, 78]. Potentiation of the pathological process is ensured by the penetration of the blood-brain barrier by the key cytokines IL-6 and TNF $\alpha$ . Microglia respond extremely quickly to this penetration. Its cells actively release interleukin-1 $\beta$ . Thus, the hippocampus is involved in the pathological circle, since interleukin-1 $\beta$  receptors are concentrated mainly in the postsynaptic areas of its neurons.

This sensitivity of the hippocampus to IL-1 $\beta$  and its involvement in the pathological process causes the clinical manifestation of memory impairment. It has also been established that there is another mechanism of action of the SARS-CoV-2 coronavirus on the brain. This mechanism is mediated through the known interaction of the virus with the ACE-2 receptor. Thanks to this linkage, the virus reduces the activity of BDNF (brain-derived neurotrophic factor). A number of cognitive impairments may be caused by ACE-2 inhibition and a decrease in BDNF levels [28].

Summarizing the described research results, we can talk about the concept of direct involvement of the central nervous system in pathological processes during coronavirus infection, formed in these observations. The brain of a person suffering from COVID-19 or having had this infection is exposed to a threat from pro-inflammatory cytokines, primarily IL-6, which easily cross the blood-brain barrier (BBB). Microglia respond to IL-6 penetration. As well as other cytokines by their activation. Astrocytes produce an inflammatory signal that quickly spreads throughout the neural network. Hence, both severe neurological symptoms at the height of coronavirus disease and severe consequences for memory and cognitive functions in the long term after an apparent complete recovery.

#### **Consequences of coronavirus infection**

This poses the question if COVID-19 cause long-term consequences. Moreover, in a recent study conducted by a group of American scientists (*Tenforde M.W. et al.*) [61] in 2020, involving 120 patients who recovered from COVID-19, common symptoms were noted, such as shortness of breath (42%), memory loss (34%), sleep disturbances (30.8%) and difficulty concentrating (28%). After recovery, patients complained of myalgia, severe fatigue, feeling feverish, shortness of breath, chest tightness, tachycardia, headaches, and restlessness.

*Carfi A. et al.* [5] in their studies of 70% of the respondents had symptoms such as shortness of breath, chest tightness, fatigue, chills or sweating, body aches, dry cough, fever, headache, "brain fog" and concentrating problems [7]. Long-term endocrine and metabolic complications of COVID-19 include an increased risk of hyperglycemia, dyslipidemia, hypocorticism, and primary or central hypothyroidism. Psychiatric manifestations of COVID-19 have been associated with varying degrees of depression, sleep disturbance, and anxiety.

COVID-19 infection leads to long-term effects. In a recent study conducted by a group of scientists (*Huang C. et al.*) showed that 75% of people hospitalized with coronavirus infection experience post-acute COVID symptoms within 6 months after recovery, including fatigue, muscle weakness, depression, and sleep disturbance [25].

The SARS-CoV-2 virus causes toxic encephalopathy due to severe hypoxia. Nearly 40% of COVID-19 patients have cerebral symptoms. Similar complications of reversible brain dysfunction syndrome have been described in previous years during acute respiratory infection [11, 52, 54]. There are cases of viral brainstem infiltration, which were detected in tissue samples at autopsy, which suggested a viral mechanism of respiratory failure that develops in some patients due to damage to the cells of the respiratory center in the medulla oblongata. Some patients have cognitive impairment. So, for example, in a study

conducted by *Román G.C., Spencer P.S. et al.* a change in consciousness was noted in 69% of patients, and confusion in 44.8% of patients. After discharge, 33% of patients continued to have impaired attention and disorientation [52].

According to some authors, ACE2 mRNA has been found in cells of the cerebral cortex, striatum, hypothalamus, and brainstem. The virus also has the function of neurotropism, in addition, it is able to spread to the central nervous system. When analyzing genomic sequences, it was found that SARS-CoV-2 is 82% identical to SARS-CoV. The pathological mechanism of invasion of the SARS-CoV-2 virus into the CNS is most likely similar to that of the SARS and MERS viruses. Some patients have post-covid migraine-like cephalalgia, which persists for more than 6 weeks [48]. Chronic fatigue syndrome, characterized by a protracted course, decreased exercise tolerance, and rapid fatigue, persists for six months after a coronavirus infection, which causes the production of pro-inflammatory cytokines, and autoantibodies against enzymes that regulate energy metabolism [5, 37]. Such complications of COVID-19 may occur in 30-50% of convalescents; and in patients who were in intensive care units, as well as with concomitant diseases, they are more pronounced [36, 74]. The remaining negative changes in physical and social functioning negatively affect the quality of life and subsequent rehabilitation of patients.

For acute disease period along with the frequently occurring respiratory syndrome, the proportion of which reaches 45-100%, the astheno-neurotic syndrome is observed, including fatigue, anxiety, irritability, memory impairment, dizziness, depression, as well as a disorder of smell, and taste. 31% of patients have insomnia, and 19% of them have taste perversion and smell disorder. [19, 35, 65] Post-COVID symptoms include debilitating fatigue, headaches, shortness of breath, joint and muscle pain, mood swings, fatigue, decreased exercise tolerance, and memory loss. These symptoms appear months later, in previously healthy people [7, 18, 56].

Cerebral vascular disease is a serious complication of severe coronavirus infection. Patients with COVID-19 are more likely to develop acute cardiovascular disease than those with SARS and MERS. Neurological complications such as stroke, ischemic brain damage, thromboembolic occlusion of cerebral vessels, which is a predictor of vascular dementia and cognitive impairment, have been identified [42, 43, 46].

#### **Neurological disorders and cognitive disorders after coronavirus infection**

According to the literature, the neurological consequences after COVID-19 may develop due to a combination of the following factors [23]. First of all, cerebral hypoxia, diffuse damage to the white matter due to cardiorespiratory disease; second, cerebral microvascular lesions and endothelial dysfunction; thirdly, dysfunction of the renin-angiotensin system [10, 62, 70]. These mechanisms may contribute to the development of long-term neurological consequences in patients who have experienced COVID-19 [31, 57].

Brain is particularly vulnerable to hypoxia because cognitive neural processes do not adapt well to hypoxic conditions. As viral load increases, cognitive impairment increases. Based on the relationship between nerve tissue

and oxygen levels, mitochondrial dysfunction caused by SARS-CoV-2 infection may be the basis for the neurological consequences associated with COVID-19.

Key issue after suffering from COVID-19 is not only neurological consequences but also problems with mental and psychological status disorders. In the study *Rogers J.P., Chesney E., et al.* noted that manifestations of a disturbed psyche are manifested by cognitive, and somatic disorders, as well as the presence of depression (10-15%) and anxiety-phobic (from 9-25%) states [51]. The causes of these conditions can be distress syndrome, the development of complications, self-isolation, and staying in the intensive care unit. According to a systematic review conducted by a group of scientists (*Troyer E.A., Kohn J.N. et al.*) [64], neurological disorders are detected in 25% of patients and require medical attention. These include panic attacks, psychomotor agitation, confusion and impaired consciousness, disorientation, delirium, and epileptic seizures [2, 9, 49].

A study conducted through an online survey launched in September 2020 (*Hannah E. Davisa L. et al.*) found that 86.7% of respondents who had a coronavirus infection reported fatigue. An interesting fact is that 1,700 respondents (45.2%) were unable to work full time; they even stated the need to reduce working hours compared to the period before the disease. More than a fifth of respondents, namely 839 people (22.3%) were unable to work due to illness at the time of the survey. Cognitive problems and memory impairments have been reported in all age groups [21].

The SARS-CoV-2 virus can directly affect the brain, and there may be infectious and inflammatory mechanisms. In the study conducted by a group of scientists (*Shai Betteridge, Jessica E.*) 31% of patients had serious changes of mental status. From this subgroup encephalitis was detected in 18%, unspecified encephalopathy in 23% and neuropsychiatric disorder in 59% of patients. 23 cases classified as neuropsychiatric were reviewed. 43% from them were described as psychoses, 26% as neurocognitive disorders and 30% as other mental disorders. 5% of the total were classified as having a peripheral disorder and 2% of other neurological disorders [55].

*Fan B.E., Lim K.G.E. et al.*, in their study, retrospectively assessed cognitive pattern in patients who had recovered from coronavirus infection and were undergoing rehabilitation. The results revealed subclinical changes that could be determined by analyzing records in medical records. The presumptive correlation between verbal memory impairments and inhibition of functions provided by centers in the frontal lobes of the brain requires, according to the authors, careful research.

An adequate objective assessment of the cognitive abilities of patients who have suffered coronavirus infection is necessary in order to assess both the degree of their degradation and the possibility of further improvement of their condition. For example, patients who recovered from SARS-CoV-2-associated pneumonia and underwent rehabilitation showed abnormalities on clinical neurological examination. They required extensive neuropsychological examination [14].

At the same time, other patients had various neuropsychic disorders associated with the infection. Thus,

in a group of 10 patients who recovered from COVID-19, six people had normal cognitive status before the disease. But they showed signs of frontal or dissection dysfunction. Two patients had pre-existing severe cognitive impairment and it worsened. Another two patients had difficulties with verbal memory. Thus, in this group of patients, all had adverse cognitive-behavioral consequences after coronavirus infection.

The study by *Pietro Davide Antonio Di et al* (2021) assessed clinical neuropsychological findings in patients with COVID-19. The following disorders were diagnosed: one patient had difficulties accessing vocabulary in a semantic sense, 2 patients had visual and spatial impairments, 4 patients had deficits in executive functions (reasoning, attention, switching), 2 patients had difficulties with verbal memory. Frontal behavioral signs (disinhibition) were observed in 2 patients. The final diagnosis was made based on the sum of scores on the MMSE and Milan Score scales. It included a basic definition and assessment of the cognitive domain, detailing disorganization of cognitive-behavioral skills. For example: mild cognitive impairment with deficits in divided attention, abstraction, deductive reasoning and constructive apraxia [44]. However, this study did not compare with a control group of patients who had no history of coronavirus infection. It should be noted that these diagnoses may also be associated with more serious neurological problems associated with coronavirus damage to both the central and peripheral nervous systems.

The authors of these studies point to socio-psychological problems that cause the consequences of COVID-19. Reduced ability to work due to cognitive dysfunction, in addition to other neuropsychiatric disorders, led the examined patients to loss of ability to work, work and disability, and significantly worsened the quality of life of a large part of the patients.

Patients with neurocognitive deficits complain of problems with daily activities, communication with others, assimilation of new information, and understanding and reproduction of information. When evaluating neuropsychological testing and motor activity, problems with attention, understanding, memorization and reproduction of several words, numbers, and figures are revealed. Adaptive behavior, cognitive activity, working capacity, comprehension, episodic, procedural, semantic, operational, fixative and short-term memory suffer [59, 70]. Mental and behavioral disorders are one of the characteristics of the post-Covid "tail" [12, 58]. The reason for their development may be an incomplete restoration of mental and physical health, fear of re-infection, and fear of possible complications. The main manifestations of mental disorders include asthenia, anxiety, post-traumatic stress disorder, phobia, panic attacks, anxiety disorder, and depression [49, 71]. A manifestation of emotional instability is irritability, tearfulness, and rapid mood swings. Complications such as encephalitis, ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, psychosis or neurocognitive syndrome have also been reported [38, 50, 66].

According to the research results conducted in Italy by *De Lorenzo R., Conte C. et al.*, among 185 patients verified COVID-19, 25% had cognitive impairment. The study included patients aged 18 years and older with no previous

history of cognitive impairment [12]. According to some studies, the presence of symptoms such as headache (in 44% of cases), fatigue (58%), and impaired attention (27%) was revealed. Coronavirus infection harms the brain, disrupts its functioning, causes intoxication of the body, and an increase in the number of endotoxins, as a result, the functioning of the nervous system deteriorates, neurodegeneration and cognitive impairment occur [4, 72].

On the other hand, plenty of literature does not reflect information about already existing cases of cognitive impairment in patients with COVID-19, whether this disease was the cause of cognitive impairment.

It is also required to take into account the relationship between emotional state, levels of anxiety and depression, and cognitive functions. It is necessary to study the impact of cognitive impairment on daily life, and the physical and psychological components of quality of life over time. Baseline studies should be conducted that examine at least five cognitive domains: attention, memory, language, executive function, and visuospatial function. They must be measured using reliable, valid tools that monitor learning effects.

Screening patients during the course of the disease using simple and basic tests that assess verbal and frontal memory functions can help identify the degree and level of the functional disorders and can help define patients who may benefit from a full - fledged neuropsychological estimation and cognitive rehabilitation. However, follow-up studies on COVID-19 patients are needed to quantify the frequency and relative risks of psychiatric sequelae following infection.

#### **Conclusion.**

As a result of the literature review, numerous studies were identified that examined the consequences of COVID-19. The most common features of post-Covid syndrome are: fatigue, shortness of breath, memory impairment and impaired attention, sleep disturbance, myalgia. The exact cause of prolonged manifestations of coronavirus infection is not clear. It is necessary to determine the predictors and factors that determine the duration and variety of manifestations of the post-Covid syndrome. Additional observations and carefully designed studies are needed to identify risk factors, mechanisms for the development of long-term consequences, as well as specific and effective management tactics for such patients. This issue remains relevant and requires further study to prevent adverse consequences.

**Authors contributions.** All authors equally participated in making this article.

**Conflicts of interest:** The authors declare that there are no conflicts of interest.

**Funding.** All authors declare that they have no financial relationship or participation in any commercial or medical organization that may have a direct interest in the subject of this article.

**Edition information.** All authors declare that this material has not previously been submitted for publication in other publications and is at under review by other publishers.

#### **Literature:**

1. *Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. et al.* Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19



- // N Engl J Med. 2020, Jul 9; 383 (2): 120-128 doi: 10.1056/NEJMoa2015432
2. Ahmad I., Rathore F.A. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review // J Clin Neurosci. 2020. 77:8–12. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.017
  3. Akiyama M., Zeisbrich M., Ibrahim N., Ohtsuki S., Berry, G.J., Hwang P.H., et al. Neutrophil extracellular traps induce tissue-invasive monocytes in granulomatosis with polyangiitis // Front Immunol. 13 November 2019: 10:2617 DOI: 10.3389/fimmu.2019.02617.
  4. Alemanno F., Houdayer E., Parma A., Spina A., Del Forno A., Scatolini A. et al. COVID-19 Cognitive Deficits after Respiratory Assistance in the Subacute Phase: A COVID-Rehabilitation Unit Experience // PLoS One. 2021.16(2):e0246590. doi: 10.1371/journal.pone.0246590.
  5. Belli S., Balbi B. et al. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived the hospitalization // Eur Respir J. 2020. 56(4):2002096. doi: 10.1183/13993003.02096-2020
  6. Bi Q., Wu Y., Mei S. et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study // Lancet Infect Dis. 2020: S1473-3099(20)30287-5. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30287-5
  7. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 // JAMA. 2020. 324:603–605.
  8. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // The Lancet. 2020. 30 January DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7) (Accessed: 15.02.2020)
  9. Colizzi M., Bortoletto R., Silvestri M., Mondin F. Medically unexplained symptoms in the times of Covid-19 pandemic: A case-report // Brain Behav Immun Health. 2020. 5:100073. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100073.
  10. Coolen T., Lolli V., Sadeghi N., Rovai A., Trotta N., Taccone F.S. et al. Early Postmortem Brain MRI Findings in COVID-19 Non-Survivors // Neurology. 2020. 95(14):e2016–e2027. doi: 10.1212/WNL.00000000000010116.
  11. Dalakas M.C. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID - 19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020. 7(5):e781. doi: 10.1212/NXI.0000000000000781.
  12. De Lorenzo R., Conte C., Lanzani C., Benedetti F., et al. Residual Clinical Damage after COVID-19: A Retrospective and Prospective Observational Cohort Study // PLoS One. 2020. 15(10):e0239570. doi: 10.1371/journal.pone.0239570.
  13. Du Toit A. Outbreak of a novel coronavirus // Nat Rev Microbiol. 2020. 18 (3): 123.
  14. Fan B.E., Lim K.G.E., Chong V.C.L., Chan S.S.W., Ong K.H., et al. COVID-19 and mycoplasma pneumoniae coinfection // Am J Hematol. 2020. 95(6):723-724.
  15. Foldes D., Hinton R., Arami S., Bain B.J. Plasmacytoid lymphocytes in SARS-CoV-2 infection (Covid-19) // Am J Hematol. 2020, 95(7):861-862.
  16. Fotuhi M., Mian A., Meysami S., Raji C.A. Neurobiology of COVID-19 // J Alzheimer's Dis. 2020. 76:3–19. doi: 10.3233/JAD-200581.
  17. García L.F. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19, Front. Immunol. 2020. 11, 1441. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01441> (Accessed: 16.06.2020)
  18. Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., Vaes A.W., Meys R., Machado F.V.C. et al. Persistent Symptoms 3 Months after a SARS-CoV-2 Infection: the PostCOVID-19 Syndrome? // ERJ Open Res. 2020. 6(4):00542. doi: 10.1183/23120541.00542-2020.
  19. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // N Engl J Med. 2020. 382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
  20. Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K.L., Li J., Liu X.H., Zhu C.L. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection // Clin Chem Lab Med. 2020. 10.1515/cclm-2020-0188
  21. Hannah E., Davisa L., Assafa G.S., McCorkella L., Weia H., Lova R.J., Re'ema Yo., Redfielda S., Austina Ja.P., Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // E Clinical Medicine. 2021. July 14, 3:00
  22. Helms J., Kremer S., Merdji H., Schenck M., Severac F., Clere-Jehl R. et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients // Crit Care. 2020 24:491. doi: 10.1186/s13054-020-03200-1
  23. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E., Morgan D., Brown R. Immediate and Long-Term Consequences of COVID-19 Infections for the Development of Neurological Disease // Alzheimers Res Ther. 2020. 12(1):69. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3.
  24. Holmes E.A., O'Connor R.C., Perry V.H., Tracey I., Wessely S., Arseneault L., et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science // Lancet Psychiatry. 2020 7:547–60. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30168-1.
  25. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., Liu M. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // The Lancet. 2021. 397 (10270), 220–232.
  26. Jose R., Manuel A., COVID-19 Cytokine Storm: The Interplay Between Inflammation and Coagulation // The Lancet. Respiratory medicine. 2020. 45:85-89.
  27. Josefs T, Barrett T.J., Brown E.J., Quezada A., Wu X., Voisin M., et al. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) promote macrophage inflammation and impair atherosclerosis resolution in mice with diabetes // JCI Insight. 2020 Apr 9; 5(7)
  28. Knopp P., Miles A., Webb T.E., Mcloughlin B.C., Mannan I., Raja N., et al. Presenting features of COVID-19 in older people: relationships with frailty, inflammation and mortality // Eur Geriatr Med. 2020. 11:1089–94. doi: 10.1007/s41999-020-00373-4
  29. Kucharski J.A., Russell W.T., Diamond C. et al. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study // Lancet Infect Dis. 2020: 20(5):553–558. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30144-4.
  30. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // Lancet. 2020. 395 (10 224): 565–74.

31. Matschke J., Lütgehetmann M., Hagel C., Sperhake J.P., Schröder A.S., Edler C. et al. Neuropathology of Patients with COVID-19 in Germany: A Post-Mortem Case Series // *Lancet Neurol.* 2020. 19(11):919–929. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2.
32. McAloon C.G., Collins B.A., Hunt K.H. et al. The incubation period of COVID-19 - A rapid systematic review and meta-analysis of observational research // *MedRxiv and bioRxiv.* 2020. doi:10.1101/2020.04.24.20073957
33. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J., et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet.* 2020 Mar 28; 395 (10229):1033-1034
34. Mitra A., Dwyre D.M., Schivo M., Thompson G.R., Cohen S.H., Ku N. et al. Leukoerythroblastic reaction in a patient with COVID-19 infection // *Am J Hematol.* 2020, 25;10.1002/ajh.2579.
35. Mao L., Jin H., Wang M., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol.* 2020. 77(6):1–9. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
36. Mohabbat A.B., Mohabbat N.M., Wight E.C. Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome in the age of COVID-19 // *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020. 4(6):764–766. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.08.002.
37. Mohr A., Dannerbeck L., Lange T.J. et al. Cardiopulmonary exercise pattern in patients with persistent dyspnoea after recovery from COVID-19 // *Respir Med.* 2021. 16(1):732. doi: 10.4081/mrm.2021.732
38. Moriguchi T., Harii N., Goto J., Harada D., Sugawara H., Takamino J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 // *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2020. 94: 55–58. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.062
39. Motaghinejad M., Gholami M. Possible neurological and mental outcomes of COVID-19 infection: a hypothetical role of ACE-2/Mas/BDNF signaling pathway // *Int J Prev Med.* 2020. 11:84. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM\_114\_20.
40. Mousavizadeha L. Genotype and phenotype of COVID-19: their roles in pathogenesis // *J Microbiol Immunol Infect.* 2020. Apr 9. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>. (Accessed: 09.04.2020)
41. Ong X.W., Tan K., Chia Y.P., et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient // *JAMA.* 2020. 323 (16):1610–1612. doi:10.1001/jama.2020.3227
42. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., Kellner C.P., Shoirah H., Singh I.P. et al. Large Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young // *N Engl J Med.* 2020. 382(20):e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
43. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Incidence and Prevalence of Dementia Associated with Transient Ischaemic Attack and Stroke: Analysis of the Population-Based Oxford Vascular Study // *Lancet Neurol.* 2019. 18(3):248–258. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30442-3.
44. Pietro D.A., Comini L., Gazzi L., Luisa A., Vitacca M. Neuropsychological Pattern in a Series of Post-Acute COVID-19 Patients in a Rehabilitation Unit: Retrospective Analysis and Correlation with Functional Outcomes // *Public Health* 2021, 18, 5917. <https://doi.org/10.3390/ijerph18115917> (Accessed: 31.05.2021)
45. Pinna P., Grewal P., Hall J.P. et al. Neurological manifestations and COVID-19: experiences from a tertiary care center at the Frontline // *J Neurol Sci.* 2020. 415:116969. doi: 10.1016/j.jns.2020.116969
46. Pleasure S.J., Green A.J., Josephson S.A. The Spectrum of Neurologic Disease in the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pandemic Infection: Neurologists Move to the Frontlines // *JAMA Neurol.* 2020. 77(6):679–680. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1065
47. Poduri R., Joshi G., Jagadeesh G. Drugs targeting various stages of the SARSCoV-2 life cycle: exploring promising drugs for the treatment of Covid-19 // *Cell Signal.* 2020. 74:109721. doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109721.
48. Poncet-Megemont L., Paris P., Tronchere A. et al. High prevalence of headaches during COVID-19 infection: a retrospective cohort study // *Headache.* 2020. 60(10):2578–2582. doi: 10.1111/head.13923.
49. Potey P.M., Rossi A.G., Lucas C.D., and Dorward D.A. Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: understanding biological function and therapeutic potential // *J Pathol.* 2019. 247(5):672-8.
50. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features // *Radiology.* 2020. 201187. doi:10.1148/radiol.2020201187
51. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // *Lancet Psychiatry.* 2020. 7(7):611–627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
52. Román G.C., Spencer P.S., Reis J. et al. The neurology of COVID-19 revisited: a proposal from the environmental neurology specialty group of the world federation of neurology to implement international neurological registries // *J Neurol Sci.* 2020. 414:116884. doi: 10.1016/j.jns.2020.116884
53. Rudd J.M., Pulavendran S., Ashar H.K., Ritchey J.W., Snider T.A., Malayer J.R., et al. Neutrophils Induce a Novel Chemokine Receptors Repertoire During Influenza Pneumonia // *Front Cell Infect Microbiol.* 2019. 9:108
54. Sellner J., Taba P., Öztürk S., Helbok R. The need for neurologists in the care of COVID-19 patients // *Eur J Neurol.* 2020. 10.1111/ene.14257. doi: 10.1111/ene.14257.
55. Shai B., Fish J.E. Neuropsychological consequences of Covid-19 // *Neuropsychological Rehabilitation* 2020. October DOI:10.1080/09602011.2020.1808483
56. Sigfrid L., Cevik M., Jesudason E., Lim W.S., Rello J., Amuasi J. et al. What Is the Recovery Rate and Risk of Long-Term Consequences Following a Diagnosis of COVID-19? A Harmonised, Global Longitudinal Observational Study Protocol // *BMJ Open.* 2021. 11(3):e043887. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043887.
57. Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharyya S., Mukerji S.S., Keller K., Ali A.S. et al. Neuropathological Features of Covid-19 // *N Engl J Med.* 2020. 383(10):989–992. doi: 10.1056/NEJMc2019373.
58. Steardo L., Steardo L., Verkhatsky A. Psychiatric face of COVID-19 // *Transl Psychiatry.* 2020. 10(1):261. doi: 10.1038/s41398-020-00949-5 96.
59. Stracciari A., Bottini G., Guarino M. Cognitive and Behavioral Neurology Study Group of the Italian

Neurological Society. Cognitive and behavioral manifestations in SARS-CoV-2 infection: not specific or distinctive features? // *Neurol Sci.* 2021. 1–9. doi: 10.1007/s10072-021-05231-0

60. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J Thromb Haemost.* 2020. 18: 844-7. doi: 10.1111/jth.14768.

61. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J. et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network - United States, March-June 2020 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020. 69:993-8

62. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the Vasculature Unleashed // *Nat Rev Immunol.* 2020. 20(7):389–391. doi: 10.1038/s41577020-0343-0.

63. Tian S., Hu W., Niu L., Liu H., Xu H., and Xiao S.Y. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer // *J Thorac Oncol.* 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010> (Accessed: 15.03.2020)

64. Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms // *Brain Behav Immun.* 2020. 87:34–39. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.027.

65. Tsai S.T., Lu M.K., San S., Tsai C.H. The Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease-2019 Pandemic: A Systemic Review // *Front Neurol.* 2020. 11: 498. doi: 10.3389/fneur.2020.00498.

66. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A. et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study // *Lancet Psychiatry.* 2020. 7: 875–882

67. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19 // *Lancet.* 2020. 395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5

68. Vonck K., Garrez I., De Herdt V. et al. Neurological manifestations and neuroinvasive mechanisms of the severe acute respiratory syndrome Coronavirus Type 2 // *Eur J Neurol.* 2020. 10.1111/ene.14329. doi: 10.1111/ene.14329.

69. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein // *Cell.* 2020. 181:281–92.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.

#### Сведения об авторах:

1. **Жумабекова Индира Кайратовна**, ассистент кафедры реабилитологии и спортивной медицины. НАО «Медицинский университет Астана». ORCID ID: 0000-0001-9285-887X, e-mail: Indira.z@mail.ru

2. **Молотов-Лучанский Вилен Борисович**, доктор медицинских наук, профессор. НАО «Медицинский университет Караганды». ORCID ID: 0000-0001-8473-4375, e-mail: Molotov-luchanskiy@qmu.kz

3. **Мацеевская Лариса Леонардовна**, Ассоциированный профессор Кафедры неврологии, психиатрии и реабилитологии. НАО «Медицинский университет Караганды». e-mail: Macievskaia@qmu.kz. г. Караганда, Казахстан.

#### \*Corresponding author:

**Indira K. Zhumabekova**, Assistant at the Department of Rehabilitation and Sports Medicine. NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan.

**Mailing Address:** 010000, Kazakhstan, Astana city, Kazibek bi street 3.

**E-mail:** Indira.z@mail.ru

**Phone number:** +7 775 951 48 13

70. Wang C., Pan R., Wan X., Tan Y., Xu L., McIntyre R.S. et al. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain Behav Immun.* 2020. 87:40–8. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.028

71. Whiteside D.M., Oleynick V., Holker E., et al. Neurocognitive deficits in severe COVID-19 infection: Case series and proposed model // *Clin Neuropsychol.* 2021. 1–20. doi: 10.1080/13854046.2021.1874056.

72. Wijeratne T., Crewther S. COVID-19 and long-term neurological problems: Challenges ahead with Post-COVID-19 Neurological Syndrome // *Aust J Gen Pract.* 2021. (50). doi: 10.31128/AJGP-COVID-43

73. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV Spike in the prefusion conformation // *Science.* 2020. 367 (6483): 1260–1263

74. Yang J., Zheng Y., Gou X., et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis // *Int J Infect Dis.* 2020. 94:91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017

75. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 // *J Infect.* 2020. 80:607–13. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.

76. Zhang B., Zhou X., Zhu C., Feng F., Qiu Y., Feng J. et al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19 // *Frontiers in Molecular Biosciences.* 2020. 03. 12. 2003-5048.

77. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature.* 2020. №77579:270-273.

78. Zhou H., Lu S., Chen J., Wei N., Wang D., Lyu H., et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients // *J Psychiatr Res.* 2020. 129:98–102. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022.

79. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al. 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 // *N Engl J Med.* 2020. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa062>

80. Zini G., Bellesi S., Ramundo F., d'Onofrio G. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19 // *Am J Hematol.* 2020, 95(7):870-87

81. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., Gockman K. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19 // *JCI Insight.* 2020. DOI. 10.1172/jci.insight.13899.

Получена: 17 Декабря 2023 / Принята: 15 Февраля 2024 / Опубликовано online: 28 Февраля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.020

ЭОЖ 616.12-008.331.1-056:616.98-036.21

## COVID-19 КОРОНАВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯСЫНЫҢ ПАНДЕМИЯСЫ КЕЗІНДЕГІ АРТЕРИЯЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯ АҒЫМЫ МЕН СЕМІЗДІКТІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ. ӘДЕБИ ШОЛУ

**Шынар К. Ахметжанова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8906-9922>

**Серик А. Байдурын**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3662-4160>

**Шолпан Т. Жукушева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1902-8284>

**Сабира Казкенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-0669-1696>

**Гульжан Алиайдар**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0005-0857-1793>

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

<sup>2</sup> Қазақстан Республикасы Президенті іс басқармасы медициналық орталығының ауруханасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

### Түйіндеме

**Өзектілігі.** Covid-19 коронавирустық инфекциясы эпидемиялық ошағы Хубэй провинциясының Ухань қаласында (Қытай, 2019 жылғы желтоқсан) басталғаны белгілі. 2022 жылдың 14 сәуірінде бүкіл әлем бойынша коронавирустық инфекцияның 501 миллионнан астам жағдайы тіркелді және 6,2 миллионнан астам өлім расталды, бұл Covid-19 пандемиясын тарихтағы ең өлімге әкелетіндердің біріне айналдырды. Коронавирустық инфекцияның пандемиясы жұқпалы емес соматикалық патологияның, көбінесе жүрек-қан тамырлары ауруларының таралуын арттырды.

**Мақсаты.** COVID-19 коронавирустық инфекциясының артериялық гипертензия ағымы мен семіздікке әсерін зерттеу.

**Іздеу стратегиясы.** Әдебиет деректерін талдауды біз Cochrane Library базаларында, 2019 жылдың желтоқсанынан 2024 жылдың ақпанына дейін аралықта Pubmed іздеу базаларында жүргіздік, 2018 гайдлайндары АГ және семіздіктің таралуын анықтау үшін пайдаланылды. *Қосу критерийлері:* жүйелі шолулар, проспективті және ретроспективті когорттық зерттеулер. *Қоспау критерийлері:* 18 жасқа дейінгі балаларға КВИ-дің әсері мәселелерін қарастыратын мақалалар, жүктілік, қатерлі ісіктер, covid-19-ға дейінгі миокард инфарктісі, инсульт, аритмия, созылмалы бүйрек аурулары соңғы сатылары, аутоиммунды аурулардың болуы. 500-ден астам дереккөз табылды, талдау үшін 93 дереккөз таңдалды

**Нәтижелері.** Ағзаға жаңа вирустың енуі нәтижесінде ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РААС) компоненттерінің зақымдануын ескере отырып, әлемдік медициналық қоғамдастықта АГ бар науқастардың SARS-CoV-2 инфекциясына жоғары сезімталдығы туралы гипотеза пайда болды. Сонымен қатар, АГ бар науқастарда COVID-19 коронавирустық инфекциясы әсерінен жүрек-қан тамырлары қауіп қатерлері артады, өйткені қан қысымы деңгейінің тұрақсыздығы, қан қысымының тәуліктік профиліндегі айқын өзгерістер, эндотелий дисфункциясы мен тромбоздық асқынулар анықталады

**Түйінді сөздер:** артериялық гипертензия, коронавирустық инфекция, семіздік, АҚ вариабелділігі, инсульт, жедел коронарлық синдром.

### Summary

## FEATURES OF THE SICKNESS BEHAVIOR OF ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY DURING THE PANDEMIC OF COVID-19 CORONAVIRUS. REVIEW

**Shynar K. Akhmetzhanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8906-9922>

**Serik A. Baidurin**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3662-4160>

**Sholpan T. Zhukusheva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1902-8284>

**Sabira Kazkenova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-0669-1696>

**Gulzhan Aliaidar**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0005-0857-1793>

<sup>1</sup> NJSC "Astana Medical University", Astana, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Medical Centre Hospital of President's affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, the Republic of Kazakhstan.

**Relevance.** It is known that the epidemic flare-up began in Wuhan, Hubei Province (China, December 2019). As of April 14, 2022, over 501 million cases of coronavirus contamination have been detailed around the world and more than 6.2

million passages have been confirmed, making the Covid-19 widespread one of the deadliest in history. The widespread of coronavirus contamination has caused an increment within the prevalence of non-communicable physical pathology, to a more prominent degree cardiovascular illnesses.

**Goal.** To consider the impact of COVID-19 coronavirus contamination on the characteristics of hypertension and obesity.

**Search strategy.** We analyzed literature data in search databases: Cochrane Library, from December 2019 to February 2024 in Pubmed databases, 2018 guidelines were used to determine the prevalence of AH and obesity. Inclusion criteria: systematic reviews, prospective and retrospective cohort studies. Exclusion criteria: articles managing with the impacts of CVI on children under 18 years of age, pregnancy, malignant neoplasms, myocardial infarction, stroke, arrhythmias before COVID-19, chronic kidney disease at a late stage, the presence of autoimmune diseases. More than 500 sources were found, and 93 sources were selected for analysis.

**Results.** Taking into account the damage to the components of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) as a result of the penetration of a new virus into the body, a hypothesis has developed within the global medical community around the next susceptibility of patients with hypertension to SARS-CoV-2 infection. At the same time, in patients with hypertension against the background of COVID-19 coronavirus infection, the cardiovascular risk increases, since destabilization of blood pressure levels, pronounced changes within the every day blood pressure profile, endothelial dysfunction with thrombotic complications are revealed.

**Keywords:** *arterial hypertension, coronavirus infection, obesity, blood pressure variability, stroke, acute coronary syndrome.*

Резюме

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ОЖИРЕНИЯ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Шынар К. Ахметжанова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8906-9922>

**Серик А. Байдурын<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-3662-4160>

**Шолпан Т. Жукушева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1902-8284>

**Сабира Казкенова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0001-0669-1696>

**Гульжан Алияйдар<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0009-0005-0857-1793>

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

<sup>2</sup> Больница медицинского центра управления делами Президента Республики Казахстан, г. Астана, Республика Казахстан.

**Актуальность.** Известно, что эпидемическая вспышка коронавирусной инфекции Covid-19 началась в городе Ухань, провинции Хубэй (Китай, декабрь 2019 год). По состоянию на 14 апреля 2022 года было зарегистрировано свыше 501 млн случаев коронавирусной инфекции по всему миру и подтверждено более 6,2 млн летальных исходов, что делает пандемию Covid-19 одной из самых смертоносных в истории. Пандемия коронавирусной инфекции вызвала увеличение распространенности неинфекционной соматической патологии, в большей степени сердечно-сосудистых заболеваний.

**Цель.** Изучить влияние перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 на особенности артериальной гипертензии и ожирения.

**Стратегия поиска.** Анализ данных литературы мы проводили в поисковых базах: Cochrane Library, с декабря 2019 года по февраль 2024 года в базах Pubmed, гайдлайны 2018 года использовались для определения распространенности АГ и ожирения. *Критерии включения:* систематические обзоры, проспективные и ретроспективные когортные исследования. *Критерии исключения:* статьи, рассматривающие вопросы влияния КВИ на детей до 18 лет, беременность, злокачественные новообразования, инфаркт миокарда, инсульт, аритмии до COVID-19, хронические заболевания почек на поздней стадии, наличие аутоиммунных заболеваний. Было найдено более 500 источников, для анализа было выбрано 93 источника.

**Результаты.** С учетом поражения компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в результате проникновения нового вируса в организм в мировом медицинском сообществе появилась гипотеза о более высокой восприимчивости больных АГ к инфицированию SARS-CoV-2. При этом у пациентов АГ на фоне коронавирусной инфекции COVID-19 увеличивается сердечно-сосудистый риск, поскольку выявляется дестабилизация уровня АД, выраженные изменения суточного профиля АД, эндотелиальная дисфункция с тромботическими осложнениями.

**Ключевые слова:** *артериальная гипертензия, коронавирусная инфекция, ожирение, вариабельность АД, инсульт, острый коронарный синдром.*

**Библиографиялық сілтеме:**

Ахметжанова Ш.К., Байдури С.А., Жукушева Ш.Т., Казкенова С., Алиайдар Г. COVID-19 коронавирустық инфекциясының пандемиясы кезіндегі артериялық гипертензия ағымы мен семіздіктің ерекшеліктері (Әдеби шолу) // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. 1 (Т.26). Б.156-167. doi 10.34689/SH.2024.26.1.020

Akhmetzhanova Sh.K., Baidurin S.A., Zhukusheva Sh.T., Kazkenova S., Aliaidar G. Features of the sickness behavior of arterial hypertension and obesity during the pandemic of COVID-19 coronavirus. Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 156-167. doi 10.34689/SH.2024.26.1.020

Ахметжанова Ш.К., Байдури С.А., Жукушева Ш.Т., Казкенова С., Алиайдар Г. Особенности течения артериальной гипертензии и ожирения в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 (Обзор литературы) // Наука и Здравоохранение. 2024. 1(Т.26). С. 156-167. doi 10.34689/SH.2024.26.1.020

**Кіріспе**

Инфекция шекараны білмейтіні белгілі. 2019 жылдың желтоқсан айында SARS-CoV-2 жаңа коронавирусынан туындаған Covid-19 ауруының пайда болуы халықаралық төтенше жағдай ретінде тарихқа енді. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДҰ) 2020 жылдың наурыз айында бұл індетті пандемия деп жариялады.

Covid-19 инфекциясын жұқтыру жағдайлары әлемнің көптеген елдерінде барлық континенттерде тіркелді, олардың көпшілігі басында Қытайға, ақпан айының соңынан Италияға, Оңтүстік Корея мен Иранға саяхаттаумен байланысты болды. Наурыз айынан бастап АҚШ тұрғындары арасында инфекция жұқтырғандар саны жылдам қарқынмен өсті. 2020 жылдың сәуіріне дейін дүние жүзінде миллионнан астам адам зардап шекті және Covid-19 бен байланысты елу мыңнан астам өлім тіркелді. Covid-19 пандемиясы ойламаған зардаптарға әкелді [76, 46, 29,64].

Джонс Хопкинстың университеті коронавирус ресурсы орталығы мәліметтері бойынша [19] 2022 жылдың 14 сәуірінде дүние жүзінде коронавирустық инфекцияның 501 миллионнан астам жағдайы тіркелді, 6,2 миллионнан астам адам қайтыс болды, ол бүкіл әлем бойынша өлімділіктің 6,7% құрайды. Бұл Covid-19 пандемиясын тарихтағы ең өлімтудырушылардың біріне айналдырды.

Pellicori P. және т.б., [63] 2019 жылдың желтоқсанынан 2020 жылдың шілдесіне дейін жүргізген «Covid-19 және жүрек-қан тамырлары әсерлері» жүйелі шолуына және ЕО клиникалық зерттеулер тізімі деректеріне (барлығы 220 зерттеу) сәйкес, жүрек-қан тамырлары асқынуларының қаупі ерлер арасында, әсіресе егде жастағы және артериялық гипертензия (АГ), семіздік, қант диабеті (ҚД) және атеросклероз сияқты бейімді факторлары бар адамдарда жоғары екені анықталды.

2023 жылғы 03 сәуірдегі деректер бойынша 684 104 579 коронавирустық инфекция жағдайы тіркелді, өлім-жітім – 6 832 414. [19]

ҚР Денсаулық сақтау министрлігінің мәліметінше, 2020 жылдың 13 наурызы мен 2023 жылдың 5 мамыры аралығында республикада КВИ жұқтырған 1 411 883 жағдай тіркелген. Пандемия 13 848 қазақстандықтың өмірін қиды. [3]

**Мақсаты** Covid-19 коронавирустық инфекциясының артериялық гипертензия ағымы мен семіздікке әсерін зерттеу.

**Іздеу стратегиясы.** Әдебиет мәліметтерін талдауда дереккөздер іздеу жүйелерін пайдаландық: Cochrane кітапханасы, PubMed базаларында 2019 жылдың желтоқсан айынан 2024 жылдың ақпан айына дейінгі аралықта, электрондық іздеу жүргіздік, АГ мен семіздіктің таралуын анықтау үшін 2018 жылғы гайдлайндар қолданылды. *Қосу критерийлері:* жүйелік шолулар, проспективті және ретроспективті когорттық зерттеулер. *Қоспау критерийлері:* 18 жасқа дейінгі балаларға КВИ-дің әсері мәселелерін қарастыратын мақалалар, жүктілілік, қатерлі ісіктер, COVID-19-ға дейінгі миокард инфарктісі, инсульт, аритмия, созылмалы бүйрек аурулары соңғы сатылары, аутоиммунды аурулардың болуы 500-ден астам дереккөз табылды, талдау үшін 93 дереккөз таңдалды.

**Іздеу нәтижелері**

**Covid-19 жаңа коронавирустық инфекциясы берілу жолдары, патогенезі.**

Covid-19 коронавирустық инфекциясы – SARS-CoV-2 тудырған, аэрозоль-тамшылы және контакт-тұрмыстық берілу механизмі бар, жоғарғы тыныс жолдарының бастапқы зақымдануы бар жедел вирустық ауру.

Covid-19 патогенезі әлі толық түсіндірілмеген. Вирустардың жасушалық кедергілерден әртүрлі механизмдер арқылы өту қабілетін атап өту керек. Осыған байланысты вирустар үшін ағзаны өткізгіштігі бойынша біртекті орта ретінде қарастыруға болады, онда вирус ену жолына қарамастан тарай алады. Вирустардың көпшілігі биологиялық иесінде көбейетін жасушаларды таңдайды. Covid-19 үшін рецепторлар бұл эндотелий және альвеолярлы эпителий бетінде болатын ангиотензин түрлендіретін фермент- 2 (АПФ-2) рецепторлары немесе cd 147 трансмембраналық гликопротеин болуы мүмкін. SARS CoV2 организмге АПФ-2 рецепторлары арқылы енуі серинді протеаза TMPRSS2-ға байланысты болады. Бұл клеткаларды вирус өкпеге біріншілікті ену үшін пайдаланады. Өкпедегі тыныс алу бұзылыстарының дамуына сүйене отырып, өкпеде 2 типті альвеолоциттер ең осал болып табылатынын айта аламыз. SARS CoV2 сондай-ақ аш ішектің шырышты қабығының энтероциттерінде кездеседі, бұл Covid-19 инфекциясынан кейін

науқастарда жиі диспепсиялық бұзылыстармен түсіндіріледі [32, 31, 53].

Жасушаға түскенде Covid-19 РНҚ сы вирустың репликация процесін бастайды. Вирус бірнеше тәуелсіз бөліктермен жиналады, содан кейін вирионы бар везикулалар плазмалық мембранамен бірігіп, вирусты шығарады. Процестің басты сатысы альвеолярлы макрофагтарды белсендіруден қабыну кезіндегі компоненттердің шығарылуы болып табылады. Бұл қозғалыс жүйелік қабыну реакциясы мен тамыр өткізгіштігінің жоғарылауына ықпал етеді. Процестер эндотелийде де, эпителий жасушаларында да пайда болатын қарқынды вирустық белсенділік аясында жүреді. Ең алдымен 2 типті альвеолоциттер зардап шегеді, бұл альвеолаларда сұйықтықтың жиналуымен желдету және перфузия процестерінің үйлесімін бұзады. Ауыр жағдайларда инфекциялық қабыну барысында жедел респираторлық дистресс синдромы (ЖРДС) дамуы ықтимал. SARS CoV2 кезінде ЖРДС «цитокинді дауыл» әсерінен кейін дамиды. Лейкоциттер лейкотриендердің көзі, тромбоциттердің, протеазалардың, оксиданттардың агрегация факторы болып табылады. Жасушалардың биологиялық белсенді және агрессивті компоненттерін босатудың бұл реакциясы альвеолаларда фибриннің жоғалуына, гиалинді мембраналардың пайда болуына, өкпенің тамырлар желісінде микротромбтардың пайда болуына әкеледі. [50, 36].

Жедел процесс бастапқы гипоксемиямен, желдету функциясының және бронх ағашының дренажының бұзылуымен аяқталады, онда ісіну және кірпікшелі эпителий функциясының бұзылуы басталады. Процестің одан әрі үдеуі мен пневмонияның дамуына қайталама бактериялық микрофлораның қосылуы ықпал етеді. Пневмония РДС-сыз жүріп қайтымды болуы мүмкін, бірақ асқыну ретінде өкпе өкпе фиброзына алып келуі мүмкін [28, 82, 42, 2].

Covid-19 пандемиясы адам өмірінің барлық салаларына әсер етті. Денсаулық, экономика, оқыту және психологиялық аспектілер. Коронавирустық пандемия жұқпалы емес аурулардың жаңа пандемиясын, көбінесе жүрек-қан тамырлары ауруларын (ЖҚА) тудырады деп болжануда.

**Covid-19 жаңа коронавирустық инфекция пандемиясы кезіндегі артериалдық гипертензия ерекшеліктері**

Артериалдық гипертензия әлемде ересек тұрғындар арасында 30-45% құрайды. Жасы ұлғайған сайын АГ ауыратындар саны өседі, 60 жастан асқан аламдарда таралуы >60 %.

Сарапшылардың бағалауы бойынша, 2025 жылға қарай АГ-мен ауыратын науқастардың саны 15-20% -ға артып, шамамен 1,5 млрд адамға жетеді. Жоғары қан қысымы бүкіл әлемде өлімнің басты себебі болып қала береді және жылына 10,8 миллион өлімді құрайды [26, 62].

Жүйелік шолуларда 189 зерттеуде (соның ішінде ретроспективті зерттеулер 89,5% болған) Covid-19 пен

ауруханаға жатқызылған өлім қаупі жоғары науқастарда АГ таралуы 36,1% болған және оларда жүрек қантамырлар асқынулары кездесу жиілігі жоғары болған, соның ішінде аритмиялар - 9,3%, жүрек жетіспеушілігі - 6,8% тромботикалық асқынулар - 7,4% байқалған. [63, 92].

Covid-19 коронавирустық инфекциямен ауырған науқастар арасында АГ-ның жоғары таралуы туралы хабарланған зерттеулерде артериалдық гипертензия (АГ) орта жасы 56 болған қытайлық пациенттерде 30,4% (58/191) - інде және орта жасы 63 жастағы итальяндық пациенттердің 49% (509/1043) - інде анықталды. Содан кейін ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесі (РААС) компоненттерінің жаңа вирустың ағзаға енуіне қатысты қызығушылық фактісін ескере отырып әлемдік медициналық қоғамдастықта, АГ-мен ауыратын, 42 науқастардың SARS-CoV-2 инфекциясына жоғары сезімталдығы туралы болжам пайда болды. [27, 79].

Ауруханаға жатқызылған COVID-19 пациенттеріндегі АГ ауруының ең жоғары көрсеткіштері 5700 пациенттен тұратын бірқатар американдық есептерде келтірілген, олардың ішінде АГ 3026 (56,6%) пациентте болған, орта жас мөлшері 63 (52-75) жас. Сонымен қатар, бұл көрсеткіш АҚШ-тың жалпы популяциясына қарағанда төмен болды, онда осы жас тобындағы АГ таралуы 63-тен 77%-ге дейін өсті. [68, 71, 74].

Li X., т.б. [46], Covid-19 алғашқы ауруы пайда болған Қытайдың Ухань қаласында 548 пациенттің қатысуымен өткен ретроспективті зерттеуге сәйкес, коронавирустық инфекцияның ауыр түрі егде жастағы пациенттер арасында ауыр емес жағдайларға қарағанда едәуір жоғары болды және сәйкесінше 38,7% және 22,2% ( $p < 0,001$ ) құрады. Егде жас, артериалдық гипертензия, цитокиндердің (IL-2R, IL-6; IL-10 TNF-а) жоғары деңгейі және лактатдегидрогеназа жоғары мөлшері Covid-19 ауыр дәрежесімен айқын байланысты болған. CCL18, CHI3L1, ANG2 негізінен өкпе зақымдануы дәрежесін көрсетеді. Сондай-ақ өкпе зақымдануы және оның салдарлары мен цитокиндер арасындағы байланысты зерттегенде цитокиндедің, әсіресе IL-6 жоғарылауы ауруханаға жатқызу, жасанды өкпені желдету және өлімділікпен байланысты болған.

**АГ мен науқастарда Covid-19 салдарынан пайда болған жүрек -қан тамырлар асқынулары**

Nagai M., т.б. [56] АГ бар пациенттерде жіті респираторлық инфекциялар кезеңінде САҚ жоғары болуына, АҚ бейінінің, вариабельділігінің өзгеруіне бейім. Covid-19 кезінде туындаған қабыну реакциясы мен цитокинді дауыл нысана мүшелердің зақымдануына әкеледі. АҚ-ның бақыланбайтын айқын ауытқулары жүрек-қан тамырлары асқынуларының (ЖҚАсқ), бірінші кезекте инсульт пен жедел коронарлық синдромның даму қаупінің жоғары болуымен байланысты [73,13].

Ірі когорттық зерттеулерде АҚ жоғарылауы жүрек жетіспеушілігінің, жүрекше фибрилляциясының,

созылмалы бүйрек ауруының, ЖИА мен инсульттың негізгі қауіп- қатер факторы болып келетінін көрсетті.

*Samidurai A., т.б* [69] АГ-ның болуы Covid-19 пациенттерінің болжамын нашарлатады және өлім қаупін 2 еседен астам арттырады. Covid-19 кезінде жедел коронарлық оқиғалар цитокиндік дауылдан кейін пайда болған жаңа коронарлық түйіндерге немесе бұрынғы болған атеросклеротикалық түйіндердің тұрақсыздануына және миокартың вируспен тікелей зақымдануына байланысты дамуы мүмкін [61, 22,48,34].

Covid-19 бар АГ-мен ауыратын науқастарда қолайсыз болжамның даму қаупі факторлары иммундық жүйенің егде жаста бұзылуының артуы болып саналады. Сондай-ақ, АПФ 2 жоғарылауының рөлі талқыланады. АГ мен Covid-19 ағымының ауырлығы арасындағы байланысты бағалауға қатысты жүргізілген мета-талдау АГ-ның болуы басқа факторларға қарамастан, Covid-19 инфекциясының ауыр ағымының даму қаупінің 2,5 есе, сондай-ақ өлім нәтижесінің салыстырмалы даму қаупімен байланыстырылғанын көрсетті [58,78,11].

Covid-19 пен ауырғандарда 30 күн өткеннен кейін де жүрек- қантамырлар асқынулары қаупі жоғары болған

Сонымен бірге, ретроспективті зерттеулердің нәтижелері пайда болды, онда авторлар АГ-ның Covid-19 прогрессиясымен байланысын байқамады және көп факторлы талдау кезінде АГ коронавирустық инфекцияның ауырлығының тәуелсіз факторы ретінде көрінбеді [88, 77].

#### **Covid-19 ауырған науқастардағы АҚ орта көрсеткіштері, вариабельділігі, тәуелсіз профилі, пульстік қысым өзгерістертері салдары**

Қазіргі уақытта АГ-ның өзі Covid-19 пациенттерінде ауыр ағымның тәуелсіз қауіп факторы екенін растайтын нақты эпидемиологиялық деректер аз. Қан қысымын тәуелсіз мониторинг (АҚТМ) жүрек-тамыр реттеу механизмдерінің жағдайы туралы маңызды ақпарат беретіні белгілі. АҚТМ-мен алынған деректерді талдау кезінде маңызды ақпараттар тәуелсіз, күндізгі және түндегі АҚ-ның орташа мәндері, тәуелсіз әртүрлі кезеңдеріндегі АҚ-ның ең жоғары және ең төмен мәндері, тәуелсіз индекс, АҚ-ның таңертеңгі көтерілу сипаттамалары болып табылады. Артық дене салмағы, семіздік, темекі тарту, қан тамырларының реактивтілігі, сол жақ қарынша гипертрофиясы секілді нысана органдарының зақымдануы қан қысымының жоғары өзгергіштігіне себеп болады. Зерттеулер сериясында қан қысымының жоғары вариабельділігі (өзгергіштігі) нысана органдарын зақымдаудың және жүрек-қан тамыр оқиғаларының жоғары қаупінің маңызды және тәуелсіз факторы болып табылатыны көрсетілген [23,60, 72].

Қан қысымының жоғары өзгергіштігі эндотелий дисфункциясының дамуына ықпал етеді, өйткені мұндай науқастарда қан қысымының қалыпты өзгеруі бар науқастармен салыстырғанда эндотелий функциясының айқын бұзылуы бар. Қан қысымының

өзгергіштігінің жоғарылауы азот оксидінің өндірісін төмендетеді және тамырлардың эндотелиіне әсер ету нәтижесінде эндотелий дисфункциясын тудырады, бұл өз кезегінде атерогенезге әкелуі мүмкін деген болжам айтылды [62, 71].

SPRINT рандомизацияланған клиникалық сынақ нәтижелері бойынша [15] ұзақ мерзімді бақылау кезінде систолалық артериалық қысым вариабельділігі (SD САҚ) >10% болған науқастарда SD САҚ - 5 -10% болған науқастармен салыстырғанда жүрек қантамырлар асқынуы мен өлімділік 35 % -ке жоғары болған.

*Porzionato A., және т.б* [65, 52] болжамы бойынша: қан қысымының жоғары ауытқуы бар пациенттерде, әдетте, нейрогуморальды белсенділігі өзгерген, ең алдымен симпатикалық жүйке жүйесінің белсенділігі жоғары болады, ол тамыр тонусын, әсіресе таңертеңгі уақытта жоғарылатады, бұл жүрек қан тамыр оқиғалары қаупінің жоғарылауына әкеледі. Сондай-ақ, қан қысымының жоғары өзгергіштігі және қан қысымының таңертеңгілік жоғарылауы тромбоциттер агрегациясының жоғарылауына ықпал етуі мүмкін, бұл тромботикалық асқынулардың пайда болу қаупіне әсер етеді.

*Nam J.H. т.б.* [57] зерттеуінде коронавирустық инфекциямен ауырған науқастардың клиникалық нәтижелері мен артериалдық қысым өзгергіштігінің арасындағы байланысты зерттеуде Covid-19 коронавирустық инфекциясымен ауруханаға жатқызылған 136 науқас болды. Науқастарда АҚ мәндері күнделікті таңертең және кешке 2 рет өлшеніп, АҚ вариабельділігі саналған. АГ бар жасы (70±12) науқастарда АГ жоқ науқастарға қарағанда АҚ вариабельділігі (11,4±4,8) сәйкесінше (8,9±3,2), С-реактивті нәруыз (9,4±9,2) сәйкесінше (5,3±8,2) және аурухана ішіндегі өлімділік (19,6% сәйкесінше 5,9%) жоғары болған.

АГ бар науқастарда АҚ деңгейі Covid-19 мен ауырғаннан 4 айдан кейін ауырмағандармен салыстырғанда ДАҚ(+4,7 мм.сын.бағ., СИ 95%) айқын жоғары болды, ал САҚ жоғарылауға бейім болды (+1,4 мм.сын.бағ., СИ 95%). АҚ >140/90 мм.сын.бағ болуы негізгі топта айтарлықтай жиі кездескен. Жүрек-қантамырлар асқынуларының Covid-19 жеңіл және орта ауырлықта да кездесуі алаңдатушылық туғызады [70].

Сол жүрекше қызметі мен артериалдық қан қысымы вариабельділігі арасындағы байланысты зерттеуде АГ мен ауыратын 164 науқаста сол қарынша резервуарлық қызметі АҚ вариабельділігіне теріс, ал насосық қызметі оң байланысты екені және семіздік АҚ вариабельділігіне айтарлықтай әсер ететіні байқалған. Covid-19 коронавирустық инфекциямен жатқан өте ауыр жағдайдағы науқастарды ауыр дәрежедегі науқастармен салыстырғанда орта САҚ/ДАҚ (131,3/75,2 сәйкесінше 125,4/77,3 мм.сын.бағ) және САҚ/ДАҚ вариабельділігінде (14,9 сәйкесінше 10.84 мм.сын.бағ) айтарлықтай айырмашылықтар болды.



Pubmed пен EMBASE арқылы алынған 12 зерттеуде қысқа мерзімді қан қысымының жоғарғы өзгергіштігі мен сол қарыншаның масса индексі арасында әлсіз оң байланыс бары байқалды. Қысқа мерзімдіге қарағанда ұзақ мерзімді қан қысымының жоғарғы өзгергіштігі мен сол қарынша ремоделденуі және тамыр қатаңдығы арасында айқын байланыс бары анықталды. Визитаралық систолалық қан қысымы жоғарғы өзгергіштігі сол қарынша ремоделденуіне, ал визитаралық диастолалық қан қысымы жоғарғы өзгергіштігі тамыр қатаңдылығына әсері жоғары болды [50, 67].

Антигипертензиялық ем (АГТ) тәуліктік АҚ вариабелділігін өзгерте алады, ASCOT-BPLA зерттеуінде систолалық қан қысымы вариабелділігі инсульт пен коронарлық оқиғалардың айқын предикторы болған. АГТ арасынан амлодипин/периндоприл комбинациясын қабылдаушылар тобында ателолол/диуретик комбинациясын қабылдаушыларға қарағанда ұзақ мерзімді АҚ вариабелділігі айтарлықтай төмен болды, бұл жүрек қан тамыр асқынулары қауіпін төмендетеді. Коронавирустық инфекция кезінде антигипертензиялық емді тоқтатпай, қан қысымын бақылауда ұстаудың маңызы зор [84, 10].

#### **Covid-19 жаңа коронавирустық инфекция пандемиясы кезіндегі артериалдық гипертензия мен семіздік.**

Әлем бірнеше ондаған жылдар бойы басқа пандемиямен – семіздік пандемиясымен өмір сүруде. Жыл сайын бүкіл әлемде артық салмақ пен семіздікке шалдыққандар саны үнемі өсіп келеді. Семіздік оның жоғары таралуына байланысты әлемдегі ең маңызды медициналық және әлеуметтік проблемалардың біріне айналды. АГ және семіздік патогенетикалық тұрғыдан бір-бірімен тығыз байланысты және семіздік АГ дамуына әкелуі мүмкін, ал АГ метаболикалық бұзылулардың дамуына ықпал етуі мүмкін. ДДҰ (2021) деректері бойынша 2016 жылы 18 жастан асқан ересек адамдарда артық салмақ - 1,9 миллиард (39%), соның ішінде семіздікпен - 650 миллион (13%) адам ауырған. Семіздік әйелдерде (15%) ерлерге (11%) қарағанда жоғары таралған. Еуропада ересек адамдарда әйелдер мен ерлер арасындағы семіздіктің жалпы деңгейі тиісінше 24,5% және 21,5% ды құрады. АҚШ-та халықтың 42,4%-ы семіздікпен ауырады, әрбір он үшінші американдықтың дене салмағының индексі (ДСИ) 40 кг/м<sup>2</sup>-ден асады.

Эссе-РФ эпидемиологиялық зерттеуінде Ресейде семіздік ерлерге (24,3%) қарағанда әйелдерде (38,4%) ( $p < 0,001$ ) [1].

Қазақ тамақтандыру академиясы жүргізген зерттеу нәтижелері: Қазақстанда ересектер арасында артық салмақ әйелдерде 29,7%, ерлерде 33,9%; семіздік әйелдерде 25,8 %, ерлерде 15,3% кездеседі.

Семіздіктің АГ-мен тығыз байланысы әртүрлі этникалық, жас және гендерлік топтарда бірнеше рет анықталды. Адам организмінде май тіндерінде АПФ рецепторлары көп болса

Пандемия кезінде семіздік – Covid-19 ауруының жаңа қауіп факторы деп танылды. Семіздік - Covid-19 клиникалық ағымын нашарлатады, бұл өкпенің резервті көлемінің кішіреюіне, диафрагма экскурсиясының қиындауына және өкпе вентиляциясының шектелуіне байланысты. Семіздік Covid-19 дың ағымын науқастың жасы мен АГ барына қарамастан нашарлата алатыны белгілі болды. [28, 2, 5].

АҚШ эпидзерттеулері бойынша 2020 жылдың наурыз айының соңына қарай 48% госпитализацияланған науқастарда 41–59% семіздік анықталды, ал француздық ауруханаларда интенсивті терапия бөлімшеде ДСИ>30 кг/м<sup>2</sup> 7,6% науқастарда және ДСИ>35 кг/м<sup>2</sup> -28,2% науқастарда болды. Сонымен қатар ДСИ>30 кг/м<sup>2</sup> науқастардың көбі (57,6%) қарқынды емдеу палаталарында қайтыс болды. *Petrilli C.M.* [64] зерттеулерінде 4000 астам жағдайларда, семіздік аурудың ең ауыр предикторы болып саналды [12, 54, 75].

*Bordallo B. m.b* [8] әдеби шолуда Covid-19 иммунопатогенезінің теоретикалық моделін қарастырған. Абдоминальді семіздік кезінде инсулинге резистенттіліктен (ИР) басқа созылмалы жүйелік қабынулық жағдай болады, бұл covid-19 асқыну қауіпін арттырады. Адипоциттер цитокиндер, өзгерткіш өсу факторы, адипокиндер, моноциттер хемоаттрактантты 1-ауызы, гемостатикалық ауыздар бөледі. Май тінімен бөлінетін негізгі қабыну цитокиндері-ФНО-альфа, интерлейкин (ИЛ)-6 және ИЛ-1. Семіздікпен ауыратын адамдарда қабыну процесінде маңызды рөл атқаратын ФНО-альфа деңгейінің жоғарылауы байқалады. ИЛ-1 қабыну сигналын күшейтетін транскрипция факторларын және тамырлы эндотелийдің өсу факторының шамадан тыс экспрессиясын белсендіреді алады [ 17, 83, 44].

Семіздік кезінде ИЛ-6 деңгейінің жоғарылауы янускиназдың сигнал түрлендіргіші арқылы қабынумен байланысты канцерогенезге ықпал етеді. Висцеральды май тінінің дисфункционалды гипертрофиялық адипоциттерімен көптеген қабыну кезіндегі бөлінетін цитокиндер молекулалардың одан да көп мөлшерін шығаратын макрофагтарды жалдауды арттырады. Семіздікке созылмалы қабыну мен гиперцитокинемияның кумулятивті әсері, әсіресе Covid-19 ауыр түрі бар науқастарда макрофаг белсенділігі синдромы арқылы гиперинфляциялық реакцияны тудыруы мүмкін. Семіздік кезінде оксидативті стресс және цитохром ферменті P450 ферменті әлсіреуі болады [25, 39, 6, 47].

*Korakas E және т.б авторлар* [37] айтуы бойынша қабыну кейіннен тотығу стресс процестерін белсендіретін гипоксия мен ишемияға әкеледі. Гипертрофиялық және гипоксикалық адипоциттермен ауыз синтезі цитокиндер мен басқа қабыну ауыздарының көбеюіне қарай өзгереді. Цитокиндердің көбеюі мен метаболикалық қабынудың жоғарылауы арасындағы қатал шеңбер SARS-CoV-2 жұқтырған пациенттерде "цитокиндік дауылдың" пайда

болуына ықпал етуі мүмкін, бұл Covid-19 өлімінің жоғарылауына әкеледі. Семіздік кезіндегі нейрогормоналды күйдің ұзақ мерзімді бұзылуы иммундық жүйенің функционалды өзгертеріне, тотығу стрессіне және иммуносупрессияға әкеледі. Пациенттердің иммунологиялық әлсіреген денесінде вирустық инфекцияның пайда болуы иммундық жүйеге күшті қосымша жүктеме болып табылады, ол бұрыннан бар иммундық жеткіліксіздікті күшейтеді. Сондықтан коронавирустық инфекциядан туындаған пандемия кезінде іштің семіздігі аясында АГ-мен ауыратын науқастар ерекше қауіп тобына жатады. Сонымен қатар, коронавирустық инфекция іштің семіздігі аясында АГ бар науқастарда созылмалы аурулардың декомпенсациясына, әсіресе инфекцияның ауыр ағымы жағдайында ерекше қауіп төндіреді [55, 49, 81].

Сонымен, семіздік аясында АГ-мен ауыратын науқастардың 85%-ы жасанды желдетуді қажет етті, пациенттердің 62%-ы қайтыс болды. Бұл пропорциялар 64% жасанды желдетуді қажет ететін және 36% қайтыс болған семіздікке шалдықпаған науқастарға қарағанда жоғары. ЖҚА және ҚД майлы тіндердің жоғары массасымен тығыз байланысты болғандықтан, жоғары ДСИ аурудың ауыр ағымының маңызды қауіп факторы болуы мүмкін, әсіресе осы пациенттерде пневмония кезінде. Нью-Йорктегі академиялық Денсаулық сақтау жүйесіндегі Covid-19 пациенттерінің ішінде ДСИ > 40 кг/м<sup>2</sup> "егде жастағы" фактордан кейін ауруханаға жатқызудың ең күшті тәуелсіз болжаушысы болды. Сондықтан антропометриялық сипаттамаларды және метаболикалық параметрлерді өлшеу Covid-19 пациенттеріндегі асқыну қаупін дәлірек бағалау үшін өте маңызды. Бұл параметрлерге ДСИ, бел мен жамбас шеңбері, глюкоза мен инсулин деңгейі кіреді. Бүкіл әлемде семіздікке шалдыққан адамдар семіздіктен туындаған созылмалы аурулардың қаупінің жоғарылауына байланысты Covid-19 ауыр асқынуларының жоғары қаупіне ие. Азиялық тектегі адамдар эктопиялық және висцеральды майдың жиналуына бейім екендігі анықталды, ал еуропалық тектегі адамдар липотоксикалық профилі аз тері астындағы қоймаларда артық май жинайды.

Семіздік 2 типті қант диабетінің негізгі себебі болып келеді және триглицеридтерді көбейту арқылы липид алмасуына теріс әсер етеді, жоғарғы тығыздықты липопротеидтердің кардиопротективті әсерін төмендетеді және қан қысымын артериалдық гипертензияға дейін жоғарлатады [82, 86, 45].

#### **Семіздік Covid-19 ағымын ауырлататын жүрек қантамырлар асқынуларының жаңа қауіп факторы**

Тыныс алу жолдары мен өкпеден басқа жоғарғы сезімтал тропонин мен натрийуретикалық пептидтер бөлінуімен жүретін жүрек қантамырлар жүйесі зақымдануымен көрінуі мүмкін. Тамырлардағы қабынулар диффузды микроангиопатиялар мен тромбоздарға әкеледі. Миокард қабынуы миокардитке, жүрек жетіспеушілігіне, аритмияларға, жедел коронарлық синдромға, миокард инфарктіне әкеледі.

Артық салмақ пен семіздік қан қысымы өзгерістігіне және сол жүрекше мен сол қарынша қызметіне күшті әсері анықталған. Сараптамалық бағалаулар бойынша семіздік жүрек-қан тамырлар аурулары дамуына, әсіресе жүрек жетіспеушілігі дамуына, АГ, ЖИА, инсульт және перифериялық артериялар окклюзиялық ауруы мен жүрек фибриляциясы дамуына себепші болады. Бұл АГ-ның негізгі тәуелсіз қауіп факторы болып табылады және АГ-ның нақты себептері зерттелсе де, артық салмақ оның таралуын арттырады [24, 35, 40, 69].

Семіздік пен Covid-19 тан жалпы өлім саны арасында айтарлықтай оң корреляциялық байланыс болған ( $p=0,039$ ,  $r=0,464$ ). Сонымен қатар Covid-19 дамуына әсер ететін семіздікпен байланысты факторлар ретінде жүрек қантамырларындағы және метаболикалық бұзылыстар, ұйқы кезіндегі апноэ, Д витамині жетіспеушілігі, ренин- ангиотензин - адостерон жүйесі (РААЖ) регуляциясы бұзылуы және саркопения қарастырылу керек [80, 20, 89, 14].

Covid-19 кезінде АГ мен науқастарда САҚ вариабелділігі, СРБ жоғары және ауруханаішілік өлім АГ жоқ науқастарға қарағанда айтарлықтай жоғары болған. [18, 30].

*Xu J., т.б.* [90] когорттық проспективті зерттеуде инсульт/ТИА болған 1996 науқастарды тәуліктік профильдері бойынша 3 топқа (дипперлер, нондипперлер, найтпикерлер) бөліп, АҚ көрсеткіштері мен тәуліктік бейіні өзгеруінің инсульт рецидивімен байланысы зерттелген. Инсульт рецидиві басқа топтармен салыстырғанда найтпикерлер тобында – 34(5,5%) айтарлықтай жоғары болған. Семіздік бар науқастарда найтпикерлер саны жоғары болуы ықтимал [43, 56, 9].

Анамнезде инсульт болмаған егде науқастарда жүйелі қабыну индексі жоғары болуы ишемиялық және геморрагиялық инсульт қаупін жоғарылататыны байқалған. 3,2 жыл бойы бақылау кезеңінде АГ сы бар 4749 егде жастағы науқастарда 640 ишемиялық және 526 геморрагиялық инсульт оқиғалаары тіркелген. Қытайда өмір сүру ұзақтығы өсуімен қатар инсульт ауыртпалығы өскені байқалады [36, 7].

#### **Қорытынды.**

Метаболикалық тұрақсыздық иммундық тұрақсыздыққа әкелетінін көрсететін мәліметтер бар, SARS-CoV-2-нің адамдарға әсері туралы мәліметтер шектеулі және олардың байланысы әлі толық анықталмаса да, пандемия кезінде, 2009 жылы тұмау, семіздік артық салмақпен ауыратын адамдарда асқынуының тәуелсіз қауіп факторы ретінде танылды. Сонымен қатар, артық салмақпен ауыратын адамдарда қалыпты салмақпен салыстырғанда өмір сүру деңгейі жоғары немесе созылмалы аурулардың жақсы болжамы бар деген «семіздік породоксы» деп аталатын бірнеше басылымдар бар [21, 4, 42].

Көптеген зерттеулерде инсульт және миокард инфаркті секілді асқынулар дене салмағына, Covid-19 ауырғанына қатысты қарастырылмаған.

АГ және семіздік патогенетикалық тұрғыдан бір-бірімен тығыз байланысты және SARS-CoV-2 инфекциясына іштің семіздігі аясында АГ-мен ауыратын науқастардың жоғары сезімталдығы бар екенін атап өткен жөн. Түнгі САҚ, АҚ вариабельділігі, тәуліктік АҚ бейінінің өзгеруін анықтау- жүрек қантамырлар ауруы мен оның асқынуларын болжауда маңызды көрсеткіш болып табылады. Әдеби шолуды аяқтай отырып, коронавирустық инфекция COVID-19 бен АГ ның бір біріне өзара әсері туралы қарама-қайшы әдеби деректердің болуы COVID-19 коронавирустық инфекциямен ауырған науқастарда АГ ағымының ерекшеліктерін әрі қарай зерттеу қажеттілігін және маңыздылығын туғызады.

**Авторлардың үлесі.** осы мақаланы жазу кезінде барлық авторлар тең қатысқан.

**Мүдделер қақтығысы-мәлімделмеген.** Бұл әдебиетке шолу бұрын жарияланбаған, басқа басылымдарға қаралу үшін және ашық баспасөздерде жарияланбаған.

**Қаржыландыру.** Сырттан ешқандай қаржылық көмек болған жоқ.

#### Литература:

1. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018. 6: 123–30. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130> (Дата обращения 07.08.2023)
2. Всемирная организация здравоохранения, 2021. Ожирение и избыточный вес. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Дата обращения 04.08.2023)
3. Гуржий Т. ВОЗ отменила статус пандемии для Covid-19. <https://kz.kursiv.media/2023-05-05/ttgr-pandemiya/> (Дата обращения 07.07.2023)
4. Заикина М.П., Капустина В.А., Савельев С.И. Парадокс ожирения при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете (аналитический обзор) // Здравоохранение Российской Федерации, 2021. 65 (2), 135-142.
5. Шарман А. Почему люди с ожирением тяжело переносят Covid-19. 2022. /электронный источник, <https://informburo.kz/mneniya/almaz-sharman/pocemu-lyudi-s-ozireniem-tyazelo-perenosyat-covid-19> (Дата обращения 07.11.2023)
6. AbdelMassih A., Yacoub E., Husseiny R. J., Kamel A. et al. Hypoxia-inducible factor (HIF): The link between obesity and COVID-19 // Obesity medicine, 2021. 22, 100317. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100317> (Accessed 05.12.2023)
7. Ban J. et al. Associations between short-term exposure to PM2.5 and stroke incidence and mortality in China: A case-crossover study and estimation of the burden. Environmental pollution (Barking, Essex: 1987), 2021. 268(Pt A), 115743. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115743> (Accessed 05.11.2023)
8. Bordallo B., Bellas M., Cortez A. F., Vieira M. & Pinheiro, M. Severe COVID-19: what have we learned with the immunopathogenesis? // Advances in rheumatology

(London, England), 2020. 60(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s42358-020-00151-7> (Accessed 03.11.2023)

9. Cai X., Song S., Hu J., Wang L., et al. Systemic Inflammation Response Index as a Predictor of Stroke Risk in Elderly Patients with Hypertension: A Cohort Study // Journal of inflammation research, 2023. 16, 4821–4832. <https://doi.org/10.2147/JIR.S433190> (Accessed 11.09.2023)

10. Cho S.M.J., Koyama S., Ruan Y., Lannery K., Natarajan P. Measured Blood Pressure, Genetically Predicted Blood Pressure, and Cardiovascular Disease Risk in the UK Biobank // JAMA cardiology, 2022. 7(11), 1129–1137. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.3191> (Accessed 05.12.2023)

11. Ciceri F., Castagna A., Rovere-Querini P., De Cobelli F., et al. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy // Clinical immunology (Orlando, Fla.), 2020. 217, 108-509. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108509> (Accessed 11.08.2023)

12. Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D., Jacobson S.D., O'Donnell M.R. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study // Lancet (London, England), 2020. 395(10239), 1763–1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2) (Accessed 20.08.2023)

13. de la Sierra A. Blood Pressure Variability as a Risk Factor for Cardiovascular Disease: Which Antihypertensive Agents Are More Effective? // Journal of clinical medicine, 2023. 12(19), 6167. <https://doi.org/10.3390/jcm12196167> (Accessed 25.09.2023)

14. de Leeuw A.J.M., Oude Luttikhuis M.A.M. et al. Obesity and its impact on COVID-19 // Journal of molecular medicine (Berlin, Germany), 2021. 99(7), 899–915. <https://doi.org/10.1007/s00109-021-02072-4> (Accessed 06.12.2023)

15. Del Pinto R. et al. Prognostic importance of long-term SBP variability in high-risk hypertension // Journal of hypertension, 2020. 38(11), 2237–2244. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002552> (Accessed 17.08.2023)

16. Deng S.Q., Peng H.J. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China // Journal of clinical medicine, 2020. 9(2), 575. <https://doi.org/10.3390/jcm9020575> (Accessed 09.09.2023)

17. Desta D.M., Wondafrash D.Z., Tsadik A.G. et al. Prevalence of Hypertensive Emergency and Associated Factors Among Hospitalized Patients with Hypertensive Crisis: A Retrospective Cross-Sectional Study // Integr Blood Press Control 2020. 13: 95–102. DOI: 10.2147/IBPC.S26 66 <https://doi.org/10.2147/IBPC.S265183> (Accessed 14.08.2023)

18. Domínguez G., Garrido C., Cornejo M., Danke K., Acuña M. Factores demográficos y comorbilidades asociadas a severidad de COVID-19 en un hospital chileno: el rol clave del nivel socioeconómico [Comorbidities and demographic factors associated with severe COVID-19 outcomes in a Chilean hospital] // Revista medica de Chile, 2021. 149(8), 1141–1149. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872021000801141> (Accessed 03.08.2023)

19. Dong E., Du H., Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time // The

- Lancet. Infectious diseases, 2020. 20(5), 533–534. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1) (Accessed 18.08.2023)
20. Ekiz T., Pazarlı A.C. Relationship between COVID-19 and obesity // *Diabetes & metabolic syndrome*, 2020. 14(5), 761–763. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.047> (Accessed 21.08.2023)
21. Elagizi A., Kachur S., Lavie C. J., Carbone S., et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases // *Progress in cardiovascular diseases*, 2018. 61(2), 142–150. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.07.003> (Accessed 03.08.2023)
22. Ferrigno I., Verzellesi L., Ottone M., Bonacini M., et al. CCL18, CHI3L1, ANG2, IL-6 systemic levels are associated with the extent of lung damage and radiomic features in SARS-CoV-2 infection // *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research*. 2024 Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00011-024-01852-1> Accessed 07.08.2023)
23. Fuchs F.D., Whelton P.K. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease // *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 2020. 75(2), 285–292. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240> (Accessed 08.07.2023)
24. Gao F., Zheng K.I., Wang X.B., Sun Q.F., Zheng, M.H. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity // *Diabetes care*, 2020. 43(7), e72–e74. <https://doi.org/10.2337/dc20-0682> (Accessed 26.11.2023)
25. Gasmi A., Noor S., Menzel A., Doşa A., Pivina L., Bjørklund G. Obesity and Insulin Resistance: Associations with Chronic Inflammation, Genetic and Epigenetic Factors // *Current medicinal chemistry*, 2021. 28(4), 800–826. <https://doi.org/10.2174/0929867327666200824112056> (Accessed 02.07.2023)
26. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet (London, England)*, 2020. 396(10258), 1223–1249. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2) (Accessed 09.07.2023)
27. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy // *JAMA*, 2020. 323(16), 1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394> (Accessed 25.07.2023)
28. Guanghong J. Jet al. Obesity in Hypertension: The Role of the Expanding Waistline Over the Years and Insights Into the Future. 2023. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21719> (Accessed 18.07.2023)
29. Han Q., Lin Q., Jin S., You L. Coronavirus 2019-nCoV: A brief perspective from the front line // *The Journal of infection*, 2020. 80(4), 373–377. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.01> (Accessed 05.12.2023)
30. He C., Liu C., Yang J., Tan H., et al. Prognostic significance of day-by-day in-hospital blood pressure variability in COVID-19 patients with hypertension // *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 2022. 24(3), 224–233. <https://doi.org/10.1111/jch.14437> (Accessed 06.07.2023)
31. Hirano T., Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome // *Immunity*, 2020. 52(5), 731–733. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.003> Accessed 26.07.2023)
32. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor // *Cell*, 2020. 181(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052> (Accessed 19.07.2023)
33. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet (London, England)*, 2020. 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) (Accessed 23.07.2023)
34. Huang L., Lim M. A., Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *Diabetes & metabolic syndrome*, 2020. 14(4), 395–403. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018> (Accessed 14.09.2023)
35. Huang J., Zhang Z., Liu S., Gong C., Li D. Absolute Eosinophil Count Predicts Intensive Care Unit Transfer Among Elderly COVID-19 Patients From General Isolation Wards // *Frontiers in medicine*, 2020. 7, 585222. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.585222> (Accessed 26.09.2023)
36. Jing M., Bao L., Seet R. Estimated Incidence and Mortality of Stroke in China. *JAMA network open*, 2023. 6(3), e231468. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.1468> (Accessed 27.09.2023)
37. Korakas E., Ikonomidis I., Kousathana F., Balampanis K., et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes // *American journal of physiology, Endocrinology and metabolism*, 2020. 319(1), E105–E109. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00198.2020> (Accessed 30.09.2023)
38. Kumar A., Narayan R. K., Kumari C., Faiq M.A. et al. SARS-CoV-2 cell entry receptor ACE2 mediated endothelial dysfunction leads to vascular thrombosis in COVID-19 patients // *Medical hypotheses*, 2020. 145, 110320. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110320> (Accessed 04.08.2023)
39. Lasbleiz A., Gaborit B., Soghomonian A., Bartoli A., Ancel P., Jacquier A., Dutour A. COVID-19 and Obesity: Role of Ectopic Visceral and Epicardial Adipose Tissues in Myocardial Injury // *Frontiers in endocrinology*, 2021. 12, 726967. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.726967> (Accessed 27.07.2023)
40. Lavie C.J., Sanchez-Gomar F., Henry B.M., Lippi G. COVID-19 and obesity: links and risks // *Expert review of endocrinology & metabolism*, 2020. 15(4), 215–216. <https://doi.org/10.1080/17446651.2020.1767589> (Accessed 30.08.2023)
41. Lee J.W., Chun W., Lee H.J., Min J.H., Oh S.R. The Role of Macrophages in the Development of Acute and Chronic Inflammatory Lung Diseases // *Cells*, 2021. 10(4),

897. <https://doi.org/10.3390/cells10040897> (Accessed 16.07.2023)
42. Lee S.K., Lim Y., Jeong S., Han H.W. COVID-19-related cardiovascular disease risk due to weight gain: a nationwide cohort study // *European journal of medical research*, 2024. 29(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01569-7> (Accessed 26.01.2024)
43. Li F.K., An D.W., Guo Q.H., Zhang Y.Q. et al. Day-by-day blood pressure variability in hospitalized patients with COVID-19 // *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 2021. 23(9), 1675–1680. <https://doi.org/10.1111/jch.14338> (Accessed 02.11.2023)
44. Li G., Hu R., Zhang X. Antihypertensive treatment with ACEI/ARB of patients with COVID-19 complicated by hypertension // *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 2020. 43(6), 588–590. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0433-1> (Accessed 04.08.2023)
45. Li L., Gong S., Yan J. Covid-19 in China: ten critical issues for intensive care medicine // *Critical care (London, England)*, 2020. 24(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02848-z> (Accessed 06.11.2023)
46. Li X., Xu S., Yu M., Wang K., Tao Y., et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan // *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2020. 146(1), 110–118. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006> (Accessed 07.08.2023)
47. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System // *Circulation*, 2020.142(1), 68–78. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549> 006 (Accessed 03.09.2023)
48. Lv P., Zhang L., Chen X. Pulse pressure level after acute ischemic stroke is associated with early neurological deterioration // *Experimental and therapeutic medicine*, 2023. 27(2), 61. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.12349> (Accessed 15.12.2023)
49. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D., Nuovo G., Laurence J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases // *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine*, 2020. 220, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007> (Accessed 07.09.2023)
50. Mancusi C., Lembo M., Manzi M. V., Basile C., Fucile I., Morisco C. From Structural to Functional Hypertension Mediated Target Organ Damage-A Long Way to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *Journal of clinical medicine*, 2022. 11(18), 5377. <https://doi.org/10.3390/jcm11185377> (Accessed 02.11.2023)
51. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet (London, England)*, 2020. 395(10229), 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0) (Accessed 01.11.2023)
52. Melgarejo J.D., Vernooij M.W., Ikram M.A., Zhang Z.Y., Bos D. Intracranial Carotid Arteriosclerosis Mediates the Association Between Blood Pressure and Cerebral Small Vessel Disease // *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 2023. 80(3), 618–628. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20434> (Accessed 12.09.2023)
53. Mousavizadeh L., Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of microbiology, immunology, and infection // Wei mian yu gan ran za zhi*, 2021. 54(2), 159–163. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022> (Accessed 05.07.2023)
54. Muniyappa R., Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *American journal of physiology // Endocrinology and metabolism*, 2020.318(5), E736–E741. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020> (Accessed 06.08.2023)
55. Muscogiuri G., Pugliese G., Barrea L., Savastano S., Colao A. Commentary: Obesity: The "Achilles heel" for COVID-19? // *Metabolism: clinical and experimental*, 2020. 108, 154251. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154251> (Accessed 19.07.2023)
56. Nagai M., Fujiwara T., Kario K. Day-to-day blood pressure variability and severity of COVID-19: Is sympathetic overdrive a potential link? // *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 2021. 23(9), 1681–1683. <https://doi.org/10.1111/jch.14337> (Accessed 06.11.2023)
57. Nam J.H., Park J.I., Kim B.J., Kim H.T. et al. Clinical impact of blood pressure variability in patients with COVID-19 and hypertension // *Blood pressure monitoring*, 2021. 26(5), 348–356. <https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000544> (Accessed 02.11.2023)
58. Nandy K., Salunke A., Pathak S. K., Pandey A., et al. Coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis to evaluate the impact of various comorbidities on serious events // *Diabetes & metabolic syndrome*, 2020. 14(5), 1017–1025. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.064> (Accessed 03.11.2023)
59. Ochani R., Asad A., Yasmin F., et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management // *Le infezioni in medicina*, 2021. 29(1), 20–36. <https://europepmc.org/article/med/33664170> (Accessed 02.09.2023)
60. Parati G., Stergiou G.S., Dolan E., Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application // *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 2018. 20(7), 1133–1137. <https://doi.org/10.1111/jch.13304> (Accessed 06.11.2023)
61. Parati G., Bilo G., Kollias A., Pengo M., et al. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management - a European Society of Hypertension position paper // *Journal of hypertension*, 2023. 41(4), 527–544. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003363> (Accessed 02.07.2023)
62. Pedralli M.L., Marschner R.A., Kollet D.P., Neto S.G., Eibel B. et al. Publisher Correction: Different exercise training modalities produce similar endothelial function improvements in individuals with prehypertension or hypertension: a randomized clinical trial // *Scientific reports*, 2020. 10(1), 10564. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67586-2> (Accessed 09.11.2023)

63. Pellicori P., Doolub G., Wong C.M., Lee K.S. et al. COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies // The Cochrane database of systematic reviews, 2021. 3(3), CD013879. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013879> (Accessed 12.07.2023)
64. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J., Rajagopalan H., et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study // BMJ (Clinical research ed.), 2020. 369, m1966. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966> (Accessed 12.08.2023)
65. Porzionato A. et al. Sympathetic activation: a potential link between comorbidities and COVID-19 // The FEBS journal, 2020. 287(17), 3681–3688. <https://doi.org/10.1111/febs.15481> (Accessed 09.11.2023)
66. Pranata R., Lim M.A., Huang I. et al. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2020. 21(2): <https://doi.org/10.1177/1470320320926899> (Accessed 19.07.2023)
67. Rabkin S.W. Blood Pressure Variability: The Implications of Home Versus Automated Office Measurement. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979), 2020. 75(5), 1161–1162. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14279> (Accessed 10.07.2023)
68. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area // JAMA, 2020. 323(20), 2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775> (Accessed 04.07.2023)
69. Samidurai A., Das A. Cardiovascular Complications Associated with COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies // International journal of molecular sciences, 2020. 21(18), 6790. <https://doi.org/10.3390/ijms21186790> (Accessed 12.07.2023)
70. Schmidt-Lauber C., Alba Schmidt E., Hänzelmann S., Petersen E.L., Wenzel U.O. Increased blood pressure after nonsevere COVID-19 // Journal of hypertension, 2023. 41(11), 1721–1729. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003522> (Accessed 04.11.2023)
71. Schutte A.E., Kollias A., Stergiou G.S. Blood pressure and its variability: classic and novel measurement techniques. Nature reviews // Cardiology, 2022. 19(10), 643–654. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00690-0> (Accessed 05.09.2023)
72. Schutte A.E., Srinivasapura Venkateshmurthy N., Mohan S., Prabhakaran D. Hypertension in Low- and Middle-Income Countries // Circulation research, 2021. 128(7), 808–826. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.318729> (Accessed 07.08.2023)
73. Sheikh A.B. et al. Blood Pressure Variability in Clinical Practice: Past, Present and the Future // Journal of the American Heart Association, 2023. 12(9), e029297. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.029297> (Accessed 04.11.2023)
74. Sheth A.R., Grewal U.S., Patel H.P., Thakkar S. et al. Possible mechanisms responsible for acute coronary events in COVID-19 // Medical hypotheses, 2020. 143, 110125. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110125> (Accessed 07.10.2023)
75. Shibata S., Arima H., Asayama K., Hoshida S., Itoh H. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. Hypertension research // Official journal of the Japanese Society of Hypertension, 2020. 43(10), 1028–1046. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0515-0> (Accessed 04.11.2023)
76. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J., et al. LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation // Obesity (Silver Spring), 2020 Jul;28(7):1195-1199. doi: 10.1002/oby.22831. Epub 2020 Jun 10. <https://doi.org/10.1002/oby.22831> (Accessed 04.11.2023)
77. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokinesw Storm' in COVID-19 // The Journal of infection, 2020. 80(6), 607–613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037> (Accessed 06.11.2023)
78. Sophie M. Holder, Rosa Maria Bruno, Daria A. Shkredova et al. Reference Intervals for Brachial Artery Flow-Mediated Dilation and the Relation With Cardiovascular Risk Factors // Hypertension. 2021. Vol.77.No.5. 1469-1480. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15754> (Accessed 06.11.2023)
79. Tomlins J., Hamilton F., Gunning S., Sheehy C., MacGowan A. Clinical features of 95 sequential hospitalised patients with novel coronavirus 2019 disease (COVID-19), the first UK cohort // The Journal of infection, 2020. 81(2), e59–e61. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.020> (Accessed 07.11.2023)
80. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. COVID-19: ACE2centric Infective Disease? // Hypertension (Dallas, Tex.: 1979), 2020. 76(2), 294–299. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15353> (Accessed 07.11.2023)
81. Virani S.S. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee - 2020. Heart Disease and Stroke Statistics - 2020 Update: A Report From the American Heart Association // Circulation, 2020. 141(9), e139–e596. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757> (Accessed 03.11.2023)
82. Wang D., Hu B, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // JAMA, 2020. 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> (accessed 04.07.2023)
83. Wang Y. et al. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19 // American journal of respiratory and critical care medicine, 2020. 201(11), 1430–1434. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0736LE> (accessed 05.11.2023)
84. Wendisch D. et al. SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis // Cell, 2021. 184(26), 6243–6261.e27. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.11.033> (accessed 03.09.2023)

85. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. ACC/AHA/AAA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *Hypertension*. 2018. 71 (6): 1269–324. <https://doi.org/10.1161/HYP.000000000000066> (accessed 03.10.2023)

86. Williams B. et al & ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *European heart journal*, 2018. 39(33), 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339> (accessed 04.12.2023)

87. Woo S.C., Yung K.S., Wong T., Yu E.L.M., Leung W.S. Imaging findings of critically ill patients with COVID-19 pneumonia: a case series // *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi*, 2020. 26(3), 236–239. <https://doi.org/10.12809/hkmj208441> (accessed 17.10.2023)

88. Wu J.H., Li X., Huang B., Su H., et al. Pathological changes of fatal coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the lungs: report of 10 cases by postmortem needle autopsy // *Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese journal of pathology*, 2020. 49(6), 568–575. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200405-00291> (accessed 07.11.2023)

89. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 // *Nature medicine*, 2022. 28(3), 583–590. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3> (accessed 09.11.2023)

90. Xu J., Jiang F. et al. Ambulatory blood pressure profile and stroke recurrence // *Stroke and vascular neurology*, 2021. 6(3), 352–358. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000526> (accessed 07.11.2023)

91. Zheng K.I. et al. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease // *Metabolism: clinical and experimental*, 2020. 108, 154244. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154244> (accessed 03.10.2023)

92. Zheng Z., Peng F., et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis // *The Journal of infection*, 2020. 81(2), e16–e25.

#### Сведения об авторах:

**Ахметжанова Шынар Кинаятовна** - Медицина ғылымдарының магистрі, «Медицина» факультеті, КеАҚ «Астана медицина университеті», Астана, Қазақстан Республикасы. E-mail: akhmetzhanova.sh@yandex.ru;

**Байдурын Серик Амангельдинович** - м.ғ.д., профессор, Нефрология, гематология, аллергология және иммунология курсымен ішкі аурулар кафедрасы, КеАҚ «Астана медицина университеті», Астана, Қазақстан Республикасы. E-mail: baidurin.s@yandex.ru;

**Жукушева Шолпан Турганбаевна** - м.ғ.к., доцент, гастроэнтерология, эндокринология және пульмонология курстарымен ішкі аурулар кафедрасы, КеАҚ «Астана медицина университеті», Астана, Қазақстан Республикасы. E-mail: sholpan.nur@mail.ru;

**Казкенова Сабира** - Жалпы медицина факультетінің 5 курс студенті, КеАҚ «Астана медицина университеті», Астана, Қазақстан Республикасы. E-mail: kazkenova.sabira@gmail.com;

**Алиайдар Гульжан** - ҚР Президенті іс басқармасы медициналық орталығының ауруханасы, терапевт, Астана, Қазақстан Республикасы, E-mail: Guljan\_alyaydarovna@mail.ru.

#### Контактная информация:

**Ахметжанова Шынар Кинаятовна** – магистр медицины, ассистент кафедры НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** 010009, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Шакарима Кудайбердиұлы 3 кв 19

**E-mail:** akhmetzhanova.sh@yandex.ru

**Телефон:** 8 771 534 50 85

<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021> (accessed 12.11.2023)

93. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Cao B. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* (London, England), 2020. 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3) (accessed 09.10.2023)

#### References:

1. Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D. i dr. Ozhirenie v rossiiskoi populyatsii – rasprostranennost' i assotsiatsii s faktorami riska khronicheskikh neinfektsionnykh zabollevanii [Obesity in the Russian population – prevalence and associations with risk factors for chronic non-communicable diseases.]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian cardiological journal] 2018. 6: 123–30. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130> (accessed: 07.08.2023) [in Russian]

2. Vsemimaya organizatsiya zdavookhraneniya, 2021. Ozhirenie i izbytochnyi ves [World Health Organization, 2021. Obesity and overweight]. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed: 04.08.2023) [in Russian]

3. Gurdjie T. VOZ otmenila status pandemii dlya Covid-19 [WHO has canceled the pandemic status for Covid-19]. <https://kz.kursiv.media/2023-05-05/tgr-pandemiya/> (accessed 07.07.2023) [in Russian]

4. Zaikina M.P., Kapustina V.A., Savel'ev S.I. Paradoks ozhireniya pri serdechno-sosudistykh zabollevaniyakh i sakharnom diabete (analiticheskii obzor) [The paradox of obesity in cardiovascular diseases and diabetes mellitus (analytical review)]. *Zdavookhranenie* [Healthcare], 2021. 65 (2), 135-142. <https://cyberleninka.ru/article/n/paradoks-ozhireniya-pri-serdechno-sosudistykh-zabollevaniyah-i-saharnom-diabete-analiticheskii-obzor> (accessed 07.08.2023). [in Russian]

5. Sharman A. Problema izbytochnogo vesa naseleniya Kazakhstana [Why Obese people have a hard time tolerating Covid-19?]. (2022), <https://informburo.kz/mneniya/almaz-sharman/pocemu-lyudi-s-ozireniem-tyazelo-perenosyat-covid-19> (accessed: 07.11.2023) [in Russian].

Received: 10 October 2023 / Accepted: 29 January 2024 / Published online: 28 February 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.021

UDC 616.12-008.331:616.381-008.718-089-07

## INTERRELATION OF INTRAABDOMINAL HYPERTENSION AND MARKERS OF GASTROINTESTINAL TRACT INJURY IN PATIENTS WITH MULTIORGAN DYSFUNCTION

**Sofiko G. Asamidanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9819-3079>

**Alina V. Ogizbayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1006-1870>

**Albina Yu. Gritskova**<sup>1</sup>,

**Yermek M. Turgunov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0414-7424>

NJSC "Medical University of Karaganda» Karaganda, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Relevance.** Intraabdominal hypertension syndrome is one of the main causes in the etiology of multiorgan dysfunction and high mortality of patients. It is relevant today to determine the level of the interrelation of various markers of bacterial translocation (presepsin and I-FABP) and IAH for the purpose of early diagnosis of complications since there are not enough studies.

**Aim:** Analysis of available data on the correlation between IAH and bacterial translocation in various-genesis critically ill patients.

**Question:** Is there a correlation between IAH and bacterial translocation markers in critically ill patients?

**Search strategy:** Sources of information: Pubmed, Scopus, Google Scholar, Web of Science for the last 10 years (from 2013 to 2023). **Inclusion criteria:** all research papers that included patients with multiple organ dysfunction, abdominal hypertension, and surgical diseases of the gastrointestinal tract. Patients in intensive care units who underwent detection of bacterial translocation proteins, particularly, I-FABP, presepsin, and zonulin. In addition, experimental papers with animals using the same criteria over the past 10 years. **Exclusion criteria:** studies that were published before 2013, as well as studies that did not have the main search criteria (abdominal hypertension, multiple organ dysfunction, markers of bacterial translocation were not detected). Patients under 18 years of age, patients with bladder injury or cancer. **Key requests:** multiple organ dysfunction, abdominal hypertension, intra-abdominal hypertension syndrome, I-FABP, presepsin, zonulin, gastrointestinal diseases, sepsis, multiple organ failure. Considering the uniqueness of the study, 88 papers were identified and selected according to the search strategy.

**Results:** Presepsin levels vary in healthy patients, SIRS patients, and patients with diagnosed sepsis within the range of 258.7±92.53ng/L, 430.0±141.33ng/L, and 1,508.3±866.6ng/L, respectively. In patients with acute surgical diseases, the level of I-FABP protein is much higher than in patients of the control group.

The relevance of determining the level of zonullin protein in the blood in patients with multiorgan dysfunction is controversial and requires further in-depth research.

**Conclusion:** According to the study, the relationship between the level of intra-abdominal hypertension and the proteins presepsin and I-FABP was determined in patients with multi-organ dysfunction of various origins. Study levels of presepsin, zonullin and I-FABP proteins in patients with multiorgan dysfunction due to their minimally invasive nature and rapidness of execution, contribute to reducing the mortality rate from postoperative complications, as well as timely surgical treatment.

**Keywords:** *intraabdominal hypertension, presepsin, I-FABP, multiorgan dysfunction, abdominal surgery, abdominal compartment syndrome.*

### Резюме

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ВНУТРИБРЮШНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И МАРКЕРОВ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ С ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

**Софико Г. Асамиданова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9819-3079>

**Алина В. Огизбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1006-1870>

**Альбина. Ю. Грицкова**<sup>1</sup>,

**Ермек М. Тургынов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0414-7424>

НАО «Карагандинский медицинский университет» г. Караганда, Республика Казахстан.

**Актуальность.** Синдром интраабдоминальной гипертензии является одной из главных причин в этиологии полиорганной недостаточности и высокой смертности пациентов. Актуальным на сегодняшний день является определение уровня взаимосвязи различных маркеров бактериальной транслокации (пресепсин и I-FABP) и ИАГ с целью ранней диагностики осложнений, так как исследований мало.



**Цель:** Проведение анализа имеющихся данных литературы о корреляции ИАГ и бактериальной транслокации у пациентов в критическом состоянии различного генеза.

**Вопрос:** имеется ли корреляция между ИАГ и маркерами бактериальной транслокации у пациентов в критическом состоянии?

**Стратегия поиска:** Источники информации: Pubmed, Scopus, Google Scholar, Web of Science за последние 10 лет (с 2013 по 2023 г). **Критерии включения:** все исследовательские работы, в которых фигурировали пациенты с мультиорганной дисфункцией, абдоминальной гипертензией, хирургическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Пациентов, находящихся в палатах интенсивной терапии, которым проводилось определение белков бактериальной транслокации, в частности I-FABP, пресепсина, зонулина. А так же экспериментальные работы с животными по тем же критериям за последние 10 лет. **Критерии исключения:** исследования, которые публиковались до 2013 года, а так же работы в которых не было основных критериев поиска (абдоминальная гипертензия, мультиорганная дисфункция, не определялись маркеры бактериальной транслокации). Пациенты до 18 лет, пациенты с травмой мочевого пузыря или онкологическими заболеваниями. Ключевые запросы: мультиорганная дисфункция, абдоминальная гипертензия, синдром интраабдоминальной гипертензии, I-FABP, пресепсин, зонулин, заболевания желудочно-кишечного тракта, сепсис, полиорганная недостаточность. Учитывая уникальность исследования были выявлены и отобраны 154 статей согласно стратегии поиска. Из 154 работ были рассмотрены 88 статьи относящихся к теме данной работы.

**Результаты:** Уровень пресепсина варьирует у здоровых, SIRS, и у пациентов с диагностированным сепсисом в пределах  $258,7 \pm 92,53$  нг/л,  $430,0 \pm 141,33$  нг/л,  $1508,3 \pm 866,6$  нг/л соответственно. У пациентов с острыми хирургическими заболеваниями уровень белка I-FABP намного выше, чем у пациентов в контрольной группе.

Актуальность определения уровня белка зонулина в крови у пациентов с мультиорганной дисфункцией спорное и требует дальнейших углубленных исследований.

**Заключение:** Согласно проведенному исследованию, определена взаимосвязь между уровнем интраабдоминальной гипертензии и белками пресепсин и I-FABP у пациентов с мультиорганной дисфункцией различного генеза. Исследуемый уровень белков пресепсин, зонулин и I-FABP у пациентов с мультиорганной дисфункцией ввиду малоинвазивности и быстроты выполнения способствуют снижению уровню смертности от послеоперационных осложнений, а так же своевременному хирургическому лечению.

**Ключевые слова:** интраабдоминальная гипертензия, пресепсин, I-FABP, мультиорганная дисфункция, абдоминальная хирургия, абдоминальный компартмент синдром.

Түйіндеме

## **КӨП АҒЗАЛЫ ДИСФУНКЦИЯСЫ БАР НАУҚАСТАРДАҒЫ ИНТРААБДОМИНАЛЬДЫ ГИПЕРТЕНЗИЯ МЕН АСҚАЗАН-ІШЕК ЖОЛДАРЫНЫҢ ЗАҚЫМДАНУ МАРКЕРЛЕРІНІҢ ӨЗАРА БАЙЛАНЫСЫ**

**Софико Г. Асамиданова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9819-3079>

**Алина В. Өгізбаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1006-1870>

**Альбина. Ю. Грицкова<sup>1</sup>**,

**Ермек М. Тұрғынов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0414-7424>

«Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ, Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі:** Интраабдоминальды гипертензия синдромы көп мүшелі жеткіліксіздік этиологиясының және пациенттердің жоғары өлімінің негізгі себептерінің бірі болып табылады. Бүгінгі таңда асқынуларды ерте диагностикалау мақсатында бактериялық транслокацияның әртүрлі маркерлерінің (пресепсин және I-FABP) және ИАГ арасындағы байланыс деңгейін анықтау өзекті болып табылады, өйткені зерттеулер аз.

**Мақсат:** Әртүрлі генездің ауыр жағдайындағы пациенттерде ИАГ корреляциясы және бактериялық транслокация туралы қолда бар деректерге талдау жүргізу.

**Сұрақ:** ауыр науқастарда ИАГ және бактериялық транслокация маркерлері арасында корреляция бар ма?

**Іздеу стратегиясы:** Ақпарат көздері: соңғы 10 жылдағы Pubmed, Scopus, Google Scholar, Web of Science (2013 жылдан 2023 жылға дейін). **Қосылу критерийлері:** көп ағзалы дисфункциясы, абдоминальды гипертензия және асқазан-ішек жолдарының хирургиялық аурулары бар пациенттерді қамтитын барлық зерттеу жұмыстары. Бактериялық транслокациялық ақуыздарды, атап айтқанда I-FABP, пресепсин, зонулинді анықтаудан өткен реанимация бөлімшелеріндегі науқастар. Сондай-ақ соңғы 10 жыл ішінде бірдей критерийлерді қолданатын жануарлармен эксперименталды жұмыс. **Алын тастау критерийлері:** 2013 жылға дейін жарияланған зерттеулер, сондай-ақ негізгі іздеу критерийлері жоқ зерттеулер (абдоминальды гипертензия, көп ағзалардың дисфункциясы, бактериялық транслокация маркерлері анықталмаған). 18 жасқа толмаған науқастар, қуық жарақаты немесе қатерлі ісігі бар науқастар. **Негізгі сұрақтар:** көп ағзалы дисфункция, абдоминальды гипертензия, интраабдоминальды гипертензия синдромы, I-FABP, пресепсин, зонулин, асқазан-ішек аурулары, сепсис, көп мүше жеткіліксіздігі. Зерттеудің бірегейлігін ескере отырып, іздеу стратегиясы бойынша 88 мақала анықталып, іріктелді.

**Нәтижелер:** Пресепсин деңгейі сау, SIRS және сепсис диагнозы қойылған науқастарда сәйкесінше  $258,7 \pm 92,53$  нг/л,  $430,0 \pm 141,33$  нг/л,  $1508,3 \pm 866,6$  нг/л аралығында өзгереді. Жедел хирургиялық аурулары бар науқастарда i-FABP ақуызының деңгейі бақылау тобындағы науқастарға қарағанда әлдеқайда жоғары.

Көп органикалық дисфункциясы бар науқастарда қандағы зонулин ақуызының деңгейін анықтаудың өзектілігі даулы болып табылады және одан әрі терең зерттеулерді қажет етеді.

**Қорытынды:** Зерттеуге сәйкес интраабдоминальды гипертензия деңгейі мен пресепсин мен i-FABP белоктары арасындағы байланыс әр түрлі шығу тегі көп ағзалардың дисфункциясы бар науқастарда анықталды. Зерттеуге сәйкес, интраабдоминальды гипертензия деңгейі арасындағы байланыс анықталды. - абдоминальды гипертензия және әр түрлі шығу тегі көп ағзалы дисфункциясы бар емделушілерде пресепсин және i-FABP белоктары.

Көп органикалық дисфункциясы бар емделушілерде пресепсин, зонулин және i-FABP ақуыздарының деңгейін зерттеу аз инвазивтілік пен орындалу жылдамдығына байланысты операциядан кейінгі асқынулардан болатын өлім-жітім деңгейін төмендетуге, сондай-ақ уақтылы хирургиялық емдеуге ықпал етеді.

**Түйін сөздер:** абдоминальды гипертензия, пресепсин, i-FABP, көп мүшелі дисфункция, абдоминальды хирургия, абдоминальды компартмент синдромы.

#### **Bibliographic citation:**

Asamidanova S.G., Ogizbayeva A.V., Gritskova A.Yu., Turgunov Ye.M. Interrelation of intraabdominal hypertension and markers of gastrointestinal tract injury in patients with multiorgan dysfunction // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 168-178. doi 10.34689/SH.2024.26.1.021

Асамиданова С.Г., Огизбаева А.В., Грицкова А.Ю., Тургунов Е.М. Взаимосвязь внутрибрюшной гипертензии и маркеров поражения желудочно-кишечного тракта у больных с полиорганной дисфункцией // *Наука и Здравоохранение*. 2024. 1(Т.26). С. 168-178. doi 10.34689/SH.2024.26.1.021

Асамиданова С.Г., Өгизбаева А.В., Грицкова А.Ю., Тұрғынов Е.М. Көп ағзалы дисфункциясы бар науқастардағы интраабдоминальды гипертензия мен асқазан-ішек жолдарының зақымдану маркерлерінің өзара байланысы // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. 1 (Т.26). Б. 168-178. doi 10.34689/SH.2024.26.1.021

#### **Introduction**

According to the definition approved in the international protocol of the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome (WSACS) (The Abdominal Compartment Society, 2013), intra-abdominal hypertension (IAH) is defined as an established or recurrent pathological increase in intraabdominal pressure (over 12 mmHg) [1,3]. Based on the WSACS (The Abdominal Compartment Society, 2013) protocol, intra-abdominal hypertension syndrome is one of the main causes in the etiology of multiple organ dysfunction and high mortality of patients [2,3,46]. Intra-abdominal pressure (IAP) is normally a reflection of intrapleural pressure and is zero or moderately negative (below atmospheric). Intra-abdominal hypertension (IAH) is common for critically ill patients in the ICU and is also an independent predictor of mortality. The main cause of mortality in the case of IAH is the translocation of intestinal bacteria and the development of abdominal sepsis. Many studies conducted under the control of Intensive Care Units (ICU) have shown that patients in the ICU, regardless of the underlying disease, suffer from IAH in 50% of cases [4,5, 50].

An increase in abdominal pressure to the lower normal limit (i.e. up to 10-12 mmHg) can be observed with an increase in waist size (one of the indicators of obesity, since the diaphragm and portal vein are compressed), as well after laparoscopic manipulations [5,6,48]. The persistence of high level of abdominal pressure leads to compartment syndrome. Therefore, in closed abdominal cavity it interrupts the normal blood supply to the abdominal organs, after which appears necrosis of the internal organs. [1,7].

In the case of peritonitis, pancreatic necrosis, and severe combined trauma, a significant increase in pressure was noted in 30% of patients, and the development of IAHS in 6% of such patients [7,8,51].

The main purpose of this paper is to analyze the available data on the correlation between IAH and markers of gastrointestinal injury in patients with multiple organ dysfunction.

Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) or multiple organ failure is characterized by the dysfunction of two or more organs due to infection, shock, or injury [9]. There are several scoring systems developed to assess the severity of a patient's condition, one of the first is the MOF (Multiple Organ Failure) scoring system, which uses points to determine the state of the systems, i.e. respiratory, cardiovascular, urinary, hepatobiliary, hematological, gastrointestinal, or nervous. In addition, no less relevant is the SOFA (Sepsis-Related Organ Failure) scoring system, which was created to quickly calculate and describe complications in critically ill patients caused by multiple organ failure with septic syndrome [3,26].

Sepsis induces MODS, damaging organs at the cellular level, disrupting the regulation of the immune response, and forming organic damage [10,11]. Using the example of the gastrointestinal tract, it is worth noting that there are very few papers on the relationship between sepsis, multiple organ dysfunction, and intestinal wall permeability. It has been revealed that systemic inflammation negatively affects the intestinal wall permeability, disrupting its protective barriers and inducing bacterial translocation. Therefore, bacterial cells from the intestines enter the circulating blood, thereby forming a "vicious circle." Moreover, Peng Chen et al. (2018) conducted an experiment with a group of mice that received fecal microbiotic transplantation (FMT) from patients with sepsis (main group) and compared it with a healthy group of mice (control group). As a result, it was revealed that the main group of mice had more inflammatory damage to the intestine with the subsequent formation of enteric eubiosis and their intestine became the

main root cause of sepsis and the formation of MODS, which once again proves the correlation between the activity of the intestinal wall permeability and the systemic inflammatory response with the formation of multiple organ dysfunction.

The main purpose of this review paper is to collect information regarding the relationship between intra-abdominal hypertension and markers of bacterial translocation, particularly, such markers as presepsin (s-CD-14), fatty acid binding protein (I-FABP), zonulin in critically ill patients.

**Search strategy.**

The search for papers was carried out on Pubmed, Scopus, Google Scholar and Web of Science platforms over the past 10 years (from 2013 to 2023). The search strategy included: [abdominal hypertension/OR intra-abdominal hypertension/AND presepsin/OR exp abdominal surgery/] AND [exp abdominal compartment syndrome/OR exp abdominal pressure/OR exp intraabdominal hypertension/OR intraabdominal pressure.mp OR abdominal compartment.mp OR exp intra-abdominal hypertension/or intra-abdominal pressure.mp] AND [risk\*.mp OR predict\*.mp] AND [abdominal hypertension/OR intra-abdominal hypertension/AND I-FABP /OR exp abdominal surgery/] AND [abdominal hypertension/OR intra-abdominal

hypertension/AND multi organ dysfunction /AND I-FABP /AND sCD14].

*Inclusion criteria:* all research papers that included patients with multiple organ dysfunction, abdominal hypertension, and surgical diseases of the gastrointestinal tract. Patients in intensive care units who underwent detection of bacterial translocation proteins, particularly, I-FABP, presepsin, and zonulin. In addition, experimental papers with animals using the same criteria over the past 10 years.

*Exclusion criteria:* studies that were published before 2013, as well as studies that did not have the main search criteria (abdominal hypertension, multiple organ dysfunction, markers of bacterial translocation were not detected). Patients under 18 years of age, patients with bladder injury or cancer.

*Key requests:* multiple organ dysfunction, abdominal hypertension, intra-abdominal hypertension syndrome, I-FABP, presepsin, zonulin, gastrointestinal diseases, sepsis, multiple organ failure.

Considering the uniqueness of the study, 154 papers were identified and selected according to the search strategy. Of the 154 papers, 88 related to the topic of this paper were reviewed on available platforms. A schematic search strategy is presented in Figure 1.

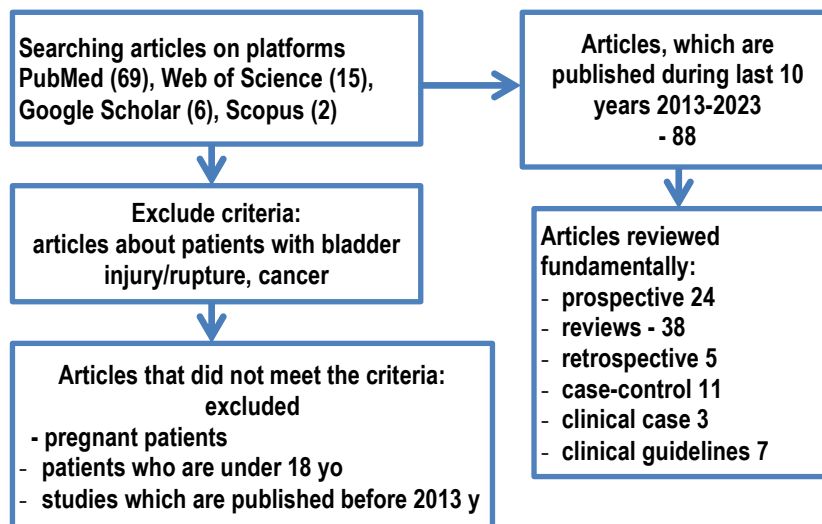


Figure 1. Search strategy.

**Results and discussions**

**Relationship between IAH and bacterial translocation.**

Based on clinical data, it is well known that intra-abdominal hypertension associated with surgical and therapeutic diseases is identified. It is proved that the level of IAH and the degree of progression of surgical or therapeutic complications do not have a clear correlation [12,13,14]. However, some studies have noted the identification of early markers of organ dysfunction, which makes them a necessary diagnostic tool [15,26]. A parallel increase in intra-abdominal hypertension and the level of biomarkers indicate organ injury at an early stage.

It is also known that after surgical treatment or injury, there is an increase in intra-abdominal hypertension and, as a result, damage to enterocytes and their strong bonds [16,29]. Further, toxins, bacteria, and undigested waste

products can pass through the strong bond of the enterocytic barrier, which consists of a network of Tj proteins [34,78], penetrate into the vascular layer, and cause an inflammatory reaction, which is the onset of the process of multiple organ dysfunction that leads to death. Peptides that are released due to disruption of the enterocytic barrier and strong enterocytic bonds are ideal markers for identifying, due to early IAH, disruption of the intestinal barrier [17,18].

As a result of intestinal hypoperfusion due to increasing of intraabdominal pressure (more than 12 mm), ischemia of the mucous membrane and tissue acidosis appears and its barrier function is disrupted so, as a result, translocation of bacteria through the intestinal wall occurs with the generalization of the infectious process, also endotoxins comes out, which provoke a cascade of cytokines into the blood from the intestinal lumen [20,21]. Translocation of bacteria from the ischemic intestinal

mucosa into the portal system and sepsis are a consequence of intra-abdominal hypertension.

That process in the case of intra-abdominal pressure of over 25 mmHg develops within one hour. Ischemia of the mucosa of the small intestine and portal hypertension developed in view of "compression" are the causes of edema of internal organs, which further increases the volume of the contents of the abdomen and thus aggravates the course of IAH [23,24], forming the so-called "vicious circle". Peptides (such as I-FABP, presepsin, etc.) that are released as a result of disruption of the integrity of the enterocyte under the influence of IAP are ideal biomarkers that help identify in a non-invasive way patients with early IAH and pathology of the gastrointestinal tract in patients in the intensive care unit.

#### Presepsin or sCD14 and gastrointestinal diseases.

To date, an early biomarker of bacterial translocation, which was discovered by Japanese scientists in 2005, presepsin or sCD14, is identified in the blood of patients even before the clinical manifestation of sepsis [25,85]. This is a glycoprotein weighing about 55 kDA, which is detected on the surface of monocytes, macrophages, neutrophils, and other myeloid cells. It also reacts in a timely manner with the effectiveness of therapy, which is an undoubted advantage in comparison with other diagnostic methods presented in the existing protocols [26,81].

One of the first studies in experimental conditions of the relationship between the level of the sCD-14 marker and the level of intra-abdominal pressure was carried out by D. N. Matyushko in his dissertation paper (2016). 10 groups of animals (rats) were formed, 1 control group + 9 experimental groups. In each group, the intra-abdominal pressure was artificially created by introducing gas through

the abdominal wall using a needle, that is, pneumoperitoneum was created. Next, an exposure of 3-4 hours was ensured. Together with experts from the E.A. Buketov Institute, a special device to measure intra-abdominal pressure was created. In all animals from 10 groups, intra-abdominal pressure was invasively measured and blood was taken to identify the sCD-14 marker, among other things. As a result, it was found that in the control group, the level of presepsin was normal and in groups where pneumoperitoneum was created and intra-abdominal pressure was over 12 mmHg, presepsin (s-CD-14) was 7-10 times higher, which indicates of an immediate reaction of this marker in response to the release of gram-negative flora due to increased intestinal wall permeability [52,85].

Presepsin levels vary in healthy patients, SIRS (systemic inflammatory response syndrome) patients, and patients with diagnosed sepsis within the range of  $258.7 \pm 92.53 \text{ ng/L}$ ,  $430.0 \pm 141.33 \text{ ng/L}$ ,  $1,508.3 \pm 866.6 \text{ ng/L}$ , respectively [48]. Studies published in leading journals have shown that the level of presepsin in the blood of patients with IAH of over 16 mmHg has a direct correlation and therefore, it is the main biomarker for the development of IAH and timely treatment of sepsis even before the development of the clinical picture [53,82]. According to studies, the level of the sCD14 marker increases depending on the level of IAH in patients with various surgical diseases. The paper by Mugazov M et al. (2019) presents a correlation diagram of the presepsin marker with groups of patients with IAH of grades 1-4. Groups were distributed according to the level of IAH, i.e. group 1 with IAP within the normal range of 0-4 mm Hg (control group), group 2 with IAP of 5-15 mmHg, group 3 with IAP of 16-25 mmHg, and group 4 with IAP of 26-35 mmHg [54,83,84].

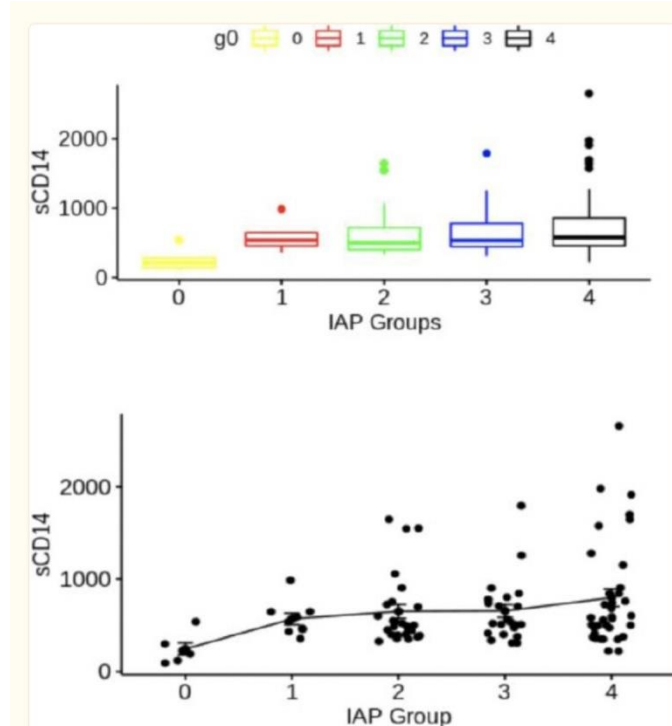
As a result, the average value of the macropresepsin in groups with IAP greater than 12 and under 35 mmHg increased from 246 to 800 pg/mL, respectively [55].

#### Fatty acid binding protein, intestinal form (I-FABP), and gastrointestinal diseases.

The highest levels of this protein were detected in critically ill patients in the ICU after surgical treatment - left-sided hemicolectomy; according to the authors, the cause was devascularization of the intestine during colectomy [61,62]. Moreover, an increase in I-FABP levels was observed in patients with irritable bowel syndrome (IBS) with diarrhea and in patients with strangulation obstruction of the small intestine, respectively. According to the authors, with a sensitivity of 100% and specificity of 83%, it can serve as a sign of necrosis of the small intestine [31,63].

Based on the published results, it can be concluded that there is a clear correlation between the level of I-FABP and the degree of intestinal ischemia or devascularization, as well as the inflammatory process.

According to the current data from the study, patients with abdominal trauma experience an increase in the level of fatty acid binding protein,



**Figure 2. The influence of intra-abdominal hypertension on the course of acute surgical diseases of the abdominal organs (prospective clinical study). (Mugazov M. et al. (2019))**

which in turn correlates as well with the level of hemorrhagic shock caused by the trauma. As part of the study, groups of patients with abdominal trauma and hemorrhagic shock, as well as patients without trauma but with shock, were created [64,65]. Subsequently, it turned out that in the group of patients without abdominal trauma but with hemorrhagic shock, the level of I-FABP increased dramatically on the first day of the disease. This suggests that fatty acid binding protein levels increase immediately in response to intestinal wall hypoperfusion [32,33]. The level of I-FABP is most sensitively detected in blood plasma by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) [34,35].

According to the table (Table 1), in patients diagnosed with mesenteric thrombosis and gallbladder disease, as well as perforated gastric ulcer, the level of I-FABP is much higher than in patients from the control group [36,69,70].

Consequently, the researchers concluded that the determination of the I-FABP protein is a promising method for diagnosing diseases associated with the activation of bacterial intestinal translocation.

Table 1.

**I-FABP level in various pathologies (Ozlem U. and ect 2014 y. Can Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) Be A Marker in the Diagnosis of Abdominal Pathology?)**

Diseases	I-FABP level
Nonspecific abdominal pain ("acute abdomen")	53.5±55.7
Appendicitis	73.9±131.4
Gallbladder diseases	290.8±708.5
Colon diseases	130.8±221.9
Pancreatitis	112.1±167.1
Mesenteric thrombosis	708.6±669.1
Ovarian diseases	129.3±261.2
Gastritis, stomach ulcer	65.1±34.1
Urolithiasis, nephrolithiasis	40.7±32.1
Hernias	76.6±97.3
Perforated stomach ulcer and duodenal ulcer	438.1
Control group	61.4±47.4

**Zonulin and gastrointestinal diseases.**

Zonulin (the molecular weight of which is 50 kDa) is a protein that forms a network of Tj proteins located on the membrane of intestinal epithelial cells and consisting of two classes of proteins - claudins - sealing and vapor-forming, as well as other integral proteins. They form strong interepithelial bonds, which in turn limit intercellular transport [66,67,68]. Disruption of these protein complexes leads to destabilization of the intestinal wall permeability. The consequence of the above process leads to the penetration of pathogenic microorganisms, which stimulate the development of systemic inflammatory reactions and allergies, into the bloodstream. Zonulin is mainly detected in feces and blood. The detection of zonulin in the blood indicates the penetration of this protein from the intestinal lumen into the intercellular space of the intestinal epithelium and its detection in the feces indicates the rate of its production in enterocytes. A study conducted by G.P Caviglia et al. (2019) shows that it is more appropriate to identify the level of zonulin in the blood since a correlation

was found between the level of zonulin and the duration of the disease, while in feces, there was no connection between the level of zonulin and the course of the disease [37,38]. Studies have shown that the level of zonulin in the blood when the intestinal wall permeability is impaired remains for 24 hours from the moment the process begins and it returns to normal after two days. However, given the fast half-life of the protein (up to 4 hours), researchers recommend detecting the presence of antibodies to it in the blood, i.e. IgG and IgM. In addition to enterocytes, zonulin is also secreted by cells of the liver, brain, lungs, kidneys, etc [73,74]. By regulating the intestinal wall permeability, zonulin helps wash out bacteria and intestines. An increase in zonulin levels has been recorded in diseases that impair intestinal barrier function, i.e. diabetes mellitus, celiac disease, Crohn's disease, oncology diseases, and surgery, respectively [39,40]. An increase in intra-abdominal pressure due to the development of various diseases, including surgical interventions, induces a violation of the intestinal barrier, which in turn precedes the development of inflammatory bowel diseases. The penetration of antigens from the intestine into the bloodstream stimulates the body's inflammatory immune response, which results in a violation of the intestinal wall permeability and therefore the so-called "vicious circle" is formed [41,42]. A study by G.P Caviglia et al. (2019) confirms the presence of a direct relationship between the level of zonulin and inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, nonspecific ulcerative colitis, etc.). However, there are studies, in which the authors did not find a connection between zonulin levels and inflammatory bowel diseases induced by or without IAH. The authors explain this by the fact that the secretion of zonulin is possible not only by enterocytes but also by other cells [43,44]. The zonulin level in the study correlated with such criteria as body mass index, waist size, blood pressure, etc. Obesity occupies a special place among the criteria for increased zonulin levels. This relationship is currently being studied in clinical trials. It is known that, particularly, abdominal obesity causes increased intra-abdominal pressure and, as a consequence, impaired perfusion of the intestinal wall, which results in possible bacterial intestinal translocation [45,75]. It is assumed that the level of intestinal zonulin identified in the blood of patients with abdominal obesity and other metabolic disorders is a predictor of other related diseases associated with impaired intestinal wall permeability [76,77].

**Conclusion.**

Based on the analysis of papers and reviews in Pubmed, Scopus, and Web of Science publication databases, it can be argued that a few publications are devoted to the relationship between the level of markers of gastrointestinal injury and intra-abdominal hypertension in patients with multiple organ dysfunction. Recently, the relationship between the level of intra-abdominal hypertension and markers of bacterial translocation has been actively studied, which gives practitioners the opportunity to increase the number of clarifying non-invasive methods for diagnosing patients in intensive care units. The mortality rate of patients with diagnosed multiple organ dysfunction associated with increased abdominal pressure exceeds 80%, which proves the need for early diagnosis of immediate response markers, such as

presepsin, fatty acid binding proteins, and zonulin. Most studies reveal the need and benefit of blood testing for sCD-14 and I-FABP but results for zonulin proteins remain controversial, which suggests the need for further in-depth research.

**Acknowledgements:** This research is intended as a fragment of a grant funding project from the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan «Study of the relationship between intra-abdominal pressure, biomarkers of bacterial translocation and biomarkers of damage to the intestinal wall in multi-organ dysfunction syndrome» (IPH AP 19677271).

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest

**Contribution of the authors:** Each of the authors made an equal contribution.

#### Literatura:

1. Забелин М.В. Синдром внутрибрюшной гипертензии в неотложной абдоминальной хирургии. Докт. диссертация. 2010. 244 с. <http://www.dslib.net/xirurgia/sindrom-vnutribryushnoj-gipertenzii-v-neotlozhnoj-abdominalnoj-hirurgii.html> (Дата обращения 10.09.2023).

2. Земляков Д.С. Коррекция внутрибрюшной гипертензии при неотложных и программных релапаротомиях. Докт. диссертация, 2016. 248с. [https://www.volgmed.ru/uploads/dsovet/thesis/3-757-zemlyakov\\_dmitrij\\_sergeevich.pdf](https://www.volgmed.ru/uploads/dsovet/thesis/3-757-zemlyakov_dmitrij_sergeevich.pdf) (Дата обращения 17.07.2023).

3. Шапошников В.И. Патофизиологические и клинические аспекты измерения внутрибрюшного давления // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. No.10 (часть 1). С. 63-66. <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=10288> (Дата обращения 14.04.2023).

4. Abu Faddan N.H., Sherif T.M., Mohammed O.A., Nasif K.A., El Gezawy E.M. Intestinal barrier integrity and function in infants with cholestasis // *Intest Res.* 2017 Jan.15(1):118-123. doi: 10.5217/ir.2017.15.1.118. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28239322. PMCID: PMC5323301.

5. Adriaanse M.P., Buurman W.A., Vreugdenhil A.C. Letter: serum I-FABP as marker for enterocyte damage in first-degree relatives of patients with coeliac disease - authors' reply // *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jul. 42(1):122. doi: 10.1111/apt.13240. PMID: 26040523.

6. Adriaanse M.P., et al. Serum I-FABP as marker for enterocyte damage in coeliac disease and its relation to villous atrophy and circulating autoantibodies // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013. 37:482-90. doi:10.1111/apt.12194.

7. Afzal Azim Presepsin: A Promising Biomarker for Sepsis // *Indian J Crit Care Med* 2021 Feb. 25(2):117-118. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23741.

8. Akishige Ikegame, Akihiro Kondo, Ken Kitaguchi, Kanami Sasa, Masashi Miyoshi Presepsin production in monocyte/macrophage-mediated phagocytosis of neutrophil extracellular traps // *Sci Rep.* 2022 Apr 8;12(1):5978. doi: 10.1038/s41598-022-09926-y.

9. Amanova D.Y., Lavrinenko A.V., Kaliyeva D.K., Matyushko D.N., Ivachyov P.A., Turgunov Y.M. Comparative Evaluation of Translocation of GFP Producing *Escherichia coli* Strains in Acute Intestinal Obstruction // *Bull Exp Biol Med.* 2019 Sep. 167(5):660-662. doi: 10.1007/s10517-019-04593-y.

10. Andrea Piccioni, Michele Cosimo Santoro, Tommaso de Cunzio, Gianluca Tullo, Sara Cicchinelli, Angela Saviano, Federico Valletta, Marco Maria Pascale, Marcello Candelli, Marcello Covino, Francesco Franceschi Presepsin as Early Marker of Sepsis in Emergency Department: A Narrative Review // *Medicina (Kaunas)* 2021 Jul 29;57(8):770. doi: 10.3390/medicina57080770.

11. Arguelles-Grande C., Tennyson C.A., Lewis S.K., Green P.H., Bhagat G. Variability in small bowel histopathology reporting between different pathology practice settings: impact on the diagnosis of coeliac disease // *J. Clin. Pathol.* 2012;65:242-7. doi: 10.1136/jclinpath-2011-200372.

12. Bergmann K.R., Liu S.X., Tian R., Kushnir A., Turner J.R., Li H.L., Chou P.M., Weber C.R., De Plaen I.G. Bifidobacteria stabilize claudins at tight junctions and prevent intestinal barrier dysfunction in mouse necrotizing enterocolitis // *The American Journal of Pathology.* 2013. 182(5):1595-1606. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.01.013>

13. Blaser A., Padar M., Tang J., Dutton J., Forbes A. Citrulline and intestinal fatty acid-binding protein as biomarkers for gastrointestinal dysfunction in the critically ill // *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2019. 51(3):230-239. doi: 10.5114/ait.2019.86049. PMID: 31418255.

14. Botondi V., D'Adamo E., Plebani M., Trubiani O., Perrotta M., Di Ricco L., Spagnuolo C., De Sanctis S., Barbante E., Strozzi M.C., Maconi A., Gazzolo F., Betti M., Roveta A., Levantini G., Gazzolo D. Perinatal presepsin assessment: a new sepsis diagnostic tool? // *Clin Chem Lab Med.* 2022 May 16. 60(8):1136-1144. doi: 10.1515/cclm-2022-0277. PMID: 35562321.

15. Cascais-Figueiredo T., Austriaco-Teixeira P., Fantinatti M., Silva-Freitas M.L., Santos-Oliveira J.R., Coelho C.H., Singer S.M., Da-Cruz A.M. Giardiasis Alters Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) and Plasma Cytokines Levels in Children in Brazil // *Pathogens.* 2019 Dec 19. 9(1):7. doi:10.3390/pathogens9010007. PMID: 31861618; PMCID: PMC7169386.

16. Cheru L.T., Park E.A., Saylor C.F., Burdo T.H., Fitch K.V., Looby S., Weiner J., Robinson J.A., Hubbard J., Torriani M., Lo J. I-FABP Is Higher in People With Chronic HIV Than Elite Controllers, Related to Sugar and Fatty Acid Intake and Inversely Related to Body Fat in People With HIV // *Open Forum Infect Dis* 2018 Nov 5. 5(11):ofy288. doi: 10.1093/ofid/ofy288. eCollection 2018 Nov.

17. Coufal S., Kokesova A., Tlaskalova-Hogenova H., Frybova B., Snajdauf J., Rygl M., Kverka M. Urinary I-FABP, L-FABP, TFF-3, and SAA Can Diagnose and Predict the Disease Course in Necrotizing Enterocolitis at the Early Stage of Disease // *J Immunol Res* 2020 Mar 3:2020:3074313. doi: 10.1155/2020/3074313.

18. Douglas E. Ott Abdominal Compliance and Laparoscopy: A Review 2019 Jan-Mar. 23(1):e2018.00080. doi: 10.4293/JSL.2018.00080.

19. Eguchi A., Hasegawa H., Iwasa M., Tamai Y., Ohata K., Oikawa T. et al. Serum liver-type fatty acid-binding protein is a possible prognostic factor in human chronic liver diseases from chronic hepatitis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma // *Hepatol Commun.* 2019 Apr 2. 3(6):825-837. doi: 10.1002/hep4.1350.

20. Elefsiniotis I., Tsakiris S.A., Barla G., Tasovasili A., Vrachatis D., Mavrogiannis C. Presepsin levels in cirrhotic patients with bacterial infections and/or portal hypertension-related bleeding, presenting with or without acute kidney injury // *Ann Gastroenterol.* 2018 Sep-Oct. 31(5):604-612. doi: 10.20524/aog.2018.0292. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30174398; PMCID: PMC6102455.
21. Elisa Pizzolato, Marco Ulla, Claudia Galluzzo, Manuela Lucchiari, Tilde Manetta, Enrico Lupia, Giulio Mengozzi, Stefania Battista Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department *The Journal of Cell Biology // Clin Chem Lab Med* 2014 Oct. 52(10):1395-400. doi: 10.1515/cclm-2014-0199.
22. Erika A. Hirosaki University Hospital, Kishiko Nakai, Junichi Saito Hirosaki University Hospital Usefulness of Presepsin for the Early Detection of Infectious Complications after Elective Colorectal Surgery, Compared with C-Reactive Protein and Procalcitonin // *Sci Rep* 2022 Mar 10. 12(1):3960. doi: 10.1038/s41598-022-06613-w.
23. Guedj K., Uzzan M., Soudan D., Trichet C., Nicoletti A., Weiss E., Manceau H., Nuzzo A., Corcos O., Treton X., Peoc'h K. I-FABP is decreased in COVID-19 patients, independently of the prognosis // *PLoS One.* 2021 Apr 15;16(4):e0249799. doi: 10.1371/journal.pone.0249799. PMID: 33857216. PMCID: PMC8049236.
24. Handke J., Piazza O., Larmann J., Tesoro S., De Robertis E. Presepsin as a biomarker in perioperative medicine // *Minerva Anesthesiol.* 2020 Jul. 86(7):768-776 doi: 10.23736/S0375-9393.20.14169-5. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32068982.
25. Hasan M.M., Gazi M.A., Das S., Fahim S.M., Hossaini F., Khan A.R., Ferdous J., Alam M.A., Mahfuz M., Ahmed T. Gut biomolecules (I-FABP, TFF3 and lipocalin-2) are associated with linear growth and biomarkers of environmental enteric dysfunction (EED) in Bangladeshi children // *Sci Rep.* 2022 Aug 16. 12(1):13905. doi: 10.1038/s41598-022-18141-8. PMID: 35974137; PMCID: PMC9381788.
26. Henriquez-Camacho C., Losa J. Biomarkers for sepsis // *Biomed Res Int.* 2014. 2014:547818. doi: 10.1155/2014/547818. Epub 2014 Mar 30. PMID: 24800240 PMCID: PMC3985161.
27. Ho S.S., Wall C., Geary R.B., Keenan J., Day A.S. A Pilot Study Evaluating Novel Urinary Biomarkers for Crohn's Disease // *Inflamm Intest Dis.* 2020 Nov. 5(4):212-220. doi: 10.1159/000510682. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33313074; PMCID: PMC7706507.
28. Hung S.K., Lan H.M., Han S.T., Wu C.C., Chen K.F. Current Evidence and Limitation of Biomarkers for Detecting Sepsis and Systemic Infection // *Biomedicines.* 2020 Nov 12. 8(11):494. doi: 10.3390/biomedicines8110494. PMID: 33198109. PMCID: PMC7697922.
29. Huo R., Liu H., Chen J., Sheng H., Miao L. Serum HMGB1 level is correlated with serum I-FABP level in neonatal patients with necrotizing enterocolitis // *BMC Pediatr.* 2021 Aug 21. 21(1):355. doi: 10.1186/s12887-021-02818-6. PMID: 34418984; PMCID: PMC8379747.
30. Inneke E. De Laet, Manu L.N., Malbrain G., Jan J. De Waele A Clinician's Guide to Management of Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome in Critically Ill Patients // *Critical Care.* 2020; 24:97. 1-9 doi: 10.1186/s13054-020-2782-1.
31. Intensity Threshold Capable of Avoiding the Leaky Gut? // *Front Nutr.* 2021 Mar 8. 8:627289. doi: 10.3389/fnut.2021.627289. PMID: 33763441, PMCID: PMC7982409.
32. Juanola A., Isabel Graupera, Chiara Elia, Gonzalo Crespo, Elsa Solà Pere Ginès Urinary L-FABP is a promising prognostic biomarker of ACLF and mortality in patients with decompensated cirrhosis // *J Hepatol* 2022 Jan. 76(1):107-114. doi: 10.1016/j.jhep.2021.08.031. Epub
33. Khadaroo R.G., Fortis S., Salim S.Y., Streutker C., Churchill T.A., Zhang H.I. FABP as biomarker for the early diagnosis of acute mesenteric ischemia and resultant lung injury // *PLoS One* 2014 Dec 26. 9(12):e115242. doi: 10.1371/journal.pone.0115242. eCollection 2014.
34. Kirkpatrick A., Derek J. Roberts, Jan De Waele, Roman Jaeschke, Manu L.N., Malbrain G., Bart De Keulenaer, Juan Duchesne, Martin Bjorck, Ari Leppaniemi et al. Pediatric Guidelines Sub-Committee for the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. 2013. Jul.39(7):1190-206. doi: 10.1007/s00134-013-2906-z
35. Kitai T., Kim Y.H., Kiefer K., Morales R., Borowski A.G., Grodin J.L., Tang W.H.W. Circulating intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) levels in acute decompensated heart failure // *Clin Biochem.* 2017 Jun. 50(9):491-495. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.02.014. Epub 2017 Feb 20.
36. Klaus D.A., Motal M.C., Burger-Klepp U., Marschalek C., Schmidt E.M., Leberherz-Eichinger D., Krenn C.G., Roth G.A. In- creased plasma zonulin in patients with sepsis // *Biochemia Medica.* 2013. 23(1):107-111. <https://doi.org/10.11613/BM.2013.013>
37. Koh J.S., Kim Y.J., Kang D.H., Lee J.E., Lee S.I. Usefulness of presepsin in predicting the prognosis of patients with sepsis or septic shock: a retrospective cohort study // *Yeungnam Univ J Med.* 2021 Oct. 38(4):318-325. doi: 10.12701/yujm.2021.01018. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34126701; PMCID: PMC8688790.
38. Kokesova A., Coufal S., Frybova B., Kverka M., Rygl M. The intestinal fatty acid-binding protein as a marker for intestinal damage in gastroschisis // *PLoS One.* 2019 Jan 14. 14(1):e0210797. doi: 10.1371/journal.pone.0210797. PMID: 30640955. PMCID: PMC6331122.
39. Lau E., Marques C., Pestana D., Santoalha M., Carvalho D., Freitas P., Calhau C. The role of I-FABP as a biomarker of intestinal barrier dysfunction driven by gut microbiota changes in obesity // *Nutr Metab (Lond)* 2016 Apr 30;13:31. doi: 10.1186/s12986-016-0089-7. eCollection 2016.
40. Li C., Gao M., Zhang W., Chen C., Zhou F., Hu Z., Zeng C. Zonulin Regulates Intestinal Permeability and Facilitates Enteric Bac- teria Permeation in Coronary Artery Disease // *Scientific Reports.* 2016. 6:29142. <https://doi.org/10.1038/srep29142>
41. Li L., Gao Y., Lu C., Guo M. Characterization of the intestinal graft in a swine hypotensive after brain death model // *Acta Cir Bras.* 2020. Jan 10. 34(11):e201901107. doi: 10.1590/s0102-865020190110000007. PMID: 31939503, PMCID: PMC6956644.

42. Li S., Renick P., Senkowsky J., Nair A., Tang L. Diagnostics for Wound Infections // *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021 Jun. 10(6):317-327. doi: 10.1089/wound.2019.1103. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32496977; PMCID: PMC8082727.
43. Liang J., Cai Y., Shao Y. Comparison of presepsin and Mid-regional pro- adrenomedullin in the diagnosis of sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis // *BMC Infect Dis*. 2023 May 5. 23(1):288. doi: 10.1186/s12879-023-08262-4. PMID: 37147598, PMCID: PMC10160726.
44. Ling X., Linglong P., Weixia D., Hong W. Protective Effects of Bi- fidobacterium on Intestinal Barrier Function in LPS Induced En- terocyte Barrier Injury of Caco-2 Monolayers and in a Rat NEC Model // *PLoS One*. 2016. 11(8):e0161635. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161635>
45. Mahmood A., Faisal M.N., Khan J.A., Muzaffar H., Muhammad F., Hussain J., Aslam J., Anwar H. Association of a high-fat diet with I-FABP as a biomarker of intestinal barrier dysfunction driven by metabolic changes in Wistar rats // *Lipids Health Dis*. 2023 May 27. 22(1):68. doi: 10.1186/s12944-023-01837-9. PMID: 37237272, PMCID: PMC10223920.
46. Malbrain M., Roberts D., De laet I. The role of abdominal compliance, the neglected parameter in critically ill patients – a consensus review of 16. Part 1: Definitions and pathophysiology // *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014. 46:392–405. doi: 10.5603/AIT.2014.0062.
47. Maroto C., Fiz-López A., Pastor R., Bernardo D., Garrote J.A., Arranz E., Fernández Salazar L. Plasma levels of intestinal Fatty-Acid Binding protein (I-FABP), abdominal distension and hydrogen concentration after lactitol SIBO test // *Rev Esp Enferm Dig*. 2023 Mar 17. doi: 10.17235/reed.2023.9578/2023. Epub ahead of print. PMID: 36926907.
48. Memar M.Y., Baghi H.B. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections // *Biomed Pharmacother*. 2019 Mar. 111:649-656. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.124. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30611989.
49. Méndez Hernández R., Ramasco Rueda F. Biomarkers as Prognostic Predictors and Therapeutic Guide in Critically Ill Patients: Clinical Evidence // *J Pers Med*. 2023 Feb 15. 13(2):333. doi: 10.3390/jpm13020333. PMID: 36836567. PMCID: PMC9965041.
50. Mierzchała-Pasierb M., Lipińska-Gediga M. Sepsis diagnosis and monitoring - procalcitonin as standard, but what next? // *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2019. 51(4):299-305. doi: 10.5114/ait.2019.88104. PMID: 31550871.
51. Mitidiero L.F., Simões A.L., Gonçalves F.L., Figueira R.R., Castro e Silva O., Sbragia L. L-FABP and I-FABP expression in newborn rats changes inversely in the model of necrotizing enterocolitis // *Acta Cir Bras*. 2014. 29 Suppl 2:43-9. doi:10.1590/s0102-8650201400140009. PMID: 25229514.
52. Mohammad Yousef Memar, Hossein Bannazadeh Baghi Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. 2019 Mar. 111:649-656. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.124. Epub 2019 Jan 3.
53. Molano-Franco D., Arevalo-Rodriguez I., Muriel A., Campo-Albendea L. Basal procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, and presepsin for prediction of mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis // *Diagn Progn Res* 2023 Aug 3;7(1):15. doi: 10.1186/s41512-023-00152-2.
54. Montagnana M., Danese E., Lippi G. Biochemical markers of acute intestinal ischemia: possibilities and limitations // *Ann Transl Med*. 2018 Sep. 6(17):341. doi: 10.21037/atm.2018.07.22. PMID: 30306080; PMCID: PMC6174180.
55. Mubarak A., Nikkels P., Houwen R., Ten Kate F. Reproducibility of the histological diagnosis of celiac disease // *Scand. J. Gastroenterol*. 2011. 46:1065–73. doi: 10.3109/00365521.2011.589471
56. Mugazov M., Turgunov Ye., Kaliyeva D., Matyushko D., Koishibayev Zh., Omertayeva D., Nurbekov A., Koishibayeva L., Alibekov A. The Role of Presepsin in Patients with Acute Surgical Diseases // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 2019 Apr 25. 7(8):1282-1286. doi: 10.3889/oamjms.2019.292.
57. Nakamura Y., Ishikura H., Nishida T., Kawano Y., Yuge R., Ichiki R., Murai A. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury // *BMC Anesthesiol*. 2014 Oct 4. 14:88. doi: 10.1186/1471-2253-14-88. PMID: 25309126. PMCID: PMC4192273.
58. Nowarski R., Jackson R., Gagliani N., de Zoete M.R., Palm N.W., Bailis W., Low J.S., Harman C.C., Graham M., Elinav E., Flavell R.A. Epithelial IL-18 Equilibrium Controls Barrier Function in Colitis // *Cell*. 2015. 163(6):1444-1456. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.072>
59. Nuzzo A., Guedj K., Curac S., Hercend C., Bendavid C., Gault N., Tran-Dinh A., Ronot M., Nicoletti A. Accuracy of citrulline, I-FABP and D-lactate in the diagnosis of acute mesenteric ischemia // *Sci Rep* 2021 Sep 23. 11(1):18929. doi: 10.1038/s41598-021-98012-w.
60. Ochocińska A., Wysocka-Mincewicz M., Groszek A., Rybak A., Konopka E. et al. Could I-FABP Be an Early Marker of Celiac Disease in Children with Type 1 Diabetes? Retrospective Study from the Tertiary Reference Centre // *Nutrients*. 2022 Jan 18. 14(3):414. doi: 10.3390/nu14030414. PMID: 35276772. PMCID: PMC8840733.
61. Ozger H.S., Senol E. Use of infection biomarkers in the emergency department // *Turk J Emerg Med*. 2022 Sep 30. 22(4):169-176. doi: 10.4103/2452-2473.357347. PMID: 36353385. PMCID: PMC9639740.
62. Ozlem U., Suha T., Umut E., Ahmet M., Serdar T., Suleyman T., Suleyman C.K., Gunduz A. An Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) Be A Marker in the Diagnosis of Abdominal Pathology? 2016 Feb 26. 14(3):99-103. doi: 10.5505/1304.7361.2014.15679. eCollection 2014 Sep.
63. Paillaud E., Bastuji-Garin S., Plonquet A., Foucat E., Fournier B., Boutin E., Le Thuaut A., Levy Y., Hue S. Combined Plasma Elevation of CRP, Intestinal-Type Fatty Acid-Binding Protein (I-FABP), and sCD14 Identify Older Patients at High Risk for Health Care-Associated Infections // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018 Jan 16. 73(2):211-217. doi: 10.1093/gerona/glx106.
64. Palomo J., Dietrich D., Martin P., Palmer G., Gabay C. The interleukin (IL)-1 cytokine family — Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases // *Cytokine*. 2015. 76(1):25-37. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.06.017>



65. Poggi C., Lucenteforte E., Petri D., De Masi S., Dani C. Presepsin for the Diagnosis of Neonatal Early-Onset Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Pediatr.* 2022 Aug 1. 176(8):750-758. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.1647. PMID: 35639395; PMCID: PMC9157383.
66. Relja B., Szermutzky M., Henrich D., Maier M., de Haan J.J., Lubbers T. et al. Intestinal-FABP and liver-FABP: Novel markers for severe abdominal injury // *Acad Emerg Med.* 2010. 17:729-35. *Acad Emerg Med.* doi: 10.1111/j.1553-2712.2010.00792.x.
67. Rodriguez-Martín L., Vaquero L., Vivas S. Letter: serum I-FABP as marker for enterocyte damage in first-degree relatives of patients with coeliac disease // *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jul;42(1):121-2. doi: 10.1111/apt.13187. PMID: 26040522.
68. Ruan L., Chen G.Y., Liu Z., Zhao Y., Xu G.Y., Li S.F., Li C.N., Chen L.S., Tao Z. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review // *Crit Care.* 2018 Nov 21. 22(1):316. doi: 10.1186/s13054-018-2236-1. PMID: 30463590. PMCID: PMC6249912.
69. Saia R.S., Giusti H., Luis-Silva F., Pedrosa K.J.B., Auxiliadora-Martins M., Morejón K.M.L., Degiovani A.M., Cadelca M.R., Basile-Filho A. Clinical investigation of intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) as a biomarker of SARS-CoV-2 infection // *Int J Infect Dis.* 2021 Dec. 113:82-86. doi:10.1016/j.ijid.2021.09.051. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34597762; PMCID: PMC8479553.
70. Samprathi A., Samprathi M., Reddy M. Presepsin: Hope in the Quest for the Holy Grail // *Indian J Crit Care Med.* 2022 Jun. 26(6):664-666. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24251. PMID: 35836630; PMCID: PMC9237159.
71. Sarangam M.L., Namazzi R., Datta D., Bond C., Vanderpool C.P.B., Opoka R.O., John C.C., Conroy A.L. Intestinal Injury Biomarkers Predict Mortality in Pediatric Severe Malaria // *mBio.* 2022 Oct 26;13(5):e0132522. doi: 10.1128/mbio.01325-22. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36069443. PMCID: PMC9601216.
72. Schurink M. et al. Intestinal-fatty acid binding protein as a diagnostic marker for complicated and uncomplicated necrotizing enterocolitis: a prospective cohort study // *Plos One.* 2015. 10:e0121336. doi: 10.1371/journal.pone.0121336.
73. Seethaler B., Basrai M., Neyrinck A.M., Nazare J.A., Walter J., Delzenne N.M., Bischoff S.C. Biomarkers for assessment of intestinal permeability in clinical practice // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021 Jul 1. 321(1):G11-G17. doi: 10.1152/ajpgi.00113.2021. Epub 2021 May 19. PMID: 34009040.
74. Strang S., Van Waes, Hoven B., Samir A., Verhofstad M., Pickkers P. Intestinal fatty acid binding protein as a marker for intra-abdominal pressure-related complications in patients admitted to the intensive care unit: study protocol for a prospective cohort study (I-Fabulous study) // *Scand J Trauma Resusc Emerg M.* 2015 Jan 16. 23:6. doi: 10.1186/s13049-015-0088-0.
75. Steven G. Strang, Roelf S. Breederveld, Berry I Cleffken, Michael H., Verhofstad J., Oscar J., Van Waes F., Esther M., Van M. Lieshout Prevalence of intra-abdominal hypertension and markers for associated complications among severe burn patients: a multicenter prospective cohort study (BURNIAH study) // *Eur J Trauma Emerg Surg* 2021 Mar 15. doi: 10.1007/s00068-021-01623-1
76. Stoma I., Karpov I., Uss A., Krivenko S., Iskrov I., Milanovich N., Vlasenkova S., Lendina I., Belyavskaya K., Charniak V. Low Levels of Procalcitonin or Presepsin Combined with Significantly Elevated C-reactive Protein May Suggest an Invasive Fungal Infection in Hematological Patients With Febrile Neutropenia // *Hemasphere.* 2019 Jan 8. 3(1):e170. doi: 10.1097/HS9.0000000000000170. PMID: 31723809; PMCID: PMC6745942.
77. Stojanovic M., Svorcan P., Karamarkovic A., Ladjevic N., Jankovic R., Stevanovic P. Mortality predictors of patients suffering of acute pancreatitis and development of intraabdominal hypertension. 2019 Apr 18. 49(2):506-513. doi: 10.3906/sag-1809-15.
78. Treskes N., Persoon A.M., van Zanten A.R.H. Diagnostic accuracy of novel serological biomarkers to detect acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis // *Intern Emerg Med.* 2017 Sep. 12(6):821-836. doi: 10.1007/s11739-017-1668-y. Epub 2017 May 6. PMID: 28478489; PMCID: PMC5559578.
79. Turgunov Y., Matyushko D., Nurbekov A., Kaliyeva D., Alibekov A. Influence of the intra-abdominal hypertension on the blood coagulation system (experimental study) // *Georgian Med News.* 2016 Jul. (256-257):97-106. PMID: 27661285
80. Turgunov Y., Tusupbekova M.M., Matyushko D. Pathophysiological and pathomorphological changes during intraabdominal hypertension. Karaganda KSMU, 2017. 112c. ISBN 978-601-7921-35-4
81. Tyszko M., Lipińska-Gediga M., Lemańska-Perek A., Kobylńska K., Gozdzik W., Adamik B. Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) as a Prognostic Marker in Critically Ill COVID-19 Patients // *Pathogens.* 2022 Dec 13. 11(12):1526. doi: 10.3390/pathogens11121526. PMID: 36558860; PMCID: PMC9784725.
82. Voort P.H., Westra B., Wester J.P., Bosman R.J., van Stijn I., Haagen I.A., Loupatty F.J., Rijkenberg S. Can serum L-lactate, D-lactate, creatine kinase and I-FABP be used as diagnostic markers in critically ill patients suspected for bowel ischemia // *BMC Anesthesiol.* 2014 Dec 2. 14:111. doi: 10.1186/1471-2253-14-111. PMID: 25844063. PMCID: PMC4384375.
83. Velissaris D., Zareifopoulos N., Karamouzos V., Karanikolas E., Pierrakos C., Konari I., Karanikolas M. Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis // *Cureus.* 2021 May 13. 13(5):e15019. doi: 10.7759/cureus.15019. PMID: 34150378. PMCID: PMC8202808.
84. Vodnik T., Kaljevic G., Tadic T., Majkic-Singh N., Presepsin (sCD14-ST) in pre-operative diagnosis of abdominal sepsis // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013. 51 (10), 2053-2062. doi: 10.1515/cclm-2013-0061.
85. Vollrath J.T., Klingebiel F., Bläsius F., Greven J., Bolierakis E., Nowak A.J., Simic M., Hildebrand F., Marzi I., Relja B. I-FABP as a Potential Marker for Intestinal Barrier Loss in Porcine Polytrauma // *J Clin Med* 2022 Aug 7. 11(15):4599. doi: 10.3390/jcm11154599.
86. Voorter C.E., Palusci F., Tilanus M.G. Sequence-based typing of HLA: an improved group-specific full-length gene sequencing approach // *Methods Mol. Biol.* 2014. 1109:101-14. doi: 10.1007/978-1-4614-9437-9\_7.

87. Vorobjova T., Tagoma A., Talja I., Janson H., Kirss A., Uibo R. FABP4 and I-FABP Levels in Pregnant Women Are Associated with Body Mass Index but Not Gestational Diabetes // *J Diabetes Res.* 2022 May 20. 2022:1089434. doi: 10.1155/2022/1089434. PMID: 35647197. PMCID: PMC9142318.

88. Weng Y.C., Chen W.T., Lee J.C., Huang Y.N., Yang C.K., Hsieh H.S., Chang C.J., Lu Y.B. Intestinal fatty acid-binding protein is a biomarker for diagnosis of biliary tract infection // *JGH Open.* 2021 Aug 20. 5(10):1160-1165. doi: 10.1002/jgh3.12644. PMID: 34622002. PMCID: PMC8485399.

#### References:

1. Zabelin M.V. *Sindrom vnutribryushnoi gipertenzii v neotlozhnoi abdominal'noi khirurgii* [Intra-abdominal hypertension syndrome in emergency abdominal surgery] Doct. disert., 2010 g. 240p. [in Russian] <http://www.dslib.net/xirurgia/sindrom-vnutribryushnoi->

[gipertenzii-v-neotlozhnoi-abdominalnoj-hirurgii.html](http://www.dslib.net/xirurgia/sindrom-vnutribryushnoi-gipertenzii-v-neotlozhnoi-abdominalnoj-hirurgii.html) (accessed 10.09.2023)

2 Zemlyakov D.S. *Korreksiya vnutribryushnoi gipertenzii pri neotlozhnykh i programmnykh relaparotomiyakh* [Correction of intra-abdominal hypertension during emergency and program relaparotomies] Doct. disert., 2016. 248p. [in Russian] [https://www.volgmed.ru/uploads/dsovet/thesis/3-757-zemlyakov\\_dmitrij\\_sergeevich.pdf](https://www.volgmed.ru/uploads/dsovet/thesis/3-757-zemlyakov_dmitrij_sergeevich.pdf) (accessed 17.07.2023)

3 Shaposhnikov V.I. *Patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty izmereniya vnutribryushnogo davleniya* [Pathophysiological and clinical aspects of intra-abdominal pressure measurement]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Applied and Basic Research] 2016. No. 10 (chast' 1). pp.63-66. <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=10288> [in Russian] (accessed 14.04.2023)

#### Information about the authors:

**Assamidanova Sofiko Gievna** - second-year doctoral student, NJSC "Medical University of Karaganda», surgeon, ph 8 747 970 97 99, e-mail: [assamidanovasofiko@gmail.com](mailto:assamidanovasofiko@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-9819-3079>, Karaganda, Kazakhstan;

**Turgunov Ermek Meiramovich** – professor, NJSC "Medical University of Karaganda», surgeon., ph 8 701 611 96 55, e-mail: [Turgunov@qmu.kz](mailto:Turgunov@qmu.kz), <https://orcid.org/0000-0003-0414-7424>, Karaganda, Kazakhstan;

**Ogizbaevna Alina Vitalievna** - Associate Professor, NJSC "Medical University of Karaganda», anesthesiologist-resuscitator, ph 8 702 376 94 96, <https://orcid.org/0000-0003-1006-1870>, Karaganda, Kazakhstan;

**Gritskova Albina Yuryevna** - second-year resident, NJSC "Medical University of Karaganda», surgeon, ph 8 777 072 18 92, e-mail: [Grickova@qmu.kz](mailto:Grickova@qmu.kz) Karaganda, Kazakhstan.

#### Corresponding author:

**Asamidanova Sofiko**, second-year doctoral student, NJSC "Medical University of Karaganda», surgeon, Kazakhstan.

**Address:** Kazakhstan, 100012 Karaganda, st. Gogol 40.

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

**Phone:** +7 747 970 97 99

Получена: 01 Ноября 2023 / Принята: 27 Января 2024 / Опубликована online: 28 Февраля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.022

УДК 615.065

## ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ

Гульнара Г. Бедельбаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4237-0478>

Венера С. Рахметова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>

Баян Б. Камалова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0008-6616-3917>

Елена Б. Ужегова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-2625-6154>

Базарбай Е. Ердаш<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-2762-270X>

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

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

### Резюме

**Актуальность.** Лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП) является потенциально серьезным клиническим состоянием, которое остается серьезной проблемой для пациентов, врачей и тех, кто участвует в разработке новых лекарственных препаратов. Ряд исследований показали, что заболеваемость ЛИПП варьирует от 1,4 до 19,1/100 000. В целом, женщины имеют в 1,5–1,7 раза больший риск развития побочных реакций на лекарства, а соотношение женщин и мужчин увеличивается после 49 лет, что свидетельствует о явной предрасположенности к ЛИПП после менопаузы. В этой связи актуальным на сегодняшний день является исследование причин развития ЛИПП в зависимости от половых различий пациентов.

**Цель:** обзор литературы, посвященный эпидемиологическим аспектам, патогенетическим механизмам формирования и аспектам повреждения печени при ЛИПП, в зависимости половой принадлежности пациентов.

**Стратегия поиска.** Поиск научных публикаций проводился в базах данных доказательной медицины (PubMed, Scopus, Cochrane Library, Medline), в электронных научных ресурсах (e-Library, CyberLeninka, медицинские сайты стран ближнего зарубежья), который позволил выявить около 135 литературных источников, 79 из них включены в данный обзор. Глубина поиска составила 30 лет (1992 – 2022гг.). Это связано с важностью основополагающих фундаментальных работ, раскрывающих базовые вопросы эпидемиологии, патогенеза и диагностических основ развития ЛИПП у представителей различных гендерных групп. Такого рода исследований с учетом гендерных аспектов не осуществлялись.

**Критерии включения:** результаты современных исследований, выполненных с учетом всех требований доказательной медицины; данные фундаментальных базовых исследований, проведенных на разнообразных группах; англо- и русскоязычные публикации.

**Критерии исключения:** «кейс-репорт»; источники ранее 1992 года, не соответствующие требованиям доказательной медицины; тезисы.

**Результаты:** Обзор источников показал, что понимание эпидемиологических и патогенетических механизмов развития ЛИПП может предупредить или отодвинуть во времени поражения печени и развитие связанных с ним осложнений, а также позволит проводить скрининг и выявлять группы риска для последующего персонализированного подхода к ведению данной группы.

**Выводы:** Эпидемиология ЛИПП в значительной степени недооценена, в то время как тяжесть и клиническое течение могут значительно варьироваться в разных исследованиях. Сообщается, что у женщин риск развития побочных реакций на лекарства в 1,5-1,7 раза выше. Различия в фармакокинетике, фармакодинамической экспрессии генов или активности метаболизирующих лекарства ферментов могут объяснять наблюдаемые различия между мужчинами и женщинами, и половые гормоны также могут играть определенную роль.

**Ключевые слова:** лекарственно-индуцированные поражения печени, мужчины, женщины, лекарственные препараты.

### Abstract

## DRUG-INDUCED LIVER INJURY AND GENDER DIFFERENCES

Gulnara G. Bedelbayeva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4237-0478>

Venera S. Rakhmetova<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>

Bayan B. Kamalova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0008-6616-3917>

Elena B. Uzhegova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-2625-6154>

Bazarbay E. Erdash<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-2762-270Kh>

<sup>1</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan,

<sup>2</sup> NJSC "Medical University of Astana", Astana, Republic of Kazakhstan.

**Relevance.** Drug-induced liver injury (DILI) is a potentially serious clinical condition that remains a major concern for patients, physicians, and those involved in the development of new drugs. A number of studies have shown that the incidence of DILI varies from 1.4 to 19.1/100,000. Overall, women have a 1.5-1.7 times greater risk of developing adverse drug reactions, and the ratio of women to men increases after 49 years, suggesting a clear predisposition to DILI after menopause. In this regard, the study of the causes of the development of DILI depending on the sex differences of patients is relevant today.

**Objective:** A literature review focusing on epidemiological aspects, pathogenetic mechanisms of formation, and aspects of liver injury in DILI, depending on the gender of the patients.

**Search strategy.** The search for scientific publications was carried out in the databases of evidence-based medicine (PubMed, Scopus, Cochrane Library, Medline), in electronic scientific resources (e-Library, CyberLeninka, medical sites of neighboring countries), which revealed about 135 literary sources, 79 of them are included in this review. The search depth was 30 years (1992 - 2022). This is due to the importance of foundational fundamental works that reveal the basic issues of epidemiology, pathogenesis and diagnostic foundations for the development of DILI in representatives of various gender groups. This kind of gender-sensitive research has not been done.

**Inclusion criteria:** the results of modern studies performed taking into account all the requirements of evidence-based medicine; data from basic fundamental studies conducted on various groups; English and Russian-language publications.

**Exclusion criteria:** "case report"; sources earlier than 1992 that do not meet the requirements of evidence-based medicine; theses.

**Results:** A review of sources has shown that understanding the epidemiological and pathogenetic mechanisms of the development of DILI can prevent or delay liver damage and the development of related complications, as well as allow screening and identification of risk groups for a subsequent personalized approach to the management of this group.

**Conclusions:** The epidemiology of DILI is largely underestimated, while severity and clinical course can vary significantly across studies. It is reported that women have a 1.5-1.7 times higher risk of developing adverse drug reactions. Differences in pharmacokinetics, pharmacodynamic gene expression, or activity of drug-metabolizing enzymes may explain the observed differences between men and women, and sex hormones may also play a role.

**Keywords:** drug-induced liver injury, men, women, drugs.

Түйіндеме

## БАУЫРДЫҢ ДӘРІЛІК-ИНДУКЦИЯЛАНҒАН ЗАҚЫМДАНУЫ ЖӘНЕ ГЕНДЕРЛІК АЙЫРМАШЫЛЫҚТАР

Гульнара Г. Бедельбаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4237-0478>

Венера С. Рахметова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>

Баян Б. Камалова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0008-6616-3917>

Елена Б. Ужегова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-2625-6154>

Базарбай Е. Ердаш<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-2762-270X>

<sup>1</sup>«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

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

**Өзектілігі.** Бауырдың дәрілік индукцияланған зақымдануы (БДИЗ) ықтимал ауыр клиникалық жағдай болып табылады, бұл пациенттер, дәрігерлер және жаңа препараттарды әзірлеуге қатысатындар үшін маңызды мәселе болып қала береді. Бірқатар зерттеулер БДИЗ ауруының 1,4-тен 19,1/100,000-ға дейін өзгертінін көрсетті. Жалпы алғанда, әйелдерде дәрі - дәрмектерге жағымсыз реакциялардың даму қаупі 1,5-1,7 есе жоғары, ал әйелдер мен ер адамдар арақатынасы 49 жастан кейін артады, бұл менопаузадан кейінгі БДИЗ-ға айқын бейімділікті көрсетеді. Осыған байланысты пациенттердің жыныстық айырмашылықтарына байланысты БДИЗ дамуының себептерін зерттеу бүгінгі күні өзекті болып табылады.

**Мақсаты:** пациенттердің жынысына байланысты эпидемиологиялық аспектілерді, патогенетикалық қалыптасу механизмдерін және БДИЗ бауырының зақымдану аспектілерін қарастыратын әдебиеттерге шолу.

**Іздеу стратегиясы.** Ғылыми жарияланымдарды іздеу дәлелді медицина дерекқорларында (PubMed, Scopus, Cochrane Library, Medline), электрондық ғылыми ресурстарда (e-Library, Cyberleninka, жақын шет елдердің медициналық сайттары) жүргізілді, бұл шамамен 135 әдеби дереккөзді анықтауға мүмкіндік берді, оның 79-ы осы шолуға енгізілген. Іздеу ұзақтығы 30 жылды құрады (1992 – 2022жж.). Бұл әртүрлі гендерлік топтардың өкілдерінде БДИЗ дамуының эпидемиологиясының, патогенезінің және диагностикалық негіздерінің негізгі мәселелерін ашатын іргелі жұмыстардың маңыздылығына байланысты. Гендерлік аспектілерді ескере отырып, мұндай зерттеулер жүргізілген жоқ.

**Қосу критерийлері:** дәлелді медицинаның барлық талаптарын ескере отырып орындалған заманауи зерттеулердің нәтижелері; әртүрлі топтарда жүргізілген іргелі базалық зерттеулердің деректері; ағылшын және орыс тілді басылымдар.

**Шеттеу алып тастау критерийлері:** "кейс-репортаж"; дәлелді медицинаның талаптарына сәйкес келмейтін 1992 жылдан бұрынғы дереккөздер; тезистер.

**Нәтижелер:** дереккөздерге шолу БДИЗ дамуының эпидемиологиялық және патогенетикалық механизмдерін түсіну бауырдың зақымдануының және онымен байланысты асқынулардың дамуының алдын алуға немесе кейінге қалдыруға болатынын және осы топты басқаруға кейіннен жекелендірілген тәсіл үшін скрининг жүргізуге және қауіп топтарын анықтауға мүмкіндік беретінін көрсетті.

**Қорытындылар:** БДИЗ эпидемиологиясы негізінен бағаланбайды, ал ауырлық пен клиникалық ағым әртүрлі зерттеулерде айтарлықтай өзгеруі мүмкін. Әйелдерде дәрі-дәрмектерге жағымсыз реакциялардың даму қаупі 1,5-1,7 есе жоғары. Фармакокинетикадағы, гендердің фармакодинамикалық экспрессиясындағы немесе дәрі-дәрмектерді метаболиздейтін ферменттердің белсенділігіндегі айырмашылықтар ерлер мен әйелдер арасындағы байқалған айырмашылықтарды түсіндіруі мүмкін, жыныстық гормондар да рөл атқаруы мүмкін.

**Түйінді сөздер:** Бауырдың дәрілік индукцияланған зақымдануы, ерлер, әйелдер, дәрі-дәрмектер.

#### **Библиографическая ссылка:**

Бедельбаева Г.Г., Рахметова В.С., Камалова Б.Б., Ужегова Е.Б., Ердаш Б.Е. Лекарственно-индуцированные поражения печени и гендерные различия // Наука и Здравоохранение. 2024. 1(Т.26). С. 179-190. doi 10.34689/SH.2024.26.1.022

Bedelbayeva G.G., Rakhmetova V.S., Kamalova B.B., Uzhegova E.B., Erdash B.E. Drug-induced liver injury and gender differences // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 179-190. doi 10.34689/SH.2024.26.1.022

Бедельбаева Г.Г., Рахметова В.С., Камалова Б.Б., Ужегова Е.Б., Ердаш Б.Е. Бауырдың дәрілік-индукцияланған зақымдануы және гендерлік айырмашылықтар // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. 1 (Т.26). Б. 179-190. doi 10.34689/SH.2024.26.1.022

#### **Введение**

Лекарственно-индуцированные поражения печени (ЛИПП) остаются серьезной проблемой для пациентов, врачей и тех, кто занимается разработкой новых лекарственных средств. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в отношении равенства исследований на людях, женщины, по-прежнему, подвергаются большему риску, чем мужчины, из-за небезопасных лекарств. Исторически сложилось так, что большое количество лекарств изъято с рынка [13]. Тем не менее, существует потребность в совершенствовании законодательства, поощряющее учет гендерных аспектов при разработке и анализе исследований в целях повышения безопасности как для мужчин, так и для женщин.

В международных отчетах указывается, что ЛИПП является серьезным заболеванием, которое потенциально может перейти в хроническую форму [3]. Данный обзор направлен на то, чтобы сосредоточиться на половых различиях в эпидемиологии, патогенезе, аспектах повреждения печени, включая канцерогенез, ЛИПП от обычных агентов.

**Цель:** обзор посвящен эпидемиологическим аспектам, патогенетическим механизмам формирования и аспектам повреждения печени при ЛИПП, в зависимости половой принадлежности пациентов.

**Стратегия поиска.** Поиск научных публикаций проводился в базах данных доказательной медицины (PubMed, Scopus, Cochrane Library, Medline), в электронных научных ресурсах (e-Library, CyberLeninka, медицинские сайты стран ближнего зарубежья), который позволил выявить около 135 литературных источников, 79 из них включены в данный обзор. Глубина поиска составила 30 лет (1992 – 2022гг.). Это связано с важностью основополагающих фундаментальных работ, раскрывающих базовые

вопросы эпидемиологии, патогенеза и диагностических основ развития ЛИПП у представителей различных гендерных групп. Такого рода исследований с учетом гендерных аспектов не осуществлялись.

**Критерии включения:** результаты современных исследований, выполненных с учетом всех требований доказательной медицины; данные фундаментальных базовых исследований, проведенных на разнообразных группах; англо- и русскоязычные публикации.

**Критерии исключения:** «кейс-репорт»; источники ранее 1992 года, не соответствующие требованиям доказательной медицины; тезисы.

#### **Эпидемиология у мужчин и женщин.**

Эпидемиология ЛИПП в значительной степени недооценена, и только несколько исследований имеют надлежащий методологический дизайн (таблица 1).

Первое ретроспективное популяционное исследование «случай-контроль» проведено с использованием базы данных общей практики Великобритании в качестве источника информации и включало в общей сложности 1 636 792 человека в возрасте 5-75 лет с января 1999 года по 31 декабря 1999 года. Общая заболеваемость 2,4 на 100 000 человек в год обнаружена с предполагаемым более высоким риском для женщин по макролидам и диклофенаку [1]. Опубликованы два популяционных проспективных исследования: первое из них проведено в период с ноября 1997 года по ноябрь 2000 года во Франции [62]. Общий годовой показатель заболеваемости составил  $13,9 \pm 2,4$  на 100 000 жителей. Стандартизированное соотношение заболеваемости женщины/мужчины составляло 0,86 до 49 лет и 2,62 после 49 лет, что свидетельствует о явной восприимчивости к ЛИПП после менопаузы. Эта зарегистрированная заболеваемость выше, в 16 раз больше, чем сообщалось Французскому агентству фармаконадзора.

Таблица 1.

**Исследования с надлежащим эпидемиологическим дизайном.**

(Table 1. Studies with appropriate epidemiological design).

Авторы	Страна	Период	Тип исследования	Заболеваемость /100,000
De Abajo, 2004 <sup>1</sup>	Великобритания	Январь-декабрь 1999 года	Ретроспективное	2,4
			Популяционное	
Sgrò, 2002 <sup>62</sup>	Франция	Ноябрь 1997 года – ноябрь 2000 года	Проспективное	13,9
			Популяционное	
Bjornsson, 2013 <sup>10</sup>	Исландия	2010-2011 годы	Проспективное	19,1
			Популяционное	
Waller, 2005 <sup>73</sup>	Великобритания	1996-2000 годы	Обсервационное	0,083% поступивших
De Valle, 2006 <sup>24</sup>	Швеция	1995-2005 годы	Обсервационное	2,3
Meier, 2005 <sup>50</sup>	Швейцария		База данных стационарных пациентов	1,4
Takikawa, 2009 <sup>66</sup>	Япония	1997-2006 годы	Ретроспективное	Недоступно
Devarbhavi, 2010 <sup>25</sup>	Индия	1997-2008 годы	Ретроспективное	Недоступно
Licata, 2017 <sup>46</sup>	Италия	2000-2016 годы	Проспективное	Недоступно
Vega, 2017 <sup>70</sup>	США	Январь-декабрь 2014 года	Проспективное	2,7
Shen, 2019 <sup>63</sup>	Китай	2012-2014 годы	Ретроспективное	23,8

Кроме того, частота смертельного ЛИПП составляла 0,8 на 100 000 жителей в год; 12% - были госпитализированы и 6% - умерли. Проспективное исследование из Исландии собрало данные от 96 пациентов с диагнозом ЛИПП с 2010 по 2011 год (54 женщины, средний возраст 55 лет) [10]. Общий годовой уровень заболеваемости составил 19,1 ((95% доверительный интервал (ДИ) 15,4-23,3) случаев на 100 000 жителей.

В исследовании, проведенном в больнице в Англии, анализировались госпитализации в течение 1996-2000 годов [73]: в общей сложности 44 411 госпитализаций (0,083%) закодированы как «вызванные лекарствами», а 168 958 (0,314%) - связаны с соответствующим внешним кодом причины. Это указывает на то, что данные сильно недооценивали бремя медикаментозных расстройств. Компьютеризированная база данных диагностики в амбулаторной гепатологической клинике Шведской университетской больницы в период с 1995 по 2005 год выявила 1164 случая ЛИПП [24]: средний возраст обратившихся составил 58 лет, из них 56% - женщины. Общая заболеваемость составила 2,3 случая на 100 000 жителей. В Швейцарии заболеваемость ЛИПП проверена в базе данных фармакоэпидемиологических стационарных пациентов в соответствии с критериями Совета международных научно-медицинских организаций (СМНМО) [50]. Когорта исследования состояла из 4,209 пациентов с риском развития ЛИПП. Заболеваемость ЛИПП составила 1,4 (95% ДИ 1,0-1,7). Доля женщин составляла 45% в распространенных случаях и 37% - при случайном выявлении.

Ретроспективный анализ 1676 случаев ЛИПП, рассмотренный Японским обществом гепатологов [66], выявил, что в общей сложности 57% случаев были женщинами, а средний возраст составлял 55 лет. Интересно, что женский пол распространен в группах субъектов, принимающих пищевые добавки (68%) и китайские травяные лекарства (73%). В

ретроспективном исследовании, проведенном в Индии в период с 1997 по 2008 год, зарегистрировано 313 случаев ЛИПП с более высокой распространенностью мужчин (66%), по сравнению с женщинами [25]. Следует отметить, что 58% случаев связаны с противотуберкулезными средствами. Проспективное итальянское исследование проанализировало когорту, последовательно собранную с января 2000 года по декабрь 2016 года, в третичном справочном центре [46]. Проспективный гастроэнтерологический надзор за подозрением на ЛИПП в Делавэре дал частоту 2,7 случая на 100 000 жителей в 2014 году [70]. В общенациональном ретроспективном исследовании заболеваемость ЛИПП в Китае, по оценкам, была выше, чем в западных странах (23,8 на 100 000 жителей) [63].

**Реестры ЛИПП.** С эпидемиологической точки зрения важная информация поступает из проспективных регистров ЛИПП в ранге испанского регистра ЛИПП [6], США [14] и латиноамериканского [7]. Испанский регистр сообщил о 461 случае ЛИПП в период с апреля 1994 года по август 2004 года [6]. Из 446 случаев идиосинкратической гепатотоксичности 51% были мужчинами (средний возраст составлял 53 года). Было аналогичное распределение по полу в зависимости от типа повреждения печени. Однако факторами, связанными с развитием молниеносной печеночной недостаточности, были женский пол (ОШ = 25; 95% ДИ 41-151,  $p < 0,0001$ ), гепатоцеллюлярное повреждение (ОШ = 7,9; 95% ДИ 1,6-37,  $p < 0,009$ ) и более высокое базовое значение билирубина в плазме (ОШ = 1,15; 95% ДИ 1,09-1,22,  $p < 0,0001$ ). По оценкам, ежегодная заболеваемость гепатотоксичностью с 1998 по 2003 год составляла  $34,2 \pm 10,7$  случая на 106 жителей в год.

**Гендерные различия в патогенезе ЛИПП.** Мужской или женский пол вызывает различия из-за генетических и гормональных воздействий; с другой стороны, гендерное поведение вызывает эпигенетические модификации, которые модулируют

экспрессию клинических проявлений. Существуют также общие факторы (такие как ранее существовавшие заболевания печени или лекарственные взаимодействия), которые могут быть общими как для женщин, так и для мужчин. Сообщается, что у женщин риск развития побочных реакций на лекарства в 1,5-1,7 раза выше, по сравнению с пациентами мужского пола [4].

Исключая поведенческие различия, основные факторы, определяющие этот повышенный риск у женщин, связаны с:

а) половыми различиями в фармакокинетике и фармакодинамике,

б) половые гормональные эффекты или взаимодействие с сигнальными молекулами, которые могут влиять на эффективность и безопасность лекарственного средства, и

в) различия в аномальном иммунном ответе после воздействия лекарственного средства [4].

Относительная разница в весе, которая существует между мужским и женским полом, приводит к большему объему распределения и более быстрому общему удалению большинства лекарств у мужчин, по сравнению с женщинами, что приводит к более высокой концентрации и воздействию лекарств у женщин [7]. Кроме того, разница в структуре тела, такая как распределение мышечной и жировой ткани (жир обычно выше у женщин), объем плазмы (ниже у женщин, но с большими вариациями из-за менструального цикла и беременности) и кровотоков главных органов (выше у женщин) может изменить биодоступность препарата у женщин и, следовательно, может привести к различной эффективности препарата или различному риску побочных эффектов [29, 61]. Эти различия в биодоступности между полами приводят как к фармакокинетическим, так и к фармакодинамическим различиям в активности метаболизма лекарств.

Половые различия в экспрессии генов или активности метаболизирующих лекарственных средства ферментов, включая цитохром P-450, сульфотрансферазу, глутатионтрансферазу и уридиндифосфат-глукуронозилтрансферазы и транспортеры, доказаны [54, 75, 35]. Мужчины имеют более высокие показатели глюкуронирования, в основном, через активность глюкуронозилтрансферазы, поэтому отмечается быстрый клиренс парацетамола, чем у женщин [19]. Имеются данные о том, что у женщин активность CYP1A2, CYP2E1 и глюкуронозилтрансферазы ниже; повышение активности CYP3A4, CYP2A6 и CYP2B6; и отсутствие различий в активности CYP2C9 и CYP2D6 [41, 34].

Некоторые половые различия в реакциях на лекарства непосредственно обусловлены половыми гормонами: могут непосредственно влиять на биодоступность лекарственных средств, принимаемых перорально, путем модуляции подвижности и желудочно-кишечного транзита (эстрогены, например, ингибируют опорожнение желудка) [16]. Кроме того, половые стероиды имеют значительную функцию в регуляции иммунной функции, объясняя половой диморфизм, наблюдаемый в иммунном ответе. Действительно, было продемонстрировано, что

женщины имеют более высокие уровни иммуноглобулинов, более высокие и длительные ответы антител, а также более высокую частоту аутоиммунных заболеваний [58].

**Классификация ЛИПП.** ЛИПП классически классифицированы как прямой дозозависимый, по сравнению с идиосинক্রазией, но косвенное влияние вред представлено как третий тип ЛИПП. Прямое повреждение печени вызвано лекарствами или веществами, внутренне токсичными для печени. Поскольку риск повреждения обычно связан с дозой и постоянно воспроизводим на животных моделях, можно констатировать, что повреждение печени предсказуемо [15]. Период задержки обычно измеряется в часах-днях. Типичным лекарственным средством, которое может индуцировать собственный ЛИПП, является ацетаминофен (парацетамол).

Большинство лекарств с гепатотоксическим потенциалом вызывают идиосинক্রазическое повреждение печени, которое является непредсказуемым (в отличие от прямого повреждения печени) и независимым непосредственно от дозы, встречается только у небольшой доли подвергшихся воздействию лиц (непредсказуемо) и проявляет переменную латентность от дней до недель и не воспроизводимо на животных моделях [33]. В прошлом идиосинক্রазическое повреждение печени классифицировалось как вызванное метаболической или иммунологической идиосинক্রазией, называемой неаллергической и аллергической токсичностью. Некоторые исследования показали, что митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, несбалансированная выработка и деградация желчных кислот, а также воспалительные реакции участвуют в возникновении и развитии ЛИПП [72]. Однако эти выводы не могут полностью прояснить механизм ЛИПП. В последние годы увеличились научные данные о причинно-следственной связи между гаплотипами HLA и риском развития ЛИПП, что подчеркивает критическую роль врожденной и адаптивной иммунной системы в патогенезе идиосинক্রазического ЛИПП [78].

Врожденная иммунная система является первой линией защиты хозяина, и ее активация происходит быстрее, чем адаптивная иммунная система. Клеточное изменение, вызванное метаболитами лекарств или лекарств, вызывало высвобождение молекулярных паттернов, ассоциированных с опасностью, активирующих врожденные иммунные клетки, которые секретируют родственные цитокины и хемокины, рекрутирующие большее количество нейтрофилов и моноцитов в поврежденные участки. Кроме того, в постановке ЛИПП участвуют другие иммунные клетки, такие как клетки Купфера, макрофаги, естественные клетки-киллеры, нейтрофилы. Эти клетки стимулируют воспалительный ответ путем продуцирования цитокинов, хемокинов и активных форм кислорода [47], которые, в свою очередь, рекрутируют дополнительные иммунные клетки и иницируют адаптивный иммунный ответ. У некоторых индивидумов с генетической предрасположенностью аддукты белков-метаболитов могут быть представлены в виде антигена и впоследствии иницировать иммунную реакцию путем

активации CD4 + Т-хелперов или цитотоксических CD8 + Т-клеток [11]. Цитокины, высвобождаемые из гепатоцитов вследствие стрессовой реакции от воздействия лекарственного средства или производного лекарственного аддукта, могут выступать в качестве костимулятора для активации CD4 + и CD8 + Т-лимфоцитов и часто называются «сигналами опасности» [38]. Эти факторы, присоединяясь, вызывают каскад, который вызывает идиосинкразическое ЛИПП, который может развиваться даже после прекращения приема препарата [35]. Однако из-за отсутствия действительных моделей на животных углубленные исследования иммунных механизмов при идиосинкразическом ЛИПП все еще очень трудно интерпретировать.

Непрямое ЛИПП является новой и не полностью принятой категорией гепатотоксичности. В этом случае повреждение печени является следствием действия лекарственного средства, а не внутренней гепатотоксичности или идиосинкразической реакции на лекарственное средство. Типичным примером являются ингибиторы контрольных точек, действие которых индуцирует активацию Т-клеток против опухолевых клеток, может вызвать иммунно-опосредованное повреждение гепатоцитов [51]. Аналогично, моноклональные антитела к аутоиммунным заболеваниям могут вызывать измененный баланс про- и противовоспалительных сигналов, индуцирующих иммуноопосредованный гепатит.

**Паттерны поражения печени.** Острое повреждение печени из-за ЛИПП можно выделить по трем основным закономерностям [2]:

- **Гепатоцеллюлярный:** характеризуется повреждением гепатоцитов с различной степенью некроза и апоптоза и последующими симптомами гепатита и биохимическими изменениями, такими как умеренное или значительное увеличение аспаратаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ), с желтухой или без нее, также может присутствовать умеренное увеличение щелочной фосфатазы (ЩФ).

- **Холестатический:** характеризуется повреждением клеток желчных протоков и компонентов, что приводит к желтухе и зуду. Наблюдалось увеличение ЩФ более, чем в 2 раза, по сравнению с верхним пределом нормального значения, при отсутствии или умеренном увеличении АСТ и/или АЛТ, также может присутствовать увеличение значений гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и билирубина.

- **Смешанное:** связанное увеличение трансаминаз АСТ и/или АЛТ и ЩФ (отношение сывороточной активности АЛТ к ЩФ между 2 и 5) с желтухой или без нее.

Другие возможные типы ЛИПП включают гранулематозный, стеатогепатит, аутоиммунную реакцию, реакцию фиброза и онкогенную активацию.

В целом, гепатоцеллюлярный паттерн скорее связан с плохими исходами и с более высокой смертностью, ассоциированной с печенью, тогда как смешанное повреждение печени, по-видимому, имеет самый низкий уровень смертности [14]. В предполагаемой итальянской когорте из 185 субъектов с ЛИПП 56% составляли женщины и 44% мужчины [46]. При

клинической картине 57,8% показали гепатоцеллюлярный паттерн, тогда как 18,3% - холестатический и 23,2% - смешанный.

Клиническая картина гепатотоксичности может варьироваться в зависимости от взаимодействия между факторами лекарственного средства (включая дозировку, кинетику средства, биодоступность, продолжительность терапии) и факторами хозяина (включая возраст, пол и абсорбцию лекарственного средства) [44]. Интересно, что в регистре ЛИПП США 117 (11%) всех случаев представлены токсичностью амоксициллин/клавуланата [43]. Повреждение печени характеризовалось умеренно тяжелым смешанным гепатоцеллюлярно-холестатическим повреждением, чаще у пожилых мужчин (старше 60 лет). Три пациентки нуждались в трансплантации печени. Действительно, в случае генетической восприимчивости к токсичности амоксициллин/клавуланата, особенно сильной связи между ЛИПП и аллелем HLA-DRB1 \* 159-DQB1 \* 0602 класса II, недостаточно для прогнозирования риска развития серьезного повреждения печени. Нимесулид (нестероидный противовоспалительный препарат) может вызвать гепатоцеллюлярное повреждение у молодых женщин, иногда приводящее к острой печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени; у мужчин чаще наблюдаются холестатические повреждения [69, 45].

**Поэтапный подход к диагностике ЛИПП.** Диагностика ЛИПП включает поэтапный подход, основанный на подозрении, точном фармакологическом анамнезе и исключении других причин повреждения печени [27]. Сывороточные маркеры, обычно используемые при верификации ЛИПП, включают АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ и общий билирубин. Тем не менее, их ценность в диагностике и прогнозировании ЛИПП ограничена тем фактом, что они не полностью специфичны для повреждения печени. Биопсия печени играет ограниченную роль в диагностике ЛИПП, когда состояние представляет клинические проявления и биохимические тесты, которые считаются диагностическими. Время между воздействием лекарств и началом клинической картины должно быть тщательно проанализировано. Для реакций гиперчувствительности повреждение печени может происходить после короткого инкубационного периода (24-72 часов), особенно в случае рецидива. Латентный период может длиться от 2 до 8 недель при сульфамидном повреждении, антибиотиках, противосудорожных препаратах, китайских травах, дантролене (миорелаксант) и троглитазоне. Генотипирование HLA может быть полезно для поддержки диагностики ЛИПП из-за специфических лекарств или для отличия ЛИПП от аутоиммунного гепатита (АИГ) [27]. Рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени, однако, рекомендуют дальнейшую валидацию генетического тестирования до внедрения их использования в медицинской практике [27].

Innovative Medicines Initiative (IMI) Safer and Faster Evidence-based Translation (SAFE-T) совместно с Critical Path Institute's Predictive Safety Testing Consortium (C-Path PSTC) и американской группой регистра ЛИПП



недавно представили новые маркеры (биомаркеры) для диагностики ЛИПП.

Цитокератин-18 является белком цитоскелета, в избытке присутствующим в печени, но не специфичным для печени. В случае некроза гепатоцитов или апоптоза высвобождается в полноразмерных или каспазных расщепленных формах, указывая соответственно степень клеточного некроза и апоптоза, которые возникают у пациента. Цитокератин-18 также может быть прогностическим маркером повреждения печени более чувствительным, чем АЛТ. Действительно, его увеличение происходит раньше, по сравнению с АЛТ, и связано с худшим прогнозом (смерть или трансплантация печени) [67, 17].

Глутаматдегидрогеназа - митохондриальный фермент, который встречается преимущественно в печени. Его количество в скелетных мышцах невелико, поэтому этот биомаркер имеет преимущество перед АЛТ с точки зрения специфичности печени. Повышение его циркулирующего уровня указывает на митохондриальную дисфункцию, которая обычно возникает во время гепатоцеллюлярного некроза. Уровни глутаматдегидрогеназы коррелируют с увеличением АЛТ у пациентов с различными видами повреждения печени, хотя позднее его увеличение сравнивается с АЛТ [17]. В когорте здорового населения Мичиганского университета не отмечалось различий в уровнях глутаматдегидрогеназы в зависимости от возраста или пола [60].

МикроРНК представляют собой небольшие некодирующие РНК, главным образом участвующие в посттранскрипционной регуляции генов. Изменения в экспрессии микроРНК вовлечены в многочисленные патофизиологические события, включая повреждение печени [36]. Основной микроРНК печени является miR-122, которые составляют приблизительно 72% от общей микроРНК печени [67]. На его увеличение не влияют физические упражнения, поэтому он более чувствителен, по сравнению с АЛТ/АСТ [67]. Кроме того, повышенная регуляция уровней miR-122 и miR-192 происходит раньше, чем увеличение АЛТ на животной модели ацетаминофен-индуцированного ЛИПП, и их циркулирующие уровни коррелируют с тяжестью гистопатологического повреждения печени [74].

МикроРНК могут также иметь прогностическое значение при ЛИПП: снижение уровня циркулирующего miR-122, miR-4270 и miR-4463 коррелирует с плохим прогнозом, в то время как сочетание снижения уровня miR-122 и сывороточного альбумина является прогностическим для 6-месячной выживаемости [48]. Эти доказательства ясно продемонстрировали полезность микроРНК в качестве диагностического и прогностического маркера ЛИПП, но необходимы дальнейшие исследования и анализ, прежде чем сможем использовать эти новые биомаркеры в клинической практике.

В целом, существует необходимость в дополнительных клинических исследованиях для разработки новых биомаркеров ЛИПП. Хотя в центре внимания вышеупомянутых биомаркеров находится единый аналитический анализ, наиболее эффективный тест может быть использован в комбинации или в

качестве панели, где каждый биомаркер затрагивает конкретные механизмы и/или место повреждения [56].

**Лекарственно-индуцированное аутоиммунное повреждение.** Лекарственное средство может вызвать классический АИГ или может вызвать вызванное лекарственным средством повреждение печени, которое имитирует АИГ. Множественные агенты вовлечены в повреждение печени, напоминающее АИГ, включая миноциклин, нитрофурантоин, альфа-метилдопа, галотан, диклофенак и многие другие [9]. При поиске, проведенном в клинике Мейо в период с 1997 по 2007 год, выявлен 261 случай заболевания АИГ, вызванного наркотиками [9]. Среди них 204 (78%) были женщинами со средним возрастом 53 года. Основными характеристиками ЛИПП с «аутоиммунными» признаками являются:

- а) начало в течение 3 месяцев с момента принятия препарата;
- б) желтуха редко присутствует в начале;
- в) улучшение при приеме стероидных гормонов, которые могут быть прекращены без рецидива;
- г) гистология печени неотличима от классической АИГ.

Диагноз подтверждается острым началом, симптомами гиперчувствительности и отсутствием цирроза при проявлении. В то время как генетическая восприимчивость к АИГ повышается аллелями BRB1 \* 03:01 или DRB1 \* 04:01, варианты HLA для ЛИПП аутоиммунного типа различны. Например, HLA-B \* 57:01 сильно ассоциирован с флуоксациллин-ассоциированным ЛИПП [20]. При амоксициллине/клавуланат-индуцированном ЛИПП идентифицированы различные ассоциации HLA, такие как DRB1 \* 15:01, DQB1 \* 06:02 и HLA-A \* 02:01 [48].

Выявлены два основных патогенных фактора для лекарственно-индуцированного аутоиммунного повреждения: а) метаболический путь; б) иммунологический путь [31]. Согласно метаболическому пути, метаболизируется токсический агент, что приводит к образованию неоантигена, который, в свою очередь, будет представлен Т-клеткам; при повторном воздействии препарата происходит цитотоксическое повреждение. Согласно иммунологическому пути, лекарственное средство может обойти образование метаболита и может связывать рецепторы Т-клеток и/или молекулы главного комплекса гистосовместимости. Молекулы главного комплекса гистосовместимости опосредовали презентацию антигена Т-клеткам (иммуногенный гаптен). Комплексные пептиды молекул главного комплекса гистосовместимости присутствуют на поверхности клеток Купфера; активация Т-хелпера и активация цитотоксических Т-лимфоцитов происходят после этого. В нескольких случаях синтезируются различные провоспалительные цитокины, включая TNF $\alpha$ , FasL, IFN $\gamma$ , которые способствуют развитию «аллергических» симптомов, таких как сыпь, лихорадка, зуд, увеличение периферических эозинофилов и эозинофильный инфильтрат в печени.

Недавно описан новый фенотип аутоиммунно-опосредованного ЛИПП после использования ингибиторов контрольных точек в онкологии и гематологии: включают ингибиторы CTLA-4 (например,

ипилимуаб) и ингибиторы PD-1 и PDL1 (например, ниволумаб и пембролизумаб) [68]. Гепатотоксичность возникает через 6-12 недель после начала лечения, обычно протекает бессимптомно, но может проявляться лихорадкой, недомоганием и даже летальным исходом в редких случаях. Ингибиторы контрольных точек не нацелены на опухолевые клетки, но усиливают активацию иммунных клеток, в частности Т-клеток [42]. Недавно рассмотрены механизмы действий, лежащие в основе токсичности ингибиторов контрольных точек [23]. Первый механизм - прямая иммунотоксичность через активацию комплемента. Во-вторых, иммунотерапия может вызвать рост аутореактивных В-клеток, и это относится к пациентам, которые испытали тяжелые побочные эффекты, связанные с иммунитетом. В-третьих, выдвинута гипотеза о том, что роль кишечной микробиоты влияет на возникновение побочных эффектов, связанные с иммунитетом, и особенно колита. В-четвертых, перекрестная реактивность между антигенами опухолевых клеток и нормальной тканью может вызывать паранеопластический синдром, который, в свою очередь, может усугубляться anti-PD1 или anti-PD-L1 агентами. Наконец, предполагается, что пониженная функция регуляторных Т-клеток играет роль в нарушении толерантности. Путем сравнения характеристик между токсичностью печени, вызванной ингибиторами контрольных точек, и АИГ, отсутствует распространенность пола в токсичности, вызванной ингибиторами контрольных точек, в то время как женский пол преобладает при АИГ. В целом, гепатотоксичность встречается у 16% пролеченных пациентов, и Национальный институт рака оценивает тяжесть гепатотоксичности в соответствии с общими терминологическими критериями для нежелательных явлений [55]. Во французском исследовании токсичность ингибиторов контрольных точек для печени установлена у 13 пациентов из 536 субъектов, получавших моноклональные антитела, действующие против PD1/PD-L1 или CTLA-4, без каких-либо половых различий [22]. Другим интересным открытием была гистологическая картина гепатита. Гранулематозный гепатит, включающий фибриновые кольцевые гранулемы и эндотелит центральной вены, был преимущественно выявлен у пациентов, получающих терапию CTLA-4, по сравнению с лобулярным гепатитом, который чаще ассоциировался с терапией моноклоналными антителами, действующими против anti-PD-1/PD-L1 [37]. В тяжелых случаях требуются кортикостероиды с начальной дозой 0,5-1 мг/кг/сут. Однако, согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени по ведению ЛИПП, решения относительно лечения кортикостероидами должны приниматься многопрофильной командой с участием гепатологов [27].

**Лекарственный канцерогенез.** Рак печени представляет собой серьезное неблагоприятное явление, которое было связано с ЛИПП [12]. Тем не менее, сообщенные случаи ограничены, чтобы сделать окончательные выводы, и патогенетические механизмы до сих пор неизвестны. Кроме того, поскольку это вероятный многофакторный и многоступенчатый процесс, прямая причинно-следственная связь вряд ли

идентифицируется. Двумя основными классами лекарств, для которых литература более последовательна, являются противовирусные препараты прямого действия (ПППД), применяемые для лечения вирусного гепатита С (ВГС), и стероиды.

ПППД подозревали в развитии рака печени, поскольку некоторые исследователи сообщили о неожиданно высоком рецидиве *de novo* гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) после лечебной операции [18, 39]. Механизмы, лежащие в основе индукции канцерогенеза после лечения ПППД, до конца не изучены. Одна из выдвинутых гипотез заключается в том, что в отсутствие ВГС цирротическая микросреда способствует ГЦК через несколько механизмов; в частности, метаболиты, полученные из кишечной микробиоты, действуют как бактериальная транслокация с последующей индукцией повреждения ДНК, хромосомной нестабильности и измененной экспрессии белков щелевого соединения гепатоцитов [21]. *Villani et al.* [71] показали, что во время терапии ПППД циркулирующие уровни фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) значительно увеличиваются, оставаясь высокими до конца лечения. Действительно, было продемонстрировано, что экспрессия ФРЭС у пациентов с циррозом, получавших ПППД, была в значительной степени связана с уровнями ангиопоэтина-2 в сыворотке, что свидетельствует о риске рецидива и возникновения ГЦК [28]. Интересно, что клинические особенности пациентов, у которых развился ГЦК после лечения ПППД, были проанализированы у 60 субъектов из начальной группы 1994 пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа [49]. Через четыре года совокупный уровень канцерогенеза составил 4,7%. Анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что возраст  $\geq 73$  лет, мужской пол, гиалуриновая кислота  $\geq 75$  нг/мл, альфа-фетопротеин  $\geq 5.3$  нг/дл в конце лечения и альбумин  $< 3,9$  г/дл были связаны с риском развития ГЦК. Однако, как показал недавний метанализ, объединяющий результаты 21 исследования, влияние воздействия ПППД на риск рецидива ГЦК остается неубедительным, и при многомерном анализе пол не был прогностическим фактором рецидива ГЦК [59].

Что касается гормональной терапии, длительное использование анаболических стероидов может вызвать небольшое увеличение риска ГЦК. Спорадические случаи ГЦК, связанные с применением анаболично-андрогенных стероидов и оральных контрацептивов, можно найти в литературе [59, 32, 64, 76, 77], в то время как кортизонподобные стероиды (гидрокортизон, преднизон и дексаметазон) не несут такого же риска. Анаболично-андрогенные стероиды и эстрогены являются типичным классом потенциальных химических веществ, разрушающих эндокринную систему, которые привлекли внимание благодаря своим способностям ингибировать функцию печени и потенциалу накопления липидов [30, 40]. Кроме того, несколько групп пациентов, использующих эти стероиды, были идентифицированы как имеющие повышенный риск злокачественной эволюции доброкачественных опухолей печени, и мужской пол был определен как фактор высокого риска [79, 26].

Помимо этих групп лекарств, текущее понимание классов риска индукции рака печени, специфических молекулярных иницирующих событий и половых различий ограничено. Интересно, что химические канцерогены, такие как N', N'-диэтил-нитрозамин (ДЭН) и тетрахлорметан, как было показано, вызывают больше апоптоза и некроза печеночных клеток у самцов мышей, чем у самок [52, 8, 53]. Эти различия, наблюдаемые у животных, обнаруживают различную реакцию и компенсаторную пролиферацию гепатоцитов на токсическое повреждение в зависимости от пола. Тем не менее, необходимы дополнительные исследования, чтобы позволить лучше определить половые различия в этом контексте.

**Выводы:** некоторые лекарственные препараты потенциально связаны с ЛИПП. Эпидемиология ЛИПП в значительной степени недооценена, в то время как тяжесть и клиническое течение могут значительно варьироваться в разных исследованиях. У женщин риск развития побочных реакций на лекарства в 1,5-1,7 раза выше. Различия в фармакокинетике, фармакодинамической экспрессии генов или активности метаболизирующих лекарства ферментов могут объяснять наблюдаемые различия между мужчинами и женщинами, и половые гормоны также могут играть определенную роль.

**Вклад авторов:** Все авторы в равной мере принимали участие в поиске, проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Финансирование: Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

**Сведения о публикации:** Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

#### Литература:

1. Abajo F.J., Montero D., Madurga M., García Rodríguez L.A. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population-based case-control study // *Br J Clin Pharmacol*. 2004, Jul. 58(1):71-80.
2. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J., Larrey D., Molokhia M., Takikawa H., Hunt C.M., Wilke R.A., Avigan M., Kaplowitz N., Björnsson E., Daly A.K. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury // *Clin Pharmacol Ther*. 2011. Jun. 89(6):806-15.
3. Aithal P.G., Day C.P. The natural history of histologically proved drug induced liver disease // *Gut*. 1999 May. 44(5):731-5.
4. Amacher D.E. Female gender as a susceptibility factor for drug-induced liver injury // *Hum Exp Toxicol*. 2014 Sep. 33(9):928-39.
5. Anderson G.D. Gender differences in pharmacological response // *Int Rev Neurobiol*. 2008. 83:1-10.
6. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernández M.C., Pelaez G., Pachkoria K., García-Ruiz E. et al. Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period // *Gastroenterology*. 2005 Aug. 129(2):512-21.
7. Bessone F., Hernandez N., Mendizabal M., Sanchez A., Paraná R., Arrese M. et al. When the Creation of a Consortium Provides Useful Answers: Experience of The Latin American Dili Network (Latindilin) // *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019. Mar 4. 13(2):51-57.
8. Bizzaro D., Crescenzi M., Di Liddo R., Arcidiacono D., Cappon A., Bertalot T. et al. Sex-dependent differences in inflammatory responses during liver regeneration in a murine model of acute liver injury // *Clin Sci (Lond)*. 2018 Jan 25. 132(2):255-272.
9. Björnsson E., Talwalkar J., Treeprasertsuk S., Kamath P.S., Takahashi N., Sanderson S., Neuhauser M., Lindor K. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis // *Hepatology*. 2010 Jun. 51(6):2040-8.
10. Björnsson E.S., Bergmann O.M., Björnsson H.K., Kvaran R.B., Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland // *Gastroenterology*. 2013 Jun. 144(7):1419-25.
11. Björnsson H.K., Björnsson E.S. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management // *Eur J Intern Med*. 2022. Mar. 97:26-31.
12. Cardoso H., Vale A.M., Rodrigues S., Gonçalves R., Albuquerque A. et al. High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis // *J Hepatol*. 2016 Nov. 65(5):1070-1071.
13. Carey J.L., Nader N., Chai P.R., Carreiro S. et al. Drugs and medical devices: adverse events and the impact of women's health // *Clin Ther*. 2017. 39. pp.10-22.
14. Chalasani N., Bonkovsky H.L., Fontana R., Lee W., Stolz A., Talwalkar J., Reddy K.R., et al. United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and Outcomes of 899 Patients with Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study // *Gastroenterology*. 2015 Jun. 148(7):1340-52.e7.
15. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L., Navarro V.J., Lee W.M., Fontana R.J. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury // *Am J Gastroenterol*. 2014. Jul. 109(7):950-66.
16. Chen T.S., Doong M.L., Chang F.Y., Lee S.D., Wang P.S. Effects of sex steroid hormones on gastric emptying and gastrointestinal transit in rats // *Am J Physiol*. 1995. Jan, 268(1 Pt 1):G171-6.
17. Church R.J., Kullak-Ublick G.A., Aubrecht J., Bonkovsky H.L., Chalasani N. et al. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: An international collaborative effort // *Hepatology*. 2019. Feb. 69(2):760-773.
18. Conti F., Buonfiglioli F., Scuteri A., Crespi C., Bolondi L. et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals // *J Hepatol*. 2016 Oct. 65(4):727-733.
19. Court M.H. Interindividual variability in hepatic drug glucuronidation: studies into the role of age, sex, enzyme

inducers, and genetic polymorphism using the human liver bank as a model system // *Drug Metab Rev.* 2010 Feb. 42(1):209-24.

20. *Daly A.K., Donaldson P.T., Bhatnagar P., Shen Y., Pe'er I., Pirmohamed M., Aithal G.P., Day C.P. et al.* DILIGEN Study; International SAE Consortium. HLA-B\*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin // *Nat Genet.* 2009 Jul. 41(7):816-9.

21. *Dash S., Aydin Y., Widmer K.E., Nayak L.* Hepatocellular Carcinoma Mechanisms Associated with Chronic HCV Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Treatment // *J Hepatocell Carcinoma.* 2020 Apr 15. 7:45-76.

22. *De Martin E., Michot J.M., Papouin B., Champiat S., Mateus C., Lambotte O. et al.* Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors // *J Hepatol.* 2018 Jun. 68(6):1181-1190.

23. *De Martin E., Michot J.M., Rosmorduc O., Guettier C., Samuel D.* Liver toxicity as a limiting factor to the increasing use of immune checkpoint inhibitors // *JHEP Rep.* 2020 Aug 11. 2(6):100170.

24. *De Valle M.B., Av Klinteberg V., Alem N., Olsson R., Björnsson E.* Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic // *Aliment Pharmacol Ther.* 2006. Oct 15, 24(8):1187-95.

25. *Devarbhavi H., Dierkhising R., Kremers W.K., Sandeep M.S., Karanth D., Adarsh C.K.* Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality // *Am J Gastroenterol.* 2010. Nov. 105(11):2396-404.

26. *Dokmak S., Paradis V., Vilgrain V., Sauvanet A., Farges O., Valla D., Bedossa P., Belghiti J.* A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas // *Gastroenterology.* 2009 Nov. 137(5):1698-705.

27. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury // *J Hepatol.* 2019 Jun. 70(6):1222-1261.

28. *Faillaci F., Marzi L., Critelli R., Milosa F., Schepis F., Turola E. et al.* Liver Angiopoietin-2 Is a Key Predictor of De Novo or Recurrent Hepatocellular Cancer After Hepatitis C Virus Direct-Acting Antivirals // *Hepatology.* 2018 Sep. 68(3):1010-1024.

29. *Fletcher C.V., Acosta E.P., Strykowski J.M.* Gender differences in human pharmacokinetics and pharmacodynamics // *J Adolesc Health.* 1994 Dec. 15(8):619-29.

30. *Foulds C.E., Treviño L.S., York B., Walker C.L.* Endocrine-disrupting chemicals and fatty liver disease // *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Aug. 13(8):445-457.

31. *Gerussi A., Natalini A., Antonangeli F., Mancuso C., Agostinetto E., Barisani D., Di Rosa F., Andrade R., Invernizzi P.* Immune-Mediated Drug-Induced Liver Injury: Immunogenetics and Experimental Models // *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 27. 22(9):4557.

32. *Hardt A., Stippel D., Odenthal M., Hölscher A.H., Dienes H.P., Drebbler U.* Development of hepatocellular carcinoma associated with anabolic androgenic steroid abuse in a young bodybuilder: a case report // *Case Rep Pathol.* 2012. 2012:195607.

33. *Hoofnagle J.H., Björnsson E.S.* Drug-Induced Liver Injury - Types and Phenotypes // *N Engl J Med.* 2019. Jul 18. 381(3):264-273.

34. *Hunt C.M., Westerkam W.R., Stave G.M.* Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A // *Biochem Pharmacol.* 1992. Jul 22. 44(2):275-83.

35. *Idda M.L., Campesi I., Fiorito G., Vecchiotti A., Urru S.A.M., Solinas M.G., Franconi F., Floris M.* Sex-Biased Expression of Pharmacogenes across Human Tissues // *Biomolecules.* 2021 Aug 13. 11(8):1206.

36. *Kagawa T., Shirai Y., Oda S., Yokoi T.* Identification of Specific MicroRNA Biomarkers in Early Stages of Hepatocellular Injury, Cholestasis, and Steatosis in Rats // *Toxicol Sci.* 2018 Nov 1;166(1):228-239.

37. *Katarey D., Verma S.* Drug-induced liver injury // *Clin Med (Lond).* 2016 Dec. 16(Suppl 6): s104-s109.

38. *Kim S.H., Saide K., Farrell J., Faulkner L., Taylor A., Pirmohamed M., Park B.K., Naisbitt D.J. et al.* Characterization of amoxicillin- and clavulanic acid-specific T cells in patients with amoxicillin-clavulanate-induced liver injury // *Hepatology.* 2015. Sep. 62(3):887-99.

39. *Kozbial K., Moser S., Schwarzer R., Laferl H. et al.* Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following interferon-free direct-acting antiviral treatment // *J Hepatol.* 2016 Oct. 65(4):856-858.

40. *Kurosaki K., Uesawa Y.* Molecular Initiating Events Associated with Drug-Induced Liver Malignant Tumors: An Integrated Study of the FDA Adverse Event Reporting System and Toxicity Predictions // *Biomolecules.* 2021 Jun 25. 11(7):944.

41. *Lamba V., Lamba J., Yasuda K., Strom S., Davila J., Hancock M.L., Fackenthal J.D., Rogan P.K., Ring B., Wrighton S.A., Schuetz E.G.* Hepatic CYP2B6 expression: gender and ethnic differences and relationship to CYP2B6 genotype and CAR (constitutive androstane receptor) expression // *J Pharmacol Exp Ther.* 2003. Dec 15. 307(3):906-22.

42. *Lemiale V., Meert A.P., Vincent F., Darmon M., Bauer P.R. et al.* Groupe de Recherche en Reanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (Grrr-OH). Severe toxicity from checkpoint protein inhibitors: What intensive care physicians need to know? // *Ann Intensive Care.* 2019 Feb 1. 9(1):25.

43. *Lemos A.S., Ghabril M., Rockey D.C., Gu J., Barnhart H.X., Fontana R.J., Kleiner D.E., Bonkovsky H.L.* Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury // *Dig Dis Sci.* 2016 Aug. 61(8):2406-2416.

44. *Licata A.* Adverse drug reactions and organ damage: The liver // *Eur J Intern Med.* 2016 Mar. 28:9-16.

45. *Licata A., Calvaruso V., Cappello M., Craxi A., Almasio P.L.* Clinical course and outcomes of drug-induced liver injury: nimesulide as the first implicated medication // *Dig Liver Dis.* 2010 Feb. 42(2):143-8.

46. *Licata A., Minissale M.G., Calvaruso V., Craxi A.* A focus on epidemiology of drug-induced liver injury: analysis of a prospective cohort // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017 Mar. 21(1 Suppl):112-121.

47. *Liu W., Zeng X., Liu Y., Liu J., Li C., Chen L., Chen H., Ouyang D.* The Immunological Mechanisms and

Immune-Based Biomarkers of Drug-Induced Liver Injury // *Front Pharmacol*. 2021. Oct 15. 12:723940.

48. Lucena M.I., Molokhia M., Shen Y., Urban T.J., Aithal G.P. et al. Spanish DILI Registry; EUDRAGENE; DILIN; DILIGEN; International SAEC. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles // *Gastroenterology*. 2011 Jul. 141(1):338-47.

49. Mawatari S., Kumagai K., Oda K., Tabu K., Ijuin S., Fujisaki K. et al. Features of patients who developed hepatocellular carcinoma after direct-acting antiviral treatment for hepatitis C Virus // *PLoS One*. 2022 Jan 12. 17(1):e0262267.

50. Meier Y., Cavallaro M., Roos M., Pauli-Magnus C., Folkers G. et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients // *Eur J Clin Pharmacol*. 2005. Apr. 61(2):135-43.

51. Miller E.D., Abu-Sbeih H., Styskel B., Noguera Gonzalez G.M., Blechacz B., Naing A., Chalasani N. Clinical Characteristics and Adverse Impact of Hepatotoxicity due to Immune Checkpoint Inhibitors // *Am J Gastroenterol*. 2020. Feb, 115(2):251-261.

52. Nakatani T., Roy G., Fujimoto N., Asahara T., Ito A. Sex hormone dependency of diethylnitrosamine-induced liver tumors in mice and chemoprevention by leuprorelin // *Jpn J Cancer Res*. 2001 Mar. 92(3):249-56.

53. Naugler W.E., Sakurai T., Kim S., Maeda S., Kim K., Elsharkawy A.M., Karin M. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production // *Science*. 2007 Jul 6. 317(5834):121-4.

54. Nicolson T.J., Mellor H.R., Roberts R.R. Gender differences in drug toxicity // *Trends Pharmacol Sci*. 2010 Mar. 31(3):108-14.

55. Peeraphatdit T.B., Wang J., Odenwald M.A., Hu S., Hart J., Charlton M.R. Hepatotoxicity From Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Management Recommendation // *Hepatology*. 2020 Jul. 72(1):315-329.

56. Roth S.E., Avigan M.I., Bourdet D., Brott D., Church R., Dash A., Keller D., Sherratt P., Watkins P.B., Westcott-Baker L., Lentini S. et al. Next-Generation DILI Biomarkers: Prioritization of Biomarkers for Qualification and Best Practices for Biospecimen Collection in Drug Development. // *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Feb. 107(2):333-346.

57. Russo M.W., Steuerwald N., Norton H.J., Anderson W.E., Foureau D., Chalasani N. et al. Profiles of miRNAs in serum in severe acute drug induced liver injury and their prognostic significance // *Liver Int*. 2017 May. 37(5):757-764.

58. Sakiani S., Olsen N.J., Kovacs W.J. Gonadal steroids and humoral immunity // *Nat Rev Endocrinol*. 2013. Jan, 9(1):56-62.

59. Sapena V., Enea M., Torres F., Celsa C., Rios J., Rizzo G.E.M. et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after direct-acting antiviral therapy: an individual patient data meta-analysis // *Gut*. 2022 Mar. 71(3):593-604.

60. Schomaker S., Warner R., Bock J., Johnson K., Potter D., Van Winkle J., Aubrecht J. Assessment of emerging biomarkers of liver injury in human subjects // *Toxicol Sci*. 2013 Apr. 132(2):276-83.

61. Schwartz J.B. The influence of sex on pharmacokinetics // *Clin Pharmacokinet*. 2003. 42(2):107-21.

62. Sgro C., Clinard F., Ouazir K., Chanay H., Allard C., Guilleminet C., Lenoir C., Lemoine A., Hillon P. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study // *Hepatology*. 2002 Aug. 36(2):451-5.

63. Shen T., Liu Y., Shang J., Xie Q., Li J., Yan M. et al. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China // *Gastroenterology*. 2019 Jun. 156(8):2230-2241.e11.

64. Solbach P., Potthoff A., Raatschen H.J., Soudah B., Lehmann U. et al. Testosterone-receptor positive hepatocellular carcinoma in a 29-year-old bodybuilder with a history of anabolic androgenic steroid abuse: a case report // *BMC Gastroenterol*. 2015 May 20. 15:60.

65. Stoot J.H., Coelen R.J., De Jong M.C., Dejong C.H. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases // *HPB (Oxford)*. 2010 Oct. 12(8):509-22.

66. Takikawa H., Murata Y., Horiike N., Fukui H., Onji M. Drug-induced liver injury in Japan: An analysis of 1676 cases between 1997 and 2006 // *Hepatol Res*. 2009 May. 39(5):427-31.

67. Thulin P., Nordahl G., Gry M., Yimer G., Aklillu E., Makonnen E. et al. Keratin-18 and microRNA-122 complement alanine aminotransferase as novel safety biomarkers for drug-induced liver injury in two human cohorts // *Liver Int*. 2014 Mar. 34(3):367-78.

68. Tian Y., Abu-Sbeih H., Wang Y. Immune Checkpoint Inhibitors-Induced Hepatitis // *Adv Exp Med Biol*. 2018. 995:159-164.

69. Van Steenberghe W., Peeters P., De Bondt J., Staessen D., Büscher H., Laporta T., Roskams T., Desmet V. Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases // *J Hepatol*. 1998. Jul. 29(1):135-41.

70. Vega M., Verma M., Beswick D., Bey S., Hossack J., Merriman N., Shah A., Navarro V. Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). The Incidence of Drug- and Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injury: Preliminary Findings from Gastroenterologist-Based Surveillance in the Population of the State of Delaware // *Drug Saf*. 2017 Sep. 40(9):783-787.

71. Villani R., Facciorusso A., Bellanti F., Tamborra R., Piscazzi A. et al. DAAs Rapidly Reduce Inflammation but Increase Serum VEGF Level: A Rationale for Tumor Risk during Anti-HCV Treatment // *PLoS One*. 2016 Dec 20. 11(12):e0167934.

72. Villanueva-Paz M., Morán L., López-Alcántara N., Freixo C., Andrade R.J., Lucena M.I., Cubero F.J. Oxidative Stress in Drug-Induced Liver Injury (DILI): From Mechanisms to Biomarkers for Use in Clinical Practice // *Antioxidants (Basel)*. 2021. Mar 5. 10(3):390.

73. Waller P., Shaw M., Ho D., Shakir S., Ebrahim S. Hospital admissions for 'drug-induced' disorders in England: a study using the Hospital Episodes Statistics (HES) database // *Br J Clin Pharmacol*. 2005, Feb. 59(2):213-9.

74. Wang K., Zhang S., Marzolf B., Troisch P., Brightman A., Hu Z., Hood L.E., Galas D.J. Circulating microRNAs, potential biomarkers for drug-induced liver

injury // Proc Natl Acad Sci USA. 2009 Mar 17. 106(11):4402-7.

75. Waxman D.J., Holloway M.G. Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes // Mol Pharmacol. 2009 Aug. 76(2):215-28.

76. Wong M.C.S., Huang J.L.W., George J., Huang J., Leung C., Eslam M., Chan H.L.Y., Ng S.C. The changing epidemiology of liver diseases in the Asia-Pacific region // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019 Jan. 16(1):57-73.

77. Woodward C., Smith J., Acreman D., Kumar N. Hepatocellular carcinoma in body builders; an emerging

rare but serious complication of androgenic anabolic steroid use // Ann Hepatobiliary Pancreat Surg. 2019 May. 23(2):174-177.

78. Yuan L., Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver injury // Clin Liver Dis. 2013. Nov. 17(4):507-18, vii.

79. Zucman-Rossi J., Jeannot E., Nhieu J.T., Scoazec J.Y., Guettier C., Rebouissou S. et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC // Hepatology. 2006 Mar. 43(3):515-24.

#### Сведения об авторах:

**<sup>1</sup>Бедельбаева Гульнара Габдуалиевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапевтических дисциплин Института дополнительного и профессионального образования Казахского Национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан, тел. 8 777 228 15 81, e-mail: bedelbaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4237-0478>, г. Алматы, Казахстан;

**<sup>2</sup>Рахметова Венера Саметовна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней с курсом нефрологии, гематологии, аллергологии и иммунологии НАО «Медицинский университет Астана», телефон 8 701 185 55 57, e-mail: venerarakhmetova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>, г. Астана, Казахстан;

**<sup>1</sup>Камалова Баян Бижановна** - кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтических дисциплин Института дополнительного и профессионального образования Казахского Национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова, телефон 8 707 114 46 20, e-mail: bb.kamalova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-6616-3917>; г. Алматы, Казахстан;

**<sup>1</sup>Ужегова Елена Борисовна** - кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтических дисциплин Института дополнительного и профессионального образования Казахского Национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова, 8 701 576 99 18, e-mail: elena1844@yandex.kz., <https://orcid.org/0009-0002-2625-6154>; г. Алматы, Казахстан;

**<sup>1</sup>Ердаш Базарбай** - ассистент кафедры терапевтических дисциплин Института дополнительного и профессионального образования Казахского Национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова, 8 708 158 5005, e-mail: bazeke621@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2762-270X>; г. Алматы, Казахстан.

#### Контактная информация:

**<sup>1</sup>Бедельбаева Гульнара Габдуалиевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапевтических дисциплин Института дополнительного и профессионального образования Казахского Национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан, <https://orcid.org/0000-0002-4237-0478>,

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул.Толе би, 94

**e-mail:** bedelbaeva@mail.ru,

**Тел.** 8 777 228 15 81

Получена: 07 Января 2023 / Принята: 20 Февраля 2024 / Опубликовано online: 28 Февраля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.023

UDC 616.361-002

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И МЕТОДЫ ЕГО ОЦЕНКИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ БИЛИАРНОМ ХОЛАНГИТЕ

**Асель М. Булгунова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0007-8171-9947>

**Кайрат Т. Адайбаев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7881-3931>

**Дана Т. Сайпиева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4270-2679>

**Турлыбек У. Туганбеков<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5936-1674>

**Манарбек Б. Аскар<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4881-724X>

**Ардак Ж. Омарбеков<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-2334-209X>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республик Казахстан;

<sup>2</sup> АО «Национальный Научный Медицинский Центр», г. Астана, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Первичный билиарный холангит — аутоиммунное заболевание печени, приводящее к ранней инвалидизации и смертности больных. Клинические проявления этого заболевания, такие как астения, зуд, нарушения памяти и сна, депрессия и вегетативные дисфункции значительно ухудшают качество жизни пациентов и не устраняются лечением основного процесса. Количественная оценка влияния данных симптомов на качество жизни представляет собой сложность из-за их субъективного и многогранного характера, в связи с этим разработано большое разнообразие опросников и шкал для их изучения. Выбор наиболее подходящего инструмента является сложной и очень важной задачей для как для исследователей, так и для клиницистов.

**Цель данной работы** – обзор различных методов оценки качества жизни у больных первичным билиарным холангитом, и характеристика наиболее часто использующихся опросников и шкал.

**Стратегия поиска** включала исследования и публикации из международных баз данных и ресурсов, таких как Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed, MedLine и др. Из первоначальных 178 публикаций была отобрана 51 научная работа, большинство из которых были опубликованы за последние 5-10 лет.

**Результаты и выводы.** Данная работа классифицирует имеющиеся на сегодняшний день методы оценки качества жизни при первичном билиарном холангите, что, несомненно, позволит клиницистам ориентироваться в обширном разнообразии опросников и шкал и выбирать наиболее приемлемый инструмент для каждого сценария заболевания.

**Ключевые слова:** *первичный билиарный холангит, хроническое заболевание печени, качество жизни, зуд, астения*

### Abstract

## QUALITY OF LIFE IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS AND ITS ASSESSMENT

**Assel Bulgunova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0007-8171-9947>

**Kairat Adaiabayev<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7881-3931>

**Dana Saipiyeva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4270-2679>

**Turlybek Tuganbekov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5936-1674>

**Manarbek Askarov<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4881-724X>

**Ardak Omarbekov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-2334-209X>

<sup>1</sup> NJSC “Astana Medical University”, Astana, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> JSC «National Scientific Medical Center», Astana, the Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** Primary biliary cholangitis is an autoimmune liver disease that leads to early disability and mortality of patients. Clinical manifestations, such as asthenia, itching, memory and sleep disorders, depression and vegetative dysfunction significantly worsen the quality of life of patients and are not eliminated by treating the underlying process. Assessing impact of these symptoms on the quality of life is challenging due to their subjective and multifaceted nature; therefore, a wide variety of questionnaires and scales have been developed to enable such evaluation. Selecting the most appropriate tool is a complex and very important task for both researchers and clinicians.

The aim of this work is to review various methods to assess the quality of life in patients with primary biliary cholangitis, and to describe the most commonly used questionnaires and scales.

**Search strategy** included studies and publications from international databases and resources such as Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed, MedLine, etc. From the initial 178 publications, 51 scientific papers were selected, most of which were published in the last 5-10 years.

**Results and conclusions.** This work classifies the currently available methods of assessment of quality of life in primary biliary cholangitis, which will allow clinicians to navigate through the wide variety of questionnaires and scales and choose the most appropriate tool for each disease scenario.

**Key words:** primary biliary cholangitis, chronic liver disease, quality of life, pruritus, asthenia.

Түйіндеме

## БІРІНШІЛІК БИЛИАРЛЫ ХОЛАНГИТІ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ ӨМІР САПАСЫ МЕН ОНЫ БАҒАЛАУДЫҢ ӘДІСТЕРІ

**Асель М. Булгунова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0007-8171-9947>

**Кайрат Т. Адайбаев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7881-3931>

**Дана Т. Сайпиева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4270-2679>

**Турлыбек У. Туганбеков<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5936-1674>

**Манарбек Б. Аскараров<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4881-724X>

**Ардак Ж. Омарбеков<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-2334-209X>

<sup>1</sup> «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Ұлттық Ғылыми Медициналық Орталық» АҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Біріншілік билиарлы холангит (ББХ) – бауырдың аутоиммунды ауруы, ол ерте мүгедектікке және ерте өлімге алып келеді. Аурудың әлсіздік (науқастардың 80 %-де), тері қышуы, есте сақтау мен ұйқының бұзылуы, депрессия және вегетативті дисфункция сияқты клиникалық көріністері науқастардың өмір сапасын айтарлықтай төмендетеді және тек негізгі үрдісті емдеу арқылы жойылмайды. Өмір сапасын анықтаудың сипаты субъективті және көпқырлы болғандықтан аталған белгілердің өмір сапасына әсерін бағалауды сандық деңгейде көрсету қиын болып табылады, сондықтан біріншілік билиарлы холангиті бар науқастардың өмір сапасын сандық бағалау үшін көптеген алуан түрлі сауалнамалар мен шкалалар әзірленген. ББХ-ті бар науқастардың өмір сапасы бағалаудың нақты құралын таңдау дәрігерлік тәжірибеде де және зерттеушілерге де күрделі, әрі өте маңызды міндеті болып табылады.

**Мақсаты** – біріншілік билиарлы холангиті бар науқастардың өмір сапасын бағалаудың түрлі әдістеріне шолу жасау, неғұрлым жиі қолданылатын сауалнамалар мен шкалаларға сипаттама беру.

**Іздеу стратегиясы** Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed, MedLine және т.б. сияқты халықаралық мәлімет базасы мен ресурстарындағы зерттеулер мен публикацияларды қамтиды. Бастапқы 178 жұмыстың ішінен соңғы 5-10 жыл ішінде жарық көрген 51 ғылыми жұмыс іріктелініп алынды.

**Нәтижелері мен талқылаулары.** Бұл ғылыми жұмыс өмір сапасын бағалаудың қазіргі таңда бар әдістерін жіктейді, сонымен қатар көптеген сауалнамалар мен шкалалардың ішінен дәрігер аурудың әрбір сценарийіне сәйкес келетін құралды таңдап алуына мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** біріншілік билиарлы холангит, бауырдың созылмалы ауруы, өмір сапасы, тері қышуы, әлсіздік.

### Библиографическая ссылка:

Булгунова А.М., Адайбаев К.Т., Сайпиева Д.Т., Туганбеков Т.У., Аскараров М.Б., Омарбеков А.Ж. Качество жизни и методы его оценки при первичном билиарном холангите // Наука и Здоровоохранение. 2024. 1(Т.26). С. 191-200. doi 10.34689/SH.2024.26.1.023

Bulgunova A., Adaiybaev K., Saipiyeva D., Tuganbekov T., Askarov M., Omarbekov A. Quality of life in primary biliary cholangitis and its assessment // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 191-200. doi 10.34689/SH.2024.26.1.023

Булгунова А.М., Адайбаев К.Т., Сайпиева Д.Т., Туганбеков Т.У., Аскараров М.Б., Омарбеков А.Ж. Біріншілік билиарлы холангиті бар науқастардың өмір сапасы мен оны бағалаудың әдістері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. 1 (Т.26). Б. 191-200. doi 10.34689/SH.2024.26.1.023



**Актуальность исследования.**

Первичный билиарный холангит (ПБХ) — тяжелое аутоиммунное заболевание печени, поражающее преимущественно трудоспособных женщин среднего возраста и приводящее к раннему развитию осложнений, инвалидизации и смерти. Огромное количество исследований посвящено этому заболеванию, изучены патофизиологические механизмы его развития, различные методы терапии и новые подходы, такие как, например, использование стволовых клеток. При оценке тяжести состояния и эффективности терапии традиционно применяются морфологические, биохимические и иммунологические критерии. В последние годы, однако, все больше внимания уделяется субъективным параметрам состояния больных, таким как отчеты, предоставляемые самими пациентами на основе их самочувствия. В этой связи, такие важные симптомы заболевания как кожный зуд, слабость, депрессия и нарушения сна, приобретают особую важность в свете их непосредственного влияния на качество жизни пациентов и исход лечения. Объективная оценка, подсчет степени выраженности и статистическая обработка субъективно воспринимаемых ощущений, в частности зуда и слабости, представляют собой очень непростую задачу. Тем не менее, за последние несколько лет появились относительно точные методы оценки выраженности симптомов ПБХ, среди которых опросник PBC-40 и его краткая версия PBC-10 пользуются особой популярностью среди исследователей и клиницистов из-за их универсальности и специфичности. В литературе описываются и другие средства измерения симптомов ПБХ, каждое из которых применимо в отдельных условиях и у определенной категории пациентов, и как исследователи, так и клиницисты могут испытывать трудности, выбирая необходимый инструмент среди огромного множества опросников и шкал.

**Цель данной работы** – обзор применяющихся и описываемых в современной литературе различных методов оценки качества жизни у больных ПБХ, их преимуществ и недостатков, характеристика наиболее часто применяемых опросников, обоснование выбора наиболее специфичного инструмента.

**Стратегия поиска** включала исследования и публикации из международных баз данных и ресурсов Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed, Google Scholar, MedLine, Elsevier, UpToDate; журналов открытого доступа BMJ open и BioMedCentral. В качестве источников были использованы оригинальные статьи, систематические обзоры и метаанализы, обзорные статьи. *Критериями включения* послужили публикации в изданиях не ниже 2-3 квартиля, тематика «качество жизни» и «первичный билиарный холангит», публикации валидированных опросников и шкал. *Критериями исключения* являлись статьи в изданиях ниже 3 квартиля, публикации в журналах из категории «predatory», статьи на иностранных языках кроме английского, абстракты, а также описательные статьи без использования научной методологии. Поиск выполнялся с применением ключевых слов «первичный билиарный холангит», «хроническое заболевание

печени», «качество жизни», «зуд», «астения». Глубина литературного поиска – преимущественно до 5-10 лет, но были единичные работы и более раннего выпуска, в частности две работы 1999 и 1994 года. По ключевым словам и поисковым запросам изначально было выбрано 178 статей, из них исключено 57 как не относящихся к теме исследования или не соответствующих критериям включения, 12 статей было исключено вследствие сомнительного качества или методологии, а также из списка «predatory», в 58 работах использовались дублирующие ссылки. Таким образом, из 178 публикаций в конечном счете был использован 51 научный труд, такое количество обосновано относительно недавним, с 2007 года, введением в практику понятия «качество жизни у больных первичным билиарным холангитом».

**Результаты поиска и анализ.**

**Клинические проявления первичного билиарного холангита и их оценка.** Первичный билиарный холангит (ПБХ) — тяжелое аутоиммунное заболевание печени, поражающее преимущественно женщин в возрасте 45–50 лет, и приводящее к раннему развитию осложнений, инвалидизации и смерти. 1 из 700–1000 женщин страдает этим заболеванием [1]. Помимо биохимического ответа, клинические проявления ПБХ значительно ухудшают качество жизни пациентов и включают желтуху, зуд, астению, иногда выраженную, когнитивные нарушения, вегетативную дисфункцию, потерю аппетита, изменение настроения (беспокойство, раздражительность, депрессия). У большинства пациентов с хроническими заболеваниями печени (60–80%) также наблюдаются нарушения сна, такие как бессонница, чрезмерная дневная сонливость или трудности с засыпанием.

Эти симптомы могут возникнуть на любой стадии заболевания печени, и они не устраняются лечением основного процесса. Известно, что слабость, наблюдающаяся у 80% пациентов, является наиболее частым и мучительным симптомом у пациентов с ПБХ, влияющим на жизнь в целом и на повседневную деятельность на всем протяжении течения заболевания [31].

Влияние данных симптомов на качество жизни пациентов с ПБХ оценивается с помощью опроса пациентов путем заполнения специально разработанных анкет. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) рекомендует при обследовании пациентов с ПБХ всегда оценивать степень выраженности их субъективных симптомов [36]. Измерение качества жизни связано со многими сложностями в связи с субъективным и многогранным характером его составляющих. Усталость, зуд и нарушения сна – это симптомы, о которых клиницист или исследователь узнает от самих пациентов с помощью инструментов «Исходы, сообщаемые пациентами» - название является транслитерацией с английского Patient reported outcome (PRO). PRO — это общий термин, используемый для описания результатов, полученных непосредственно от пациентов, в результате восприятия своего состояния самим больным, без интерпретации клиницистами или исследователями [36, 8].

**PBC-40.**

В 2005 году *Jacoby A. с соавт.* [27] в составе рабочей группы по изучению ПБХ разработали первый и единственный инструмент для измерения качества жизни, специфичный именно для ПБХ – опросник PBC-40 (ПБХ-40). PBC-40 предназначен для самостоятельного заполнения пациентами на всех стадиях ПБХ. Этот опросник позволяет давать психометрическую оценку данного заболевания, он включает 40 вопросов, охватывающих наиболее характерные стороны качества жизни пациентов, в которых более высокий балл означает более низкий уровень качества жизни. Вопросы распределены по шести модулям или доменам: слабость, эмоциональная сфера, социальная сфера, когнитивные функции, общие симптомы и зуд. Четыре домена: «Общие симптомы» (сухость глаз/во рту, боль в руках/ногах, вздутие живота, дискомфорт в правой половине живота – 7 пунктов), «Зуд» (расчесывание до покраснения кожи, смущение из-за зуда, нарушение сна из-за зуда – 3 пункта), «Усталость» (трудности с вставанием с постели, раннее засыпание, сонливость в дневное время, трудности с выполнением повседневных дел, необходимость менять темп деятельности, необходимость времени на восстановление, чувство усталости, опустошенности – 11 пунктов) и «Познавательные способности» (память, концентрация – 6 пунктов) – оцениваются по шкале Лайкерта от 1 до 5 баллов, где 1 обозначает «Никогда», а 5 обозначает «Всегда» – за период последних 4 недель, предшествующих опросу. Остальные два домена: «Социальная сфера» (изоляция, чувство вины, пренебрежение, нарушение половой жизни – 10 пунктов) и «Эмоциональная сфера» (стресс, беспомощность, подавленность – 3 пункта) – не относятся к конкретному периоду времени и оцениваются по Шкале Лайкерта от 1 до 5 баллов, где 1 обозначает «Полностью не согласен», а 5 обозначает «Полностью согласен». Для пунктов 3, 8, 9, 10, 29 и 31 имеется дополнительный ответ «Не применимо». Показатель  $\alpha$ -Кронбаха опросника (показатель масштабной надежности и внутренней согласованности, отражающий, насколько тесно связан набор элементов в группе) составляет от 0,81 до 0,95 для различных доменов. PBC-40 является методом выбора и важной составляющей частью научных исследований, целью которых является изучение качества жизни больных ПБХ, так как он дает возможность получить разностороннюю и объективную картину состояний, влияющих на активность и работоспособность [27].

**PBC-27**, разработанный *Montali L. с соавт.* [36] в 2010 году, представляет собой сокращенную версию PBC-40. В исследованиях, проводимых на итальянских и японских пациентах, было показано, что он так же эффективен при определении влияния ПБХ на качество жизни, как и PBC-40 [38]. Соответственно названию, PBC-27 состоит из 27 вопросов, соответствующих оригинальной шкале PBC-40, но распределенных не на шесть, а на семь доменов: «Общие симптомы» (3 пункта), «Зуд» (3 пункта), «Усталость» (8 пунктов), «Познавательные способности» (5 пунктов), «Эмоциональная сфера» (3 пункта), «Социальная

сфера» (3 балла) и дополнительный – «Сухость» (2 балла). Система подсчета баллов не отличается от PBC-40. Разделы, включающие «Общие симптомы», «Зуд», «Сухость», «Усталость» и «Познавательные способности», оцениваются за последние четыре недели по шкале от 1 до 5 баллов, где 1 обозначает «Никогда», а 5 – «Всегда». Другие домены не относятся к конкретному периоду времени, и пациентов просят указать свои ощущения по шкале от 1 до 5 баллов, где 1 обозначает «Нисколько», а 5 – «Очень сильно». Поскольку PBC-27 был разработан для использования у итальянских и японских пациентов с первичным билиарным холангитом, некоторые авторы советуют уделять внимание на соответствие содержания его вопросов для других языков [10].

**PBC-10**, еще один короткий опросник качества жизни, имеет хорошую внутреннюю согласованность ( $\alpha$ -Кронбаха 0,905) и надежность при повторном тестировании. PBC-10 не имеет «эффекта потолка» (процент пациентов, получивших максимальный ответ «5»), однако в нем присутствует «эффект нижнего предела» (процент пациентов, получивших минимальный ответ «1»), что требует дальнейшего изучения [3,50].

**SF-36.**

Еще одним широко используемым инструментом является широко распространенный в США и Европе неспецифический опросник качества жизни SF-36 (англ. The Short Form-36). Он был создан *Ware J.E.Jr* в 1992г в результате многолетнего мультицентрового изучения исходов заболеваний в США и странах Европы, в процессе которых были исследованы отдельные группы населения, и получены референтные значения для здоровых популяций и для имеющих различные хронические заболевания. SF-36 включает 8 наиболее часто изучаемых общих и неспецифических параметров качества жизни, объединенных в две группы: физический компонент здоровья (шкалы 1–4) и психический (шкалы 5–8): физическое функционирование (переносимость физических нагрузок, самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и пр.), ролевая деятельность (влияние физического состояния на функционирование: роль в семье, на работе), телесная боль (выраженность боли и ее влияние на повседневную активность), общее здоровье (самооценка своего здоровья), жизнеспособность (энергичность или обесцеленность), социальное функционирование (общение), эмоциональное состояние (эмоциональная вовлеченность в работу и прочую активность), психическое здоровье (наличие депрессии, тревоги и пр.). Размах оценок от 0 до 100, где 100 – полное здоровье. Более высокая общая оценка соответствует более высокому уровню качества жизни. Из общих опросников качества жизни SF-36 показал лучшие результаты с точки зрения внутренней согласованности и оправдал надежность в большинстве проведенных испытаниях. Так как SF-36 дает обобщенное представление о качестве жизни, он является менее показательным в отношении его ухудшения в результате кожного зуда и не раскрывает нарушения сна и бодрствования [49].

Исследования показали, что из всех инструментов оценки качества жизни пациентов с ПБХ, PBC-40 является надежным опросником, который наиболее полезен в оценке слабости, зуда и других симптомов и показателей эмоциональной, социальной и когнитивной жизни, как в научных исследованиях, так и в клинической практике [35]. Исследование, проведенное с его использованием в Великобритании и охватывающее большую когорту пациентов с ПБХ, выявило, что только 25% пациентов не испытывали никаких симптомов и указывали на хорошее качество жизни. У большинства пациентов имелись симптомы во многих доменах, которые сильно снижали качество их жизни и приводили к ранним изменениям в пространственной ориентации и личной памяти, которые обычно присутствуют на цирротической стадии [35].

#### **Астения. Центральное и периферическое утомление.**

Астения (усталость, утомление, слабость) определяется как непреодолимое чувство усталости, недостатка энергии и чувство истощения. Другая интерпретация термина «астения» — это субъективное чувство слабости, затруднения с началом какой-либо деятельности, быстрая утомляемость во время деятельности или умственная усталость, включающая трудности с концентрацией, памятью и эмоциональной стабильностью. Тщательное изучение анамнеза показало, что пациенты часто описывают усталость как сонливость или неконтролируемую потребность во сне. Острая усталость определяется как усталость, продолжающаяся в течение одного месяца или менее, подострая усталость — длительностью от 1 до 6 месяцев, а хроническая усталость — длительностью более 6 месяцев. Усталость связана с социальной дисфункцией, повышенной дневной сонливостью, нарушением работоспособности и увеличенным риском смертности. Многие исследования показали, что усталость при ПБХ связана с депрессивными симптомами, плохим когнитивным здоровьем и плохим качеством жизни, она считается одним из наиболее частых и изнурительных симптомов ПБХ у почти 80% пациентов [28]. Астения не связана с прогрессированием заболевания и тяжестью основного фиброза или дисфункции печени. В исследовании *Angulo P. с соавт.* не было выявлено уменьшения слабости и улучшения симптомов даже при увеличении дозы урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) до 23–25 мг/кг/день (доза УДХК, единственного одобренного препарата для лечения ПБХ, согласно рекомендациям EASL, составляет 13–15 мг/кг) [6].

У больных ПБХ слабость проявляется как центральными симптомами, характеризующимися когнитивными нарушениями, нарушением сна, апатией и вегетативной дисфункцией, так и периферическими симптомами, характеризующимися снижением толерантности к физической нагрузке и снижением уровня физической активности.

**Центральное утомление**, возникающее в результате нарушения нейротрансмиссии в головном мозге, характеризуется отсутствием самомотивации, неспособностью инициировать или поддерживать

задачи, связанные с концентрацией, вниманием, и может проявляться как в физической, так и в умственной деятельности (отсутствие намерения). Патогенез центрального утомления связан с изменениями в нервных путях, связанных с регуляцией мотивационного поведения и поведения вознаграждения. Воспаление в печени включает выработку повышенного количества воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), а также иммунных клеток, которые могут влиять на нейротрансмиссию в головном мозге путем активации афферентов блуждающего нерва, стимуляции церебральных эндотелиальных клеток и микроглии и/или гуморальным путем. Активированные иммунные клетки могут влиять на локальное высвобождение цитокинов в головном мозге, что приводит к изменениям нейротрансмиссии [31].

Исследования воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и воспалительные заболевания кишечника, подтвердили связь между повышенными уровнями циркулирующего провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  и развитием усталости [22]. Исследование более 2000 пациентов с ПБХ подтвердило наличие связи между утомляемостью и вегетативной вазомоторной дисфункцией, приводящей к постуральной гипотензии и вторичной тахикардии [41,34]. Низкая центральная активация приводит к снижению количества стимулированных двигательных единиц. Одна из гипотез утверждает, что изменения в базальных ганглиях могут привести к развитию центрального утомления за счет нарушения схемы мотивационного поведения и баланса усилий и вознаграждения [11]. В исследовании *Forton D.M. с соавт.* [20] описаны изменения в базальных ганглиях: субталамическом ядре, бледном шаре, черной субстанции и полосатом теле, которые содержат соответственно прилежащее ядро, скорлупу и хвостатое ядро. Они связаны с корой головного мозга через стриарно-кортикальный путь и регулируют двигательные функции, играя важную роль в таких процессах, как обучение, мотивация и поведение, ориентированное на вознаграждение. Эти результаты также наблюдались у пациентов со структурными изменениями в базальных ганглиях в ходе неврологических заболеваний, таких как рассеянный склероз и болезнь Паркинсона, которые также страдали от усталости [16]. Структурные изменения базальных ганглиев могут наблюдаться у больных циррозом печени, но при ПБХ они могут возникать на ранних стадиях заболевания, даже в течение 6 месяцев после постановки диагноза. С помощью магнитно-резонансной томографии *Mosher V.A.L., с соавт.* [39] показали нарушенные функциональные связи в состоянии покоя глубоких структур серого вещества мозга (скорлупа, таламус, миндалевидное тело и гиппокамп) и более низкие уровни центральной активации у пациентов с ПБХ по сравнению с контрольной группой. Эти изменения находились в прямой корреляции с астенией, зудом и функционированием вербальной рабочей памяти, отражая хроническую иммуноопосредованную передачу сигналов из печени в мозг у

пациентов с ПБХ [24]. Из-за своего центрального происхождения этот вид усталости может сочетаться с другими нервно-психическими симптомами, такими как депрессия и тревога.

Центральное утомление можно оценить либо с помощью чрескожной стимуляции нервов, либо с помощью транскраниальной магнитной стимуляции во время максимальных сокращений. Если стимуляция вызывает дополнительную силу, это означает, что не все мышечные единицы задействованы, что указывает на наличие центрального утомления [24].

**Периферическое утомление** включает нервно-мышечную дисфункцию и мышечную слабость. Периферическую усталость можно объяснить чрезмерным отклонением от аэробного метаболизма к анаэробному, что приводит к избыточному накоплению молочной кислоты и, следовательно, к быстрому снижению мышечной работоспособности и увеличению времени восстановления. Различные исследования подтверждают этот вывод: только у пациентов с ПБХ наблюдался повышенный мышечный ацидоз после тренировки и длительное время восстановления аденозиндифосфата и фосфокреатина, что указывает на митохондриальную дисфункцию по сравнению с контролем [45]. Периферическую усталость или нарушение мышечного возбуждения чаще всего оценивают с помощью электромиографии [21]. Сывороточный лактат и IL-6 были идентифицированы как наиболее точные и достоверные биомаркеры для измерения мышечной усталости [17]. Для выявления периферической усталости использовались и другие неинвазивные методы (например, акустическая миография) [9].

По результатам обсервационного поперечного исследования в Китае проведенного в 2007-2010гг. и включавшего 383 больных ПБХ в возрасте 49-63 лет с применением RBC-40, женский пол, низкий индекс массы тела и пожилой возраст были связаны с более высоким показателем усталости и когнитивной дисфункции [51]. Терапия урсодезоксихолевой кислотой не облегчала эти симптомы. Уровень альбумина в сыворотке был напрямую связан с зудом и усталостью, и было высказано предположение, что введение альбумина может уменьшить усталость [23].

Другое исследование, в котором оценивалось 327 пациентов с ПБХ с помощью RBC-40 на протяжении 7,2 лет, показало, что 44% пациентов испытывали симптомы от умеренной до тяжелой степени, а 25% испытывали утомляемость от легкой до тяжелой степени. Повышенная утомляемость положительно коррелировала с индексом массы тела, зудом, циррозом печени и увеличением использования лекарств, включая противозудные препараты и антидепрессанты [2]. Стадия заболевания на момент постановки диагноза также влияла на утомляемость пациентов, при этом пациенты, диагностированные на более поздней стадии, испытывали большее бремя симптомов [46].

#### **Методы оценки астении.**

**PROMIS.** В 2007 году Национальный Институт Здравоохранения (США) профинансировал надежные и действенные инструменты для измерения результатов

измерения здоровья с точки зрения пациента для оценки эффектов вмешательств и лечения (Информационная система измерения исходов, сообщаемых пациентами - Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, PROMIS) [48]. На ее основе были созданы «Краткая форма PROMIS» (PROMIS Fatigue-Short Form – F-SF), Краткая форма многомерного опросника симптомов усталости (Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form, MFSI-SF) и Краткий опросник усталости (Brief Fatigue Inventory, BFI) [4]. Опросник измерения усталости PROMIS оценивает симптомы от легкой субъективной усталости до непреодолимого, изнурительного и устойчивого чувства утомления. Области исследования включают усталость (частота эпизодов, продолжительность и интенсивность) и влияние усталости на физическую, умственную и социальную деятельность. В опросе пациентов просят оценить среднюю утомляемость за последние 7 дней, используя пятибалльную шкалу Лайкерта от 1 до 5, где 1 означает наименьшее воздействие/тяжесть, а 5 — наибольшую. Полученные баллы суммируются (от 8 до 40) и сопоставляются со справочной таблицей для получения T-показателя. Пациенты с кожным зудом сообщали о значительно большей усталости, чем пациенты с легким зудом и без него [12].

**FIS.** В недавнем систематическом обзоре *Machado M. с соавт.* [32] оценили существующие шкалы усталости, обычно используемые для оценки астении у пациентов с различными заболеваниями. Были идентифицированы и проанализированы одиннадцать шкал усталости. Из всех вышеупомянутых шкал, специфичных для усталости, Шкала влияния усталости (Fatigue Impact Scale – FIS) является единственной, валидированной при ПБХ [18]. Этот инструмент оценки был разработан для использования при синдроме хронической усталости для самостоятельного заполнения при ПБХ. Он количественно определяет влияние усталости на деятельность и качество повседневной жизни. Его заполнение занимает примерно 5–8 минут, а коэффициент воспроизводимости составляет 13 % от среднего значения. FIS состоит из 40 вопросов, посвященных влиянию усталости (оценка от 0 до 4) на аспекты повседневной жизни (максимальный балл 160), и содержит 3 смешанных раздела, касающихся физического, когнитивного (максимальный балл 40 за каждый) и психосоциального (максимальный балл 80) компонентов усталости за предыдущий месяц. Пациентам необходимо оценить степень нарушения каждого аспекта по шкале от нуля до четырех, чтобы получить суммарную оценку (максимально 160 – сильная утомляемость). В исследованиях не было выявлено положительной корреляции усталости с индексом Чайлд-Пью, биохимическими параметрами функции печени или гистологическими данными, возрастом, полом и зудом [44].

Недавний метаанализ не выявил уменьшения астении после лечения урсодезоксихолевой кислотой [30]. Клинические исследования обетихолевой кислоты, фибратов, синтетических кортикостероидов, модафинила, ритуксимаба, ондансетрона (антагониста

рецептора 5HT<sub>1A</sub>), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин и флувоксамин), антиоксидантной терапии (витамины А, С и Е, селен, метионин) показали незначительное влияние или не оказали никакого влияния на степень астении в рандомизированных контролируемых исследованиях [19].

*Montali L. с соавт.* провели проспективное исследование для оценки влияния трансплантации печени на выраженность астении. Несмотря на то, что показатели астении были значительно ниже после трансплантации печени, почти половина реципиентов пересаженной печени сообщили о продолжающейся слабости (44% от общей группы и 47% пациентов с низким баллом по шкале MELD – Модель терминальной стадии заболевания печени) [36]. Эти результаты соответствуют более ранним аналогичным исследованиям [29]. Последующее наблюдение за 11 пациентами через 3,5 года после трансплантации печени показало, что уровень их астении такой же, как и у пациентов без пересадки [5]. Согласно недавнему метаанализу, несмотря на то, что трансплантация печени снижает уровень слабости у пациентов с ПБХ, астения остается более выраженной, чем у контрольной группы [30]. Эти аргументы подтверждают, что эффективное лечение основного заболевания печени не уменьшает астению. Отсутствие различий в выраженности усталости у пациентов, получивших трансплантацию печени и без нее, вызывает беспокойство в отношении эффективности пересадки печени как метода лечения усталости при ПБХ, так как ни один эффект от трансплантации не был подтвержден [42].

#### **Когнитивная дисфункция, депрессия и тревога при хронических заболеваниях печени. Методы оценки.**

Депрессия и тревога часто встречаются среди пациентов, страдающих хроническими заболеваниями печени [46]. В исследовании *Huet P. с соавт.* из 116 пациентов 52 набрали более 10 баллов по шкале депрессии Бека (BDI), что указывает на наличие депрессивных симптомов [26]. Хотя депрессивные симптомы, о которых сообщают сами пациенты, не эквивалентны диагнозу депрессии, поставленному врачом, это исследование предполагает, что наличие усталости тесно коррелирует с депрессивными симптомами у пациентов с ПБХ. При выборе терапии для снижения астении, клиницисты должны предусматривать лечение, направленное на симптомы депрессии. Исследовательская группа по изучению ПБХ (UK-PBC) оценивала симптомы у 2002 пациентов с ПБХ с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS), шкалы сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale – ESS) и ортостатической оценочной шкалы (Orthostatic Grading Scale). Из 1203 пациентов, сообщивших о значительной усталости, 55% также сообщили о значительных когнитивных симптомах, что позволяет предположить наличие связи между усталостью и когнитивными дефектами [42].

В исследовании пациентов с ПБХ 44,8% соответствовали критериям диагностики депрессии,

основанным на опроснике депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI). Это исследование также выявило значительную корреляцию между уровнем утомляемости и наличием депрессии, что позволяет предположить, что сильная усталость может вызывать вторичную депрессию. Более того, с помощью стандартных опросников сложно отличить усталость от депрессии. Исследование депрессии при первичном склерозирующем холангите и ПБХ показало, что у 42% пациентов наблюдались депрессивные симптомы на основании шкалы самоотчета BDI [47].

#### **Кожный зуд и методы его оценки.**

Кожный зуд является распространенным изнурительным симптомом у пациентов с хроническими заболеваниями печени. От 70% до 80% пациентов с ПБХ сообщают о зуде [33]. Зуд может возникнуть на любой стадии ПБХ, не зависит от тяжести заболевания и обычно поражает конечности, часто затрагивая ладони и подошвы. Зуд может проявляться как первый симптом, так, в одном исследовании было выявлено, что 75% пациентов сообщают о зуде, предшествующем диагностике ПБХ в течение нескольких месяцев и лет [7]. Не существует корреляции между маркерами холестаза, стадией заболевания и тяжестью зуда [14]. Зуд может стать трудноизлечимым, с наибольшей интенсивностью вечером или поздно ночью, особенно если он устойчив к доступным в настоящее время вариантам лечения; поэтому его можно рассматривать как показание к трансплантации печени даже без выраженного снижения функции печени [15,40].

Хотя большинство пациентов описывают зуд как легкий, значительная часть пациентов сообщает о сильном зуде, который мешает поддерживать режим сна и выполнять повседневные функции. Зуд связан с усталостью, депрессией и в тяжелых случаях может даже быть связан с суицидальными мыслями. Визуальные аналоговые шкалы (Visual Analogue Scale, VAS) и числовые рейтинговые шкалы (The Itch Numeric Rating Scale, NRS) являются широко используемыми инструментами объективной оценки интенсивности зуда в клинической практике и исследованиях [1].

5-D шкала зуда была разработана как краткий, но многомерный опросник, предназначенный для использования в качестве меры оценки результатов в клинических исследованиях. Шкала 5-D зуда включает пять областей: продолжительность (часов в день), степень (интенсивность), направление (улучшение или ухудшение), инвалидность (влияние на сон, социальную и трудовую деятельность) и распространение (количество пораженных частей тела), при этом за каждый домен приходится 5 баллов. Оценки всех доменов суммируются для получения общего балла 5-D, от 5 (нет зуда) до 25 (наиболее сильный зуд). В ходе этого исследования оценивается зуд за последние 14 дней [13].

#### **Заключение**

Помимо биохимических реакций, ключевыми отличительными особенностями первичного билиарного холангита являются другие симптомы, такие как усталость, кожный зуд и депрессия. Из-за субъективного характера этих жалоб перед клиницистами и исследователями всегда стояла задача

оценить их тяжесть в количественном выражении, однако в настоящее время появляется все больше инструментов, позволяющих оценивать их с использованием рейтинговых шкал. PBC-40 и его сокращенная версия PBC-10 являются наиболее широко используемыми инструментами оценки качества жизни, которые переведены на многие языки и проверены в разных странах. Эти два инструмента позволяют объективно классифицировать симптомы, связанные с ПБХ, и подходят для статистических целей и клинической оценки прогрессирования заболевания и эффективности терапии. Их обоснованность была доказана годами в различных исследованиях. Другие, менее изученные средства, такие как оценка влияния усталости, опросник депрессии Бека, визуально-аналоговые шкалы, числовые рейтинговые шкалы и 5-мерная шкала зуда, также являются полезными опросниками, которые со временем доказали свою эффективность и достоверность. Естественно, языковой барьер является едва ли не главным препятствием для широкого распространения этих шкал, и некоторые авторы указывают на необходимость их дальнейшей валидации в разных культурах. В целом, в клинической практике никогда не следует недооценивать усталость, зуд и депрессию, связанные с ПБХ, из-за их влияния на качество жизни пациентов. В данной работе авторы попытались максимально полно охарактеризовать имеющиеся и применяющиеся в практике стандартные опросники, с целью помочь клиницисту ориентироваться в большом разнообразии шкал, с тем чтобы оптимизировать и адаптировать методы лечения пациентов с ПБХ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к конфликту интересов.

**Вклад авторов:** Авторы имели равноценный вклад при написании данной статьи.

**Финансирование** не заявлено.

Авторы подтверждают, что материалы, представляемые в данной статье, не были опубликованы в другом печатном издании.

#### Литература:

1. Adam Reich, Szepietowski Ja.C. Pruritus intensity assessment: challenge for clinicians // *Expert Review of Dermatology*. 2013. т. 8, №3, pp. 291-299.
2. Al-Harthy N., Kumagi T., Coltescu C., Hirschfield G.M. The specificity of fatigue in primary biliary cirrhosis: evaluation of a large clinic practice // *Hepatology*, 2015 т. 52, № 2, p. 562–570.
3. Alrubaiy L., Mells G., Flack S., Bosomworth H., Hutchings H., Williams J., Jones D. UK-PBC Research Consortium, «PBC-10: a short quality of life measure for clinical screening in primary biliary cholangitis // *Aliment Pharmacol Ther*, 2019. т.50 Dec, №11-12, pp.1223-1231.
4. Ameringer S., Elswick R.K., Menzies V., Robins J.L., Starkweather A., Walter J., Gentry A.E., Jallo N. Psychometric Evaluation of the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Fatigue-Short Form Across Diverse Populations // *Nurs Res*. 2016. Jul. т. 65, №4, pp. 279-89.
5. An den Berg-Emons R., van Ginneken B., Wijffels M., Tilanus H., Metselaar H., Stam H., Kazemier G. Fatigue is a major problem after liver transplantation // *Liver Transpl*, 2006. Т. 12, № 6. Jun, pp. 928-33.
6. Angulo P., Dickson E.R., Theureau T.M. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial // *J Hepatol*, 1999. т. 30, p. 830–835.
7. Bergasa N.V., Mehlman J.K., Jones E.A. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. Bailliere's best practice & research. // *Clin Gastroenterol*, 2000. Т.14, № 4, p. 643–55.
8. Burke L.B., Kennedy D.L., Miskala P.H. et al. The use of patient-reported outcome measures in the evaluation of medical products for regulatory approval // *Clin Pharmacol Ther*, 2008. Т. 84, Aug № 2, p. 281–3.
9. Cifrek M, Medved V, Tonković S, Ostojčić S. Surface EMG based muscle fatigue evaluation in biomechanic. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 2009. т. 24, p. 327–340.
10. de Veer R.C., da Silva G., van Hooff M.C. et al, Measurement properties of the PBC-40 and PBC-27: a Dutch validation study // *BMJ Open Gastro*. 2021., т. 8. 245-249.
11. Dobryakova E., DeLuca J., Genova H.M. et al., Neural correlates of cognitive fatigue: cortico-striatal circuitry and effort-reward imbalance // *J Int Neuropsychol Soc*, 2013. Т. 19, pp. 849-53.
12. Doward L.C., Gnanasakthy A., Baker M.G. Patient reported outcomes: looking beyond the label claim // *Health Qual Life Outcomes*, 2014. Т. 8, № 89. pp. 415-422.
13. Elman S. et al. The 5-D itch scale: a new measure of pruritus // *British J Dermatol*. 2010. Т.162. p. 587–593.
14. Eschler D.C., Klein P.A. An evidence-based review of the efficacy of topical antihistamines in the relief of pruritus // *J Drugs Dermatol*, 2010. Т. 9, pp. 992–997.
15. Dull M.M., Wolf K., Vetter M. et al. Endogenous opioid levels do not correlate with itch intensity and therapeutic interventions in hepatic pruritus // *Front Med (Lausanne)*, 2021. Т.14. №.8. doi: 10.3389/fmed.2021.641163. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33937284/> (дата обращения 15.10.2023)
16. Finke C., Schlichting J., Papazoglou S. et al. Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue // *Mult Scler*, 2015. Т. 21, pp. 925-34.
17. Finsterer J. Biomarkers of peripheral muscle fatigue during exercise // *BMC Musculoskelet Disord*, 2012. Т.13, №218.p.1-13 doi: 10.1186/1471-2474-13-218. PMID: 23136874; PMCID: PMC3534479 (дата обращения 10.12.2023)
18. Fisk J.D., Ritvo P.G., Ross L., Haase D.A., Marrie T.J., Schlech W.F. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale // *Clin Infect Dis*. 1994. Suppl 1, Т.18, pp. S79-83.
19. Floreani A, Gabbia D, De Martin S. Update on the Pharmacological Treatment of Primary Biliary Cholangitis // *Biomedicines*. 2022, Aug 20. 10(8):2033-2020.
20. Forton DM, Patel N, Prince M, et al. Fatigue and primary biliary cirrhosis: association of globus pallidus magnetisation transfer ratio measurements with fatigue severity and blood manganese levels // *Gut*, 2004. Т. 53, pp. 587-92.
21. Gandevia S.C. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue // *Physiol Rev*, 2001. Т. 81, pp. 1725–1789.

22. Ge L., Liu S., Li S., Yang J., Hu G., Xu C., Song W. Psychological stress in inflammatory bowel disease: Psychoneuroimmunological insights into bidirectional gut-brain communications // *Front Immunol.*, 2022 Oct 6;13:1016578. doi: 10.3389/fimmu.2022.1016578. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9583867/> (дата обращения 10.12.2023)
23. Goldblatt J.S., Taylor P.J., Lipman T., Prince M.,\* Baragiotta A., Bassendine M.F., James O.F.W., Jones D.E.J. The True Impact of Fatigue in Primary Biliary Cirrhosis: A Population Study // *Gastroenterology*, 2002. Т. 122. p. 1235–1241.
24. Grover V.P., Southern L., Dyson J.K. et al. Early primary biliary cholangitis is characterised by brain abnormalities on cerebral magnetic resonance imaging // *Aliment Pharmacol Ther.*, 2016. Т. 44, pp. 936-45.
25. Hohenester S., Oude-Elferink R.P., Beuers U. Primary biliary cirrhosis. 2009. 31 Sep. Т.3, pp. 283-307.
26. Huet P.M., Deslauriers J., Tran A. et al. Impact of fatigue on the quality of life of patients with primary biliary cirrhosis // *Am J Gastroenterol.*, 2000. Т. 95, №3, pp. 760-767.
27. Jacoby A., Rannard A., Buck D., Bhala N., Newton J.L., James O.F., Jones D.E. Development, validation, and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis // *Gut*. 2005. Nov, Т. 54, № 11, pp. 1622-9.
28. Kośnik A., Wójcicki M. Fatigue in chronic liver disease patients: prevalence, pathophysiology, and management. *Gastroenterology*, 2022. Т.17, №1, pp.21-27.
29. Krawczyk M., Koźma M., Szymańska A., Leszko K., Przedniczek M., Mucha K, Foroniewicz B et al. Effects of liver transplantation on health-related quality of life in patients with primary biliary cholangitis // *Clin Transplant*. 2018 Dec;32(12):e13434. doi: 10.1111/ctr.13434. Epub 2018 Dec 6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30362634/> (дата обращения 11.01.2024)
30. Lee J.Y., Danford C.J., Trivedi H.D. et al. Treatment of fatigue in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis // *Dig Dis Sci*, 2019. Т. 64, pp. 2338-50.
31. Lynch E.N., Campani C., Innocenti T., Dragoni G., Biagini M.R., Forte P., Galli A. Understanding fatigue in primary biliary cholangitis: From pathophysiology to treatment perspectives // *World J Hepatol.*, 2022. 27 Jun. Т.14, № 6, pp. 1111-1119.
32. Machado M.O., Kang N.C., Tai F., Sambhi R.D.S., Berk M., Carvalho A.F., Chada L.P., Merola J.F., Piguet V., Alavi A. Measuring fatigue: a meta-review // *Int J Dermatol*, 2021. Т. 60, p. 1053–1069.
33. Mayo M.J., Carey E., Smith H.T. et al. Impact of Pruritus on Quality of Life and Current Treatment Patterns in Patients with Primary Biliary Cholangitis // *Dig Dis Sci*, 2023. Т. 68, p. 4064–4065.
34. McDonald C., Newton J., Lai H.M., Baker S.N., Jones D.E. Central nervous system dysfunction in primary biliary cirrhosis and its relationship to symptoms // *J Hepatol*, Т. 2010. Dec 53, № 6, pp. 1095-100.
35. Milovanovic T., Popovic D., Stojkovic M.L., Dumic I., Dragasevic S., Milosavljevic N. Quality of Life in Patients with Primary Biliary Cholangitis: A Single-Center Experience in Serbia // *Dig Dis*, 2020. Т.38, №6, p. 515–521.
36. Montali L., Gragnano A., Miglioretti M., Frigerio A., Vecchio L., Gerussi A., Cristoferi L. et al. Quality of life in patients with primary biliary cholangitis: A cross-geographical comparison // *J Transl Auto*, 2021. Т. 4, p. 100081.
37. Montali L., Tanaka A., Riva P., Takahashi H., Cocchi C., Ueno Y., Miglioretti M. et al. Italian-Japanese PBC Study Group, A short version of a HRQoL questionnaire for Italian and Japanese patients with Primary Biliary Cirrhosis // *Dig Liver Dis*, Т. 42, № 10, pp. 718-23.
38. Mosher V.A.L., Swain M.G., Pang J.X.Q. Primary Biliary Cholangitis Alters Functional Connections of the Brain's Deep Gray Matter. 2017;8:e107 // *Clin Transl Gastroenterol*. 2017, 27 Jul. т. 8, № 7, p.107.
39. Neuberger J., Jones E.A. Liver transplantation for intractable pruritus is contraindicated before an adequate trial of opiate antagonist therapy // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001.13(11):1393–4, Т. 13, №11, p. 1393–4.
40. Newton J., Davidson A., Kerr S., Bhala N., Pairman J., Burt J., Jones D. Autonomic dysfunction in primary biliary cirrhosis correlates with fatigue severity // *European Journal of Gastroenterology и Hepatology*, 2007. Т.19, Mar №2, pp. 125-32.
41. Phaw N.A., Dyson J.K., Mells G., Jones D. Understanding Fatigue in Primary Biliary Cholangitis // *Dig Dis Sci*. 2021. 66(7), Т. 66, № 7, pp. 2380–2386.
42. Sivakumar T., Kowdley K.V. Anxiety and Depression in Patients with Primary Biliary Cholangitis: Current Insights and Impact on Quality of Life // *Hepat Med*, 2021. Т. 13, pp. 83-92.
43. Prince M.I., James O.F., Holland N.P., Jones D.E. , «Validation of a fatigue impact score in primary biliary cirrhosis: towards a standard for clinical and trial use // *J Hepatol*. 2000. Т. Mar. 32, № 3, pp. 368-73.
44. Rozand V., Grosprêtre S., Stapley P.J., Lepers R. Assessment of Neuromuscular Function Using // Percutaneous Electrical Nerve Stimulation // *J Vis Exp*. 2015 Sep 13:(103):52974.doi: 10.3791/52974 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26436986/> (дата обращения 11.01.2024)
45. Sivakumar T, Kowdley K.V. Anxiety and Depression in Patients with Primary Biliary Cholangitis: Current Insights and Impact on Quality of Life // *Hepat Med*, 2021. 28 Aug. Т. 13, pp. 83-92.
46. van Os E., van den Broek W.W., Mulder P.G. et al. Depression in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis // *J Hepatol.*, 2007. Т. 46, pp. 1099-103.
47. Weldring T., Smith S.M. Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) // *Health Serv Insights*, 2013. Т.6, 4 Aug., pp. 61-68.
48. Wu Q., Chen Y., Zhou Y., Zhang X., Huang Y., Liu R. Reliability, validity, and sensitivity of short-form 36 health survey (SF-36) in patients with sick sinus syndrome // *Medicine (Baltimore)* 2023 Jun 16;102(24):e33979. doi: 10.1097/MD.00000000000033979. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10270486/> (дата обращения 11.01.2024)
49. Xin A., Xian Ya., Hai-yan F., Jia-min X., Ying-mei T. Health-related quality of life questionnaires used in primary biliary cholangitis: a systematic review // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2022. Т. 57, №3, pp. 333-339.

50. Yansheng L., Siyuan T., Gui J. Symptoms Burden and Health-related Quality of Life in Chinese Patients with Primary Biliary Cholangitis // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2021. Т. 9, № 6, p. 860–867.

51. Montali L., Gragnano A., Miglioretti M., Frigerio A., Vecchio L., Gerussi A., Cristoferi L. et al. Quality of life in patients with primary biliary cholangitis: A cross-geographical comparison // *J Transl Auto*, 2021. Т. 4, p. 100081.

#### Сведения об авторах:

<sup>1</sup>**Булгунова Асель Мухаметкалиевна** - магистрант НАО «Медицинский университет Астана», тел. 8 778 872 44 54, e-mail: alyevnasel.85@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-8171-9947>, г.Астана, Республика Казахстан;

<sup>1</sup>**Адайбаев Кайрат Толеугалиевич** - к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней с курсом ангиохирургии и пластической хирургии НАО «Медицинский университет Астана», тел. 8 700 555 65 30, e-mail: kairatadaibaev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7881-3931>, г.Астана, Республика Казахстан;

<sup>1</sup>**Сайпиева Дана Талаповна** – ассистент кафедры хирургических болезней с курсом ангиохирургии и пластической хирургии НАО «Медицинский университет Астана», тел. 8 778 651 71 20, e-mail: dsaipiyeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4270-2679>, г.Астана, Республика Казахстан;

<sup>1</sup>**Туганбеков Турлыбек Умутжанович** – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней с курсом ангиохирургии и пластической хирургии; НАО «Медицинский университет Астана», тел. 8 701 518 79 87, e-mail: tuganbekovturlybek@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5936-1674>, г.Астана, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>**Аскаров Манарбек Батович**– д.м.н., профессор, директор Института фундаментальной и прикладной медицины АО «Национальный Научный Медицинский Центр», тел. 8 705 861 16 67, e-mail: illak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4881-724X>, г.Астана, Республика Казахстан;

<sup>1</sup>**Омарбеков Ардак Жарылкасынович** – к.м.н. асс. профессор кафедры хирургических болезней с курсом ангиохирургии и пластической хирургии НАО «Медицинский университет Астана»; 8 775 176 03 37: e-mail: a.omarbekov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2334-209X>, г.Астана, Республика Казахстан;

#### Автор для корреспонденции:

**Сайпиева Дана Талаповна** – ассистент Кафедры хирургических болезней с курсами ангиохирургии и пластической хирургии, НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 010000, г. Астана, Пр. Кабанбай батыра 58Б, корп. 4, кв.135.

**E-mail:** dsaipiyeva@gmail.com

**Тел.:** +7 778 651 71 20.



Получена: 03 Августа 2023 / Принята: 07 Февраля 2024 / Опубликовано online: 28 Февраля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.024

UDC 616.381-001.1:616-07-085-072.1

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЛАПАРОСКОПИЯ ПРИ ТРАВМАХ ЖИВОТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

**Марина А. Семикина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-000-3254-7927>

**Талгат А. Кусаинов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-000-3259-0980>

**Арип С. Салыков**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7732-4765>

**Марат К. Сыздыкбаев**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>

<sup>1</sup> Экибастузская городская больница, г. Экибастуз, Республика Казахстан;

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

### Резюме

**Введение.** У пациентов травмы живота связаны с серьезными осложнениями, ведущими к летальному исходу. Частота проникающих травм сильно различается по всему миру. Различается и мировой опыт лапароскопии у пациентов с травмами. Исследователями доказано, что лапароскопия играет все более значимую роль у пациентов с травмами живота.

**Цель.** Анализ литературы, отражающей актуальные сведения о диагностической и терапевтической лапароскопии при травмах живота.

**Стратегия поиска.** В данное исследование были включены публикации, преимущественно на английском языке, взятые для анализа из наиболее актуальных баз данных, таких как: PubMed, Embase, Scopus, Web of Science Core Collection. Ключевые запросы включали следующие термины: диагностическая лапароскопия, терапевтическая лапароскопия, диагностическая лапароскопия при травмах живота, терапевтическая лапароскопия при травмах живота, далее подходы к травмам живота и сравнение лапаротомических и лапароскопических операций при травмах живота. Глубина поиска составила преимущественно до 30 лет, так как тема редкая, источников последних лет не так много, поэтому были рассмотрены работы и более ранних лет, имеющих значительную научную ценность. Было найдено 102 статьи, из них для анализа было отобрано 71 статья.

**Результаты и выводы.** Представлены современные вопросы лапароскопии при травмах живота. Раскрыты подходы и стратегия выбора между лапароскопией и лапаротомией. Диагностическая и терапевтическая ценность лапароскопии представлена в виде различных клинических результатов. Сравнение результатов лечения между лапароскопией и лапаротомией в послеоперационном периоде по ряду показателей – летальности, осложнения, пребывание в стационаре. Лапароскопия стала методом выбора при многих острых хирургических состояниях. С годами растет число и значимость лапароскопических операций. Однако необходимы более тщательно спланированные рандомизированные клинические исследования, чтобы подтвердить ценность лапароскопии для диагностики и лечения травм живота.

**Ключевые слова:** лапароскопия, диагностическая лапароскопия, терапевтическая лапароскопия, стратегия выбора лапароскопии, травма живота.

### Abstract

## DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC LAPAROSCOPY FOR ABDOMINAL INJURIES. REVIEW

**Marina A. Semikina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-000-3254-7927>

**Talgat A. Kusainov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-000-3259-0980>

**Arip S. Salykov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7732-4765>

**Marat K. Syzdykbaev**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>

<sup>1</sup> Ekibastuz city hospital, Ekibastuz, the Republic of Kazakhstan;

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

**Introduction.** In patients, abdominal injuries are associated with serious complications leading to death. The incidence of penetrating trauma varies greatly around the world. Similarly, worldwide experience with laparoscopy in trauma patients varies. Researchers have proven that laparoscopy is playing an increasingly important role in patients with abdominal trauma.

**Aim.** To analyze the literature reflecting current information on diagnostic and therapeutic laparoscopy for abdominal injuries.

**Search strategy.** This study included publications, preferably in English, taken for analysis from the most relevant databases, such as: PubMed, Embase, Scopus, Web of Science Core Collection. Key queries included the following terms: diagnostic laparoscopy, therapeutic laparoscopy, diagnostic laparoscopy for abdominal trauma, therapeutic laparoscopy for abdominal trauma, then approaches to abdominal trauma and comparison of laparotomy and laparoscopic surgery for abdominal trauma. The depth of the search was mainly up to 30 years, since the topic is rare, there are not many sources

from recent years, so works from earlier years that have significant scientific value were also considered. 102 articles were found, of which 71 articles were selected for analysis.

**Results and conclusions.** The literature review highlights modern issues of laparoscopy for abdominal trauma. The approaches and strategy for choosing between laparoscopy and laparotomy are discussed. The diagnostic and therapeutic value of laparoscopy is presented in the form of various clinical results. Comparison of treatment results between laparoscopy and laparotomy in the postoperative period for a number of indicators - mortality, complications, hospital stay. In this review, laparoscopy has become the method of choice for many acute surgical conditions. Over the years, the number and importance of laparoscopic operations has increased. However, more carefully designed randomized clinical trials are needed to confirm the value of laparoscopy in the diagnosis and treatment of abdominal trauma.

**Keywords:** *laparoscopy, diagnostic laparoscopy, therapeutic laparoscopy, laparoscopy selection strategy, abdominal trauma.*

Түйіндеме

## **ІШ АСУЫНЫҢ ЗАРАҚАТЫНДАҒЫ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ЕМДЕУ ЛАПАРОСКОПИЯСЫ. ӘДЕБИЕТТЕРДІ ШОЛУ.**

**Марина А. Семикина<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-000-3254-7927>

**Талгат А. Кусаинов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-000-3259-0980>

**Арип С. Салыков<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7732-4765>

**Марат К. Сыздықбаев<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>

<sup>1</sup> Екібастұз қалалық ауруханасы бойынша, Екібастұз қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Пациенттерде іштің жарақаттары өлімге әкелетін ауыр асқынулармен байланысты. Бүкіл әлемде ену жарақатының жиілігі айтарлықтай өзгереді. Сол сияқты, жарақат алған науқастардағы лапароскопияны қолданудың әлемдік тәжірибесі әртүрлі. Зерттеушілер лапароскопияның абдоминальды жарақаты бар науқастарда маңызды рөл атқаратынын дәлелдеді.

**Мақсат.** Іштің жарақаттары кезіндегі диагностикалық және емдік лапароскопия туралы қазіргі ақпаратты көрсететін әдебиеттерді талдау.

**Іздеу стратегиясы.** Бұл зерттеуге PubMed, Embase, Scopus, Web of Science Core Collection сияқты ең сәйкес дерекқорлардан талдау үшін алынған, жақсырақ ағылшын тіліндегі жарияланымдар қамтылды. Негізгі сұрақтарға келесі терминдер кірді: диагностикалық лапароскопия, терапевтік лапароскопия, абдоминальды жарақатқа арналған диагностикалық лапароскопия, абдоминальды жарақатқа арналған терапевтік лапароскопия, содан кейін абдоминальды жарақатқа тәсілдер және абдоминальды жарақатқа арналған лапаротомия мен лапароскопиялық хирургияны салыстыру. Іздеу тереңдігі негізінен 30 жылға дейін болды, тақырып сирек болғандықтан, соңғы жылдардағы дереккөздер көп емес, сондықтан да бұрынғы жылдардағы елеулі ғылыми құндылығы бар жұмыстар қарастырылды. Негізінде 102 мақала табылды, оның 71-і қарауға таңдалды.

**Нәтижелер мен қорытындылар.** Әдебиеттерді шолу абдоминальды жарақаттарға арналған лапароскопияның заманауи мәселелерін көрсетеді. Лапароскопия мен лапаротомияны таңдау тәсілдері мен стратегиясы талқыланады. Лапароскопияның диагностикалық және емдік мәні әртүрлі клиникалық нәтижелер түрінде ұсынылған. Операциядан кейінгі кезеңде лапароскопия мен лапаротомия арасындағы емдеу нәтижелерін бірқатар көрсеткіштер бойынша салыстыру – өлім, асқынулар, ауруханада болу. Бұл шолуда лапароскопия көптеген жедел хирургиялық жағдайлар үшін таңдау әдісі болды. Жылдар өткен сайын лапароскопиялық операциялардың саны мен маңызы арта түсті. Дегенмен, абдоминальды жарақаттарды диагностикалау мен емдеуде лапароскопияның мәнін растау үшін мұқият әзірленген рандомизацияланған клиникалық зерттеулер қажет.

**Түйінді сөздер:** *лапароскопия, диагностикалық лапароскопия, терапевтік лапароскопия, лапароскопияны таңдау стратегиясы, абдоминальды жарақат.*

### **Библиографическая ссылка:**

Семикина М.А., Кусаинов Т.А., Салыков А.С., Сыздықбаев М.К. Диагностическая и терапевтическая лапароскопия при травмах живота. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2024. 1(Т.26). С. 201-209. doi 10.34689/SH.2024.26.1.024

Semikina M.A., Kusainov T.A., Salykov A.S., Syzdykbaev M.K. Diagnostic and therapeutic laparoscopy for abdominal injuries. Review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 201-209. doi 10.34689/SH.2024.26.1.024

Семикина М.А., Кусаинов Т.А., Салыков А.С., Сыздықбаев М.К. Іш асуының зарақатындағы диагностикалық және емдеу лапароскопиясы. Әдебиеттерді шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. 1 (Т.26). Б. 201-209. doi 10.34689/SH.2024.26.1.024

### Введение

Частота лапаротомий при колото-резаных ранениях живота неуклонно снижается с каждым десятилетием [50]. Уровень смертности от проникающей травмы живота зависит от пораженного органа, времени начала лечения и количества других пораженных органов. Самая низкая смертность у больных с поверхностным повреждением брюшной стенки, но, если повреждение проникло в брюшину и сочетается с гипотонией, ацидозом и гипотермией, летальность составляет более 50%. Смертность наиболее высока у лиц, перенесших сочетанное поражение сосудов брюшной полости. Несвоевременная доставка пациентов, дает большой процент смертности, который снижается при своевременной доставке больного в отделение неотложной помощи до 5%. Большинство смертей происходит в течение первых 24 часов после травмы. Факторы риска, предсказывающие смертность, включают женский пол, наличие шока по прибытии, задержку лечения и сопутствующую травму головы [25, 48, 69].

Травма живота классифицируется как тупая травма или ножевое ранение живота. Они могут быть непроникающими или проникающими при прохождении через брюшную полость. Эпидемиология сильно различается в зависимости от географического региона; однако все исследования сходятся во мнении о более высокой частоте тупых травм живота среди гражданского населения по сравнению с проникающими ранениями, на которые может приходиться примерно от 10 до 30% травм живота [22, 46]. Проникающие повреждения могут быть колото- или огнестрельными в 15% случаев [22].

Заболеваемость и смертность после травмы живота варьируются и составляют от 5% до 11% смертей [66], госпитализация и ведение в отделении неотложной помощи является независимым фактором снижения смертности и заболеваемости [4, 66].

**Цель.** Анализ литературы, отражающей актуальные сведения о диагностической и терапевтической лапароскопии при травмах живота.

**Стратегия поиска.** В данное исследование были включены публикации, преимущественно на английском языке, взятые для анализа из наиболее актуальных баз данных, таких как: PubMed, Embase, Scopus, Web of Science Core Collection. Ключевые запросы включали следующие термины: диагностическая лапароскопия, терапевтическая лапароскопия, диагностическая лапароскопия при травмах живота, терапевтическая лапароскопия при травмах живота, далее подходы к травмам живота и сравнение лапаротомических и лапароскопических операций при травмах живота. Глубина поиска составила преимущественно до 30 лет, так как тема редкая, источников последних лет не так много, поэтому были рассмотрены работы и более ранних лет, имеющих значительную научную ценность. Было найдено 102 статьи, из них для анализа было отобрано 71 статья.

### Результаты поиска

#### Подходы к пациентам с травмой живота

Всем пациентам с травмой живота, как тупой, так и проникающей, следует провести фокусированное исследование брюшной полости с ультразвуковым

исследованием при травме (FAST – Focused Assessment with Sonography for Trauma). Использование ультразвукового исследования на месте оказания неотложной помощи (POCUS – Point of Care Ultrasound) хорошо известно, особенно широко используется FAST-обследование. FAST состоит из четырех проекций: окологепаточное пространство (включая карман Моррисона), околоселезеночное пространство, перикард и таз [59].

Исследование FAST является отличным дополнением при первоначальной и даже последующей оценке травмы живота [6, 13].

При проникающей травме живота (большинство исследований не ограничивалось ножевыми ранениями) метод FAST продемонстрировал высокую специфичность (94,1–100%), но низкую чувствительность (28,1–100%) для диагностики внутрибрюшной свободной жидкости, предположительно крови, в случае травмы. Например, прогностическая ценность отрицательной внутрибрюшной жидкости при тупой травме живота в одном исследовании составляла 92% в начале исследования и увеличивалась до 96,6% отрицательная прогностическая ценность при последующем наблюдении в течение 24 часов. Это оперативное обследование с низким уровнем риска, дополнительным преимуществом которого является то, что пациенту не требуется покидать отделение неотложной помощи. Ультразвуковое исследование на месте оказания неотложной помощи широко доступно, может быть портативно и может предоставить практикующему врачу жизненно важные данные, когда другие, более сложные методы визуализации недоступны. 1-100%) для диагностики внутрибрюшной свободной жидкости, предположительно крови при травме. [55]. Например, отрицательная прогностическая ценность внутрибрюшной жидкости при тупой травме живота в одном исследовании составляла 92% в начале исследования и увеличивалась до 96,6% отрицательная прогностическая ценность при последующем наблюдении в течение 24 часов. [6].

Это оперативное обследование с низким уровнем риска, дополнительным преимуществом которого является то, что пациенту не требуется покидать отделение неотложной помощи. Ультразвуковое исследование на месте оказания неотложной помощи также широко доступен, портативен и может предоставить практикующему врачу жизненно важные данные, когда другие, более сложные методы визуализации недоступны. 1-100%) для диагностики внутрибрюшной свободной жидкости, предположительно крови при травме. [55].

Одним из подходов является селективное консервативное лечение (SNOM – Selective NonOperative Management) проникающих ранений живота, которое принято в травматологических центрах Южной Африки и США. Из-за низкой распространенности огнестрельных ранений в Западной Европе немногие склонны практиковать селективное консервативное лечение при огнестрельных ранениях, хотя оно считается и при колото-резаных ранениях [67].

Консервативное лапароскопическое лечение ножевых ранений живота связано с меньшим

количеством послеоперационных осложнений и более коротким сроком пребывания в стационаре, чем открытая операция [71].

Результаты показывают, что высококвалифицированные травматологические центры благополучно вылечили более 90% пациентов, включенных в эти исследования, без хирургического вмешательства. Важно отметить, что во все исследования для селективного консервативного лечения были отобраны только гемодинамически стабильные пациенты без снижения уровня сознания и признаков перитонита. Селективное консервативное лечение может быть более успешным у пациентов с огнестрельным ранением в правой торакоабдоминальной области, на боку или спине, чем в передней брюшной полости, а также при последовательных физикальных осмотрах, проводимых хирургами-травматологами. Эта практика также оказывается более успешной у пациентов, которым проводится обязательная компьютерная томография брюшной полости и таза, а также у пациентов с повреждениями почек при визуализации. Хотя селективное консервативное лечение связано с развитием ателектазов, инфекций и желчных свищей у пациентов с повреждениями печени, эти осложнения встречаются редко и, по-видимому, менее часты, чем те, которые исторически сообщалось после принудительной лапаротомии в аналогичных популяциях пациентов [47, 56, 70].

Последовательное физическое обследование бессимптомных пациентов или пациентов с легкой симптоматикой только с колотыми ранами живота может значительно снизить количество ненужных лапаротомий [49].

Селективное консервативное лечение под контролем компьютерной томографии с контрастным усилением может полностью избежать хирургического вмешательства, но существует опасность пропустить травму [30].

У больных с проникающими ранениями передней брюшной стенки лечение на основе диагностической лапароскопии и КТ (компьютерной томографии) приводило к сопоставимой продолжительности пребывания в стационаре. Значительное сокращение количества нетерапевтических операций может быть достигнуто с помощью подхода, основанного на компьютерной томографии с контрастным усилением [30].

Селективное консервативное лечение безопасно при выполнении в опытных травматологических центрах. Эта практика может быть особенно полезна при серийных физикальных осмотрах, проводимых хирургами-травматологами, у пациентов с огнестрельным ранением, затрагивающими правую торакоабдоминальную область, бок или спину вместо передней части живота, а также у тех, у кого при визуализации обнаружено поражение почек. Наиболее частыми причинами отсроченной лапаротомии у пациентов, перенесших селективное консервативное лечение, являются развитие перитонита или повышенная болезненность живота, оба из которых могут быть обнаружены в течение первых 24–48 часов после поступления в больницу при наличии

необходимого опыта и/или ресурсов для лечения. обеспечить своевременное вмешательство и спасение пациентов с недостаточностью селективного консервативного лечения [3].

Лечение проникающих ранений живота со временем изменилось от обязательной диагностической лапаротомии к селективному консерватизму. При изолированных ножевых ранениях живота решение начинают с гемодинамической стабильности больного. В операционную направляют нестабильных больных, а также больных с эвисцерацией или пункцией [53, 58].

Общепризнанными причинами перехода непосредственно к лапаротомии являются пациенты с перитонеальными симптомами, нестабильными жизненными показателями, эвисцерацией или очевидными признаками висцерального повреждения (например, кровавая рвота или макроскопическая кровь, в том числе ректально обнаруженная, свободный воздух при диагностической визуализации). Уход за гемодинамически стабильным пациентом часто определяется ресурсами, доступными клиницисту. Серийные клинические обследования, местное обследование ран и диагностическая визуализация являются тремя основными клиническими путями и будут определяться имеющимися ресурсами и зависеть от пораженной области живота. Рекомендуется гемодинамически стабильным пациентам с боковыми или задними повреждениями живота проводить диагностическую визуализацию, особенно КТ высокого разрешения, из-за сложности обнаружения забрюшинных поражений при серийном клиническом исследовании и более медленного прогрессирования поражений, которые становятся клинически очевидными в этом конкретном анатомическом пространстве. [54].

Местное исследование раны обычно используется при колотых ранах передней части живота, чтобы оценить, проникла ли передняя фасция. Этот подход ограничен сотрудничеством с пациентом, типом телосложения и типом ножевой раны. Явно отрицательный результат местного исследования раны может исключить серьезное повреждение брюшной полости, и при правильных клинических условиях пациентов можно безопасно выписать без дальнейшего обследования. Положительный результат местного исследования раны не обязательно указывает на необходимость экстренной лапаротомии, если у пациента нет ни одного из вышеперечисленных показаний для лапаротомии, и эти пациенты могут быть переведены либо на серийные клинические исследования, либо на диагностическую визуализацию, в зависимости от условий практики и доступных ресурсов [43].

Серийные клинические осмотры эффективны, когда осмотры проводятся через частые промежутки времени (4-6 часов), жизненно важные органы регистрируются через регулярные промежутки времени и лучше всего проводятся одним и тем же врачом (врачами), чтобы небольшие изменения в клинической картине не наблюдались [43].

Было показано, что этот подход надежен не только в снижении количества выполненных отрицательных

лапаротомий и общих затрат на здравоохранение, но также обладает высокой чувствительностью при выявлении пациентов, требующих отсроченной лапаротомии. Также было отмечено, что отсрочка времени лапаротомии не оказала существенного влияния на клинические исходы и длительность пребывания в стационаре. [14, 46].

Как и при любой травме, колото-резаные ранения живота следует систематически оценивать в соответствии со стандартным алгоритмом травм. Современные подходы изменили способы лечения ножевых ранений живота. То, что когда-то было обязательной лапаротомией и госпитализацией, теперь может заключаться только в осмотре раны и выписке домой для дальнейшего наблюдения. Выбор подхода зависит от многих факторов и должен решаться в клиническом случае индивидуально.

#### **Диагностическая лапароскопия при травмах**

Рост консервативного лечения пациентов со стабильной тупой травмой живота сопровождался ростом популярности дополнительных вмешательств для лечения травм и осложнений, ранее возникавших случайно во время диагностической лапаротомии. Накопление жидкости, утечка желчи и большие гематомы относятся к числу этих частых последствий, которые, в свою очередь, могут вызывать перитонит, кишечную непроходимость и реакции синдрома системной воспалительной реакции, которые, если их не лечить, увеличивают заболеваемость и продлевают госпитализацию и реабилитацию [64].

Диагностическая лапароскопия наиболее полезна для исследования диафрагмы при торакоабдоминальных повреждениях и определения возможности консервативного лечения изолированных повреждений печени [1, 21, 51].

Диагностическая лапароскопия чаще используется в Европе и Южной Америке, где больше энтузиазма уделяется лапароскопическому восстановлению полых вязких поражений. Точность диагностической лапароскопии при обнаружении травм зависит от места и типа травмы [21].

В целом, лапароскопия или торакоскопия полезны для выявления ран диафрагмы и облегчения минимально инвазивного лечения [10].

Однако полная оценка всех полых органов может быть затруднена, а забрюшинное пространство не поддается легкой оценке.

Существуют споры о роли диагностической лапароскопии в лечении проникающих ранений живота [32], но нет единого мнения о его роли [68].

Диагностическая лапароскопия из-за отсутствия стандартизации и систематизации процедуры не получила широкого распространения. В исследовании *Koto M.Z. (2017)* был предложен протокол систематического исследования с намерением предложить пошаговую процедуру исследования [31].

Как правило, метод направляет исследование четырех квадрантов: 1) наблюдение массивного поражения внутренних органов (печени, селезенки и почек); 2) оценка желудочно-кишечного тракта, включая переднюю и заднюю часть желудка и поджелудочную железу; 3) оценка малых петель от угла Трейца до

клапана слепой кишки; и 4) осмотр участка от толстой кишки до прямой кишки, а затем заматочного резервуара [37].

Исследование полости лапароскопией, учитывая тщательный отбор пациентов, должно включать методы исследования, упомянутые в предыдущих исследованиях, и другие вспомогательные задачи, имеющие решающее значение для успеха процедуры. В эти задачи входит позиционирование и перемещение операционного стола, а также выбор мест проколов для лучшей оценки органов при поиске повреждений и источников кровотечения. Техника и размещение троакара у каждого хирурга индивидуальны, но в целом целесообразно использовать пупочный порт для лапароскопа (10 мм), рабочий порт в правой подвздошной ямке (5 мм или 12 мм), парамедиальный вспомогательный порт, правый подреберье (5 мм), дополнительный порт (5 мм, левая подвздошная ямка), дополнительный порт (5 мм или 12 мм, левый подвздошный квадрант) [37].

Кроме того, изменение положения больного в положении лежа должно быть постоянным в зависимости от исследуемого участка живота. Кроме того, необходимо переместить хирурга, ассистентов и видеомонитор для лучшего обзора и представления областей, подлежащих оценке. Эргономика хирургической бригады имеет важное значение для этой техники и напрямую влияет на время операции и ее результат [2, 44].

Лапароскопия может подтвердить наличие разрыва брюшины и позволить активно исключить и лечить внутрибрюшную травму [57]. Исторически перитонит считался противопоказанием для лапароскопии [9] из-за теоретического риска развития злокачественной гиперкапнии, обусловленной повышенным поглощением углекислого газа на фоне тяжелой внутрибрюшной инфекции и воспаления брюшины, а также риска развития синдрома токсического шока вследствие повышенного поступления токсинов и бактерий в кровоток, чему способствует высокое внутрибрюшинное давление. Однако в последние десятилетия эта тема получила дальнейшее изучение, и преимущества лапароскопии были также продемонстрированы в случаях перитонита [60].

Что касается диагностического подхода, то компьютерная аксиальная томография или магнитно-резонансная томография не обеспечивают достаточной эффективности при исследовании поражения полых органов и брыжейки, но их преимущество заключается в том, что они не требуют нарушения брюшины. С другой стороны, лапароскопия в ряде исследований показала высокую точность выявления повреждений живота у стабильных больных с проникающими или тупыми ранениями, несмотря на повреждение брюшины, а также значительное снижение частоты нелеченых лапаротомий до 73% [27].

В контексте травмы живота также сообщалось о более низких показателях заболеваемости, более коротком пребывании в больнице и времени хирургического вмешательства [29]. Учитывая эти преимущества, среди прочего, лапароскопия становится безопасным и эффективным методом [24].

Как правило, самый безопасный подход — использовать лапароскопию, чтобы исключить или подтвердить разрыв брюшины. Если разрыва брюшины нет, то дальше действовать нет необходимости. Если имеется разрыв брюшины, то формальная лапаротомия исключит внутрибрюшное повреждение [12, 62].

По данным *Frerichs L. et al.* (2019), это произойдет за счет более высокого уровня негативных и нетерапевтических лапаротомий. У больных с колото-резаными ранениями живота и отсутствием прямых показаний к лапаротомии 19 из 41 больного (46%) выполнена лапароскопия. Впоследствии шесть случаев были переведены на лапаротомию, пять из которых были положительными. [20].

#### Лечебная лапароскопия при травмах

На сегодняшний день печень является наиболее часто поражаемым органом при тупой травме живота, причем более 80% больных лечатся без необходимости хирургического вмешательства [16, 35].

Отсроченная операция обычно считается неудачей консервативного лечения. Однако, по данным *Letoublon C. и соавт.* его все чаще рассматривают как часть общего плана лечения из-за осложнений, связанных с консервативным лечением, которые, как известно, требуют отсроченной операции [7, 19, 35]. Такое вмешательство может включать отсроченное лапароскопическое промывание брюшины.

Терапевтическая лапароскопия может занять больше места в лечении пациентов с травмами. Лапароскопический прогресс при травмах был медленным, и только за последние 20 лет были представлены доказательства в пользу терапевтической лапароскопии у стабильных пациентов. [18, 39].

Отсутствие систематизации и стандартизации лечения травм, связанных с диагностическим исследованием агрессивной среды, может заставить многих хирургов быть более осторожными в показаниях к терапевтической лапароскопии. Однако диагностическая лапароскопия служит не только для предотвращения ненужных лапаротомий, но и дает возможность радикального лечения травм. В серии случаев, описанных *Saribeyoglu K.* (2007), 88 пациентов с ножевыми ранениями подверглись лапароскопии, из которых у 51,1% была диагностическая лапароскопия без необходимости лечения, а у 28,4% после исследования были устранены некоторые повреждения с помощью лапароскопии. В этом исследовании с помощью лапароскопии удалось избежать в общей сложности 79,5% лапаротомий, демонстрируя значимые и положительные числа при использовании терапевтической лапароскопии. [61].

В парном анализе также сообщалось об успешных результатах применения лапароскопии при колотых и тупых травмах [8].

Другие хорошие результаты были получены после терапевтической лапароскопии, требующей наложения швов желудка и кишечника, резекции кишечника, лигирования сосудов брыжеечных и сальниковых сосудов, восстановления толстой кишки, операции Гартмана, холецистэктомии, дистальной резекции поджелудочной железы и спленэктомии. Все эти процедуры выполнялись с помощью эксклюзивной или видеолапароскопии (25%). [11, 17, 28].

Результаты *Chol et al.* (2003) предполагают, что лапароскопия является безопасной, выполнимой и эффективной процедурой для обследования и лечения гемодинамически стабильных пациентов с травмой живота и что она может уменьшить количество выполняемых нетерапевтических лапаротомий [11].

Опыт хирурга и безопасность при выполнении лапароскопических процедур при травмах остаются основным ограничивающим фактором для распространения и стандартизации методов. Актуальны различные вопросы, такие как характеристика исследовательских групп, показания к лапароскопии, механизмы травмы, анатомическая локализация поражений, место проведения процедуры, навыки хирурга и хирургическая техника. Эти переменные трудно стандартизировать или классифицировать для сравнений и количественных исследований [41, 63].

#### Сравнение терапевтического эффекта лапароскопии и лапаротомии

Хирургические результаты применения лапароскопической техники доступа к проникающим повреждениям живота у стабильных пациентов без пропущенных повреждений, низкий порог перехода к открытому доступу и, кроме того, отсутствие более высокого уровня осложнений по сравнению с группой лапаротомии. Продолжительность операции, пероральный прием пищи и продолжительность пребывания в больнице были ниже в группе полностью терапевтической лапароскопии. Это также показывает снижение вредного воздействия лапаротомии в контексте проникающей травмы живота, предлагая лапароскопическую технику подходящим пациентам, достигая более низких средних и поздних сопутствующих заболеваний. Можно отметить, что в группе, получавшей лапароскопическое лечение, не было пропущенных поражений, что вызывает наибольшую обеспокоенность у хирургов [24].

Исследователями сравнивалась смертность после лапароскопии и лапаротомии. *Wang J. et al.* (2022) провел метаанализ исследований [5, 9, 10, 15, 23, 26, 29, 33, 34, 36, 37, 39, 40, 42, 45, 52, 65], где зарегистрировано 123 случая смерти в группе лапароскопии и 208 случаев смерти в группе лапаротомии. Существенных различий в смертности между группами не было. [5.74 против 8.17%, RD -0.01, 95% CI (-0.03, 0.00), p = 0.09] [68].

Также в этом метаанализе *Wang J. et al.* (2022) сравнивались осложнения, раневые инфекции в послеоперационном периоде при лапароскопии и лапаротомии [9, 10, 15, 29, 33, 34, 36-39, 42, 45, 52, 65], а частота раневых инфекций составила 52 из 2055 (2,53%) пациентов в группе лапароскопии и 117 из 2416 (4,84%) пациентов в группе лапаротомии. У пациентов, перенесших лапароскопию, частота раневых инфекций была значительно ниже, чем в группе лапаротомии [RD -0.03, 95% CI (-0.06, -0.01), p = 0.002] [68].

В ряде исследований сообщается о более коротком пребывании в больнице после лапароскопии по сравнению с теми, кто перенес лапаротомию [9, 15, 23, 29, 34, 36-39, 42, 65].

Результаты метаанализа показали, что продолжительность пребывания пациентов,

перенесших лапароскопию, была значительно короче, чем у пациентов, перенесших лапаротомию [MD -3.83, 95% CI (-5.04, -2.62) дней,  $p < 0.00001$ ] [68].

Лапароскопия стала методом выбора при многих острых хирургических состояниях. Значение лапароскопии у пациентов с травмами с годами возросло, а хирургический опыт лапароскопии растет. Однако необходимы более тщательно спланированные рандомизированные клинические исследования, чтобы подтвердить ценность лапароскопии для диагностики и лечения травм живота.

#### Заключение

Лапароскопия выполняет скрининговую, диагностическую и терапевтическую роль. Лапароскопическая хирургия является безопасной, выполнимой и эффективной альтернативой открытой хирургии для подходящих пациентов с травмой живота, но вмешательство должно выполняться опытными хирургами в хорошо оснащенных медицинских учреждениях. Разработка конкретных руководств или протоколов может повысить ценность лапароскопии при травмах, но для этого потребуются больше доказательств более высокого качества. Низкий уровень пропущенных травм, сокращение продолжительности пребывания в больнице, более быстрое восстановление и снижение затрат делают ее привлекательной и безопасной альтернативой классической лапаротомии при травме. Однако его роль при повреждениях забрюшинных органов ограничена.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к конфликту интересов.

**Вклад авторов:** Авторы имели равноценный вклад при написании данной статьи.

**Финансирование** не заявлено.

Авторы подтверждают, что материалы, представляемые в данной статье, не были опубликованы в другом печатном издании.

#### Литература:

1. Ahmed N., Whelan J., Brownlee J., Chari V., Chung R. The contribution of laparoscopy in evaluation of penetrating abdominal wounds // *J Am Coll Surg*. 2005. 201(2):213-6.
2. Aitchison L.P., Cui C.K., Arnold A., Nesbitt-Hawes E., Abbott J. The ergonomics of laparoscopic surgery: a quantitative study of the time and motion of laparoscopic surgeons in live surgical environments // *Surg Endosc*. 2016. 30(11):5068-76.
3. Al Rawahi A.N., Al Hinai F.A., Boyd J.M., Doig C.J., Ball C.G., Velmahos G.C., et al. Outcomes of selective nonoperative management of civilian abdominal gunshot wounds: a systematic review and meta-analysis // *World J Emerg Surg*. 2018. 13:55.
4. Aldemir M., Tacyildiz I., Girgin S. Predicting factors for mortality in the penetrating abdominal trauma // *Acta Chir Belg*. 2004;104(4):429-34.
5. Birindelli A., Martin M., Khan M., Gallo G., Segalini E., Gori A., et al. Laparoscopic splenectomy as a definitive management option for high-grade traumatic splenic injury when non operative management is not feasible or failed: a 5-year experience from a level one trauma center with

minimally invasive surgery expertise // *Updates Surg*. 2021;73(4):1515-31.

6. Blackbourne L.H., Soffer D., McKenney M., Amortegui J., Schulman C.I., Crookes B., et al. Secondary ultrasound examination increases the sensitivity of the FAST exam in blunt trauma // *J Trauma*. 2004;57(5):934-8.

7. Carrillo E.H., Reed D.N., Jr., Gordon L., Spain D.A., Richardson J.D. Delayed laparoscopy facilitates the management of biliary peritonitis in patients with complex liver injuries // *Surg Endosc*. 2001;15(3):319-22.

8. Chakravarty S., Sarma D.R., Noor M., Panagiotopoulos S., Patel A.G. Laparoscopy has a therapeutic role in the management of abdominal trauma: A matched-pair analysis // *Int J Surg*. 2017;44:21-5.

9. Cherkasov M., Sitnikov V., Sarkisyan B., Degtiev O., Turbin M., Yakuba A. Laparoscopy versus laparotomy in management of abdominal trauma // *Surg Endosc*. 2008;22(1):228-31.

10. Chestovich P.J., Browder T.D., Morrissey S.L., Fraser D.R., Ingalls N.K., Fildes J.J. Minimally invasive is maximally effective: Diagnostic and therapeutic laparoscopy for penetrating abdominal injuries // *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78(6):1076-83; discussion 83-5.

11. Chol Y.B., Lim K.S. Therapeutic laparoscopy for abdominal trauma // *Surg Endosc*. 2003;17(3):421-7.

12. Cocco A.M., Bhagvan S., Bouffler C., Hsu J. Diagnostic laparoscopy in penetrating abdominal trauma // *ANZ J Surg*. 2019;89(4):353-6.

13. Dammers D., El Mounni M., Hoogland II, Veeger N., Ter Avest E. Should we perform a FAST exam in haemodynamically stable patients presenting after blunt abdominal injury: a retrospective cohort study // *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25(1):1.

14. Dayananda K., Kong V.Y., Bruce J.L., Oosthuizen G.V., Laing G.L., Clarke D.L. Selective non-operative management of abdominal stab wounds is a safe and cost effective strategy: A South African experience // *Ann R Coll Surg Engl*. 2017;99(6):490-6.

15. DeMaria E.J., Dalton J.M., Gore D.C., Kellum J.M., Sugerman H.J. Complementary roles of laparoscopic abdominal exploration and diagnostic peritoneal lavage for evaluating abdominal stab wounds: a prospective study // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2000;10(3):131-6.

16. Elkbuli A., Ehrhardt J.D., Jr., McKenney M., Boneva D. Successful utilization of angioembolization and delayed laparoscopy in the management of grade 5 hepatic laceration: Case report and literature review // *Int J Surg Case Rep*. 2019;59:19-22.

17. Ertekin C., Onaran Y., Guloglu R., Gunay K., Taviloglu K. The use of laparoscopy as a primary diagnostic and therapeutic method in penetrating wounds of lower thoracic region // *Surg Laparosc Endosc*. 1998;8(1):26-9.

18. Fabiani P., Iannelli A., Mazza D., Bartels A.M., Venissac N., Baque P., et al. Diagnostic and therapeutic laparoscopy for stab wounds of the anterior abdomen // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2003;13(5):309-12.

19. Franklin G.A., Richardson J.D., Brown A.L., Christmas A.B., Miller F.B., Harbrecht B.G., et al. Prevention of bile peritonitis by laparoscopic evacuation and lavage after nonoperative treatment of liver injuries // *Am Surg*. 2007;73(6):611-6; discussion 6-7.

20. Frerichs L., Smith N.R., Lich K.H., BenDor T.K., Evenson K.R. A scoping review of simulation modeling in built environment and physical activity research: Current status, gaps, and future directions for improving translation // *Health Place*. 2019;57:122-30.
21. Friese R.S., Coln C.E., Gentilello L.M. Laparoscopy is sufficient to exclude occult diaphragm injury after penetrating abdominal trauma // *J Trauma*. 2005;58(4):789-92.
22. Gad M.A., Saber A., Farrag S., Shams M.E., Ellabban G.M. Incidence, patterns, and factors predicting mortality of abdominal injuries in trauma patients // *N Am J Med Sci*. 2012;4(3):129-34.
23. Gao Y., Li S., Xi H., Bian S., Zhang K., Cui J., et al. Laparoscopy versus conventional laparotomy in the management of abdominal trauma: a multi-institutional matched-pair study // *Surg Endosc*. 2020;34(5):2237-42.
24. Gomez E.J.I., Vargas L.F.C., Lozada-Martinez I.D., Reyes M., Pedraza M., Forero N., et al. Laparoscopy has better performance than laparotomy in the treatment of stable penetrating abdominal trauma: A retrospective cross-sectional study in a trauma referral hospital in Colombia // *Health Sci Rep*. 2022;5(3):e640.
25. Guillen B., Cassaro S. Traumatic Open Abdomen. StatPearls. Treasure Island (FL)2022.
26. Huang G.S., Chance E.A., Hileman B.M., Emerick E.S., Gianetti E.A. Laparoscopic Splenectomy in Hemodynamically Stable Blunt Trauma // *JSLs*. 2017;21(2).
27. Johnson J.J., Garwe T., Raines A.R., Thurman J.B., Carter S., Bender J.S., et al. The use of laparoscopy in the diagnosis and treatment of blunt and penetrating abdominal injuries: 10-year experience at a level 1 trauma center // *Am J Surg*. 2013;205(3):317-20; discussion 21.
28. Kaban G.K., Novitsky Y.W., Perugini R.A., Haveran L., Czerniach D., Kelly J.J., et al. Use of laparoscopy in evaluation and treatment of penetrating and blunt abdominal injuries // *Surg Innov*. 2008;15(1):26-31.
29. Karateke F., Ozdogan M., Ozyazici S., Das K., Menekse E., Gulnerman Y.C., et al. The management of penetrating abdominal trauma by diagnostic laparoscopy: a prospective non-randomized study // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2013;19(1):53-7.
30. Kaur S., Bagaria D., Kumar A., Priyadarshini P., Choudhary N., Sagar S., et al. Contrast-enhanced computed tomography abdomen versus diagnostic laparoscopy-based management in patients with penetrating abdominal trauma: a randomised controlled trial // *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2022:1-10.
31. Koto M.Z., Matsevyich O.Y., Aldous C. Diagnostic Laparoscopy for Trauma: How Not to Miss Injuries // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018;28(5):506-13.
32. Koto M.Z., Matsevyich O.Y., Motilall S.R. The Role of Laparoscopy in Penetrating Abdominal Trauma: Our Initial Experience // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2015;25(9):730-6.
33. Lee P.C., Lo C., Wu J.M., Lin K.L., Lin H.F., Ko W.J. Laparoscopy decreases the laparotomy rate in hemodynamically stable patients with blunt abdominal trauma // *Surg Innov*. 2014;21(2):155-65.
34. Leppaniemi A., Haapiainen R. Diagnostic laparoscopy in abdominal stab wounds: a prospective, randomized study // *J Trauma*. 2003;55(4):636-45.
35. Letoublon C., Chen Y., Arvieux C., Voirin D., Morra I., Broux C., et al. Delayed celiotomy or laparoscopy as part of the nonoperative management of blunt hepatic trauma // *World J Surg*. 2008;32(6):1189-93.
36. Liao C.H., Kuo I.M., Fu C.Y., Chen C.C., Yang S.J., Ouyang C.H., et al. Gasless laparoscopic assisted surgery for abdominal trauma // *Injury*. 2014;45(5):850-4.
37. Lim K.H., Chung B.S., Kim J.Y., Kim S.S. Laparoscopic surgery in abdominal trauma: a single center review of a 7-year experience // *World J Emerg Surg*. 2015;10:16.
38. Lin H.F., Chen Y.D., Chen S.C. Value of diagnostic and therapeutic laparoscopy for patients with blunt abdominal trauma: A 10-year medical center experience // *PLoS One*. 2018;13(2):e0193379.
39. Lin H.F., Wu J.M., Tu C.C., Chen H.A., Shih H.C. Value of diagnostic and therapeutic laparoscopy for abdominal stab wounds // *World J Surg*. 2010;34(7):1653-62.
40. Lin P., Chen Y., Su S., Nan W., Zhou L., Zhou Y., et al. Diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing of bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of suspected pneumonia in immunocompromised patients // *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):416.
41. Mahajna A., Mitkal S., Bahuth H., Krausz M.M. Diagnostic laparoscopy for penetrating injuries in the thoracoabdominal region // *Surg Endosc*. 2004;18(10):1485-7.
42. Marks J.M., Youngelman D.F., Berk T. Cost analysis of diagnostic laparoscopy vs laparotomy in the evaluation of penetrating abdominal trauma // *Surg Endosc*. 1997;11(3):272-6.
43. Martin M.J., Brown C.V.R., Shatz D.V., Alam H.B., Brasel K.J., Hauser C.J., et al. Evaluation and management of abdominal stab wounds: A Western Trauma Association critical decisions algorithm // *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;85(5):1007-15.
44. Matern U. Ergonomic deficiencies in the operating room: examples from minimally invasive surgery // *Work*. 2009;33(2):165-8.
45. Miles E.J., Dunn E., Howard D., Mangram A. The role of laparoscopy in penetrating abdominal trauma // *JSLs*. 2004;8(4):304-9.
46. Mnguni M.N., Muckart D.J., Madiba T.E. Abdominal trauma in durban, South Africa: factors influencing outcome // *Int Surg*. 2012;97(2):161-8.
47. Moore E.E., Moore J.B., Van Duzer-Moore S., Thompson J.S. Mandatory laparotomy for gunshot wounds penetrating the abdomen // *Am J Surg*. 1980;140(6):847-51.
48. Muckart D.J., Meumann C., Botha J.B. The changing pattern of penetrating torso trauma in KwaZulu / Natal—a clinical and pathological review // *S Afr Med J*. 1995;85(11):1172-4.
49. Navsaria P.H., Berli J.U., Edu S., Nicol A.J. Non-operative management of abdominal stab wounds—an analysis of 186 patients // *S Afr J Surg*. 2007;45(4):128-30, 32.
50. Nicholas J.M., Rix E.P., Easley K.A., Feliciano D.V., Cava R.A., Ingram W.L., et al. Changing patterns in the management of penetrating abdominal trauma: the more things change, the more they stay the same // *J Trauma*. 2003;55(6):1095-108; discussion 108-10.



51. O'Malley E., Boyle E., O'Callaghan A., Coffey J.C., Walsh S.R. Role of laparoscopy in penetrating abdominal trauma: a systematic review // *World J Surg.* 2013;37(1):113-22.
52. Obaid O., Hammad A., Bible L., Ditillo M., Castanon L., Douglas M., et al. Open Versus Laparoscopic Repair of Traumatic Diaphragmatic Injury: A Nationwide Propensity-Matched Analysis // *J Surg Res.* 2021;268:452-8.
53. Patel A.N., Brenning C., Cotner J., Lovitt M.A., Foreman M.L., Wood R.E., et al. Successful diagnosis of penetrating cardiac injury using surgeon-performed sonography // *Ann Thorac Surg.* 2003 76(6):2043-6; discussion 6-7.
54. Pfeiffer R., Pape H.C. Missed injuries in trauma patients: A literature review // *Patient Saf Surg.* 2008;2:20.
55. Quinn A.C., Sinert R. What is the utility of the Focused Assessment with Sonography in Trauma (FAST) exam in penetrating torso trauma? // *Injury.* 2011;42(5):482-7.
56. Renz B.M., Feliciano D.V. Unnecessary laparotomies for trauma: a prospective study of morbidity // *J Trauma.* 1995;38(3):350-6.
57. Rozen W.M., Ma E.H., Jones I.T., Judson R.T. Emerging epidemic in Australia: abdominal stab wounds. Twenty-four months at a major trauma centre // *Emerg Med Australas.* 2007;19(3):262-8.
58. Rozycki G.S., Feliciano D.V., Ochsner M.G., Knudson M.M., Hoyt D.B., Davis F., et al. The role of ultrasound in patients with possible penetrating cardiac wounds: a prospective multicenter study // *J Trauma.* 1999;46(4):543-51; discussion 51-2.
59. Salen P.N., Melanson S.W., Heller M.B. The focused abdominal sonography for trauma (FAST) examination: considerations and recommendations for training physicians in the use of a new clinical tool // *Acad Emerg Med.* 2000;7(2):162-8.
60. Sangrasi A.K., Talpu K.A., Kella N., Laghari A.A., Rehman Abbasi M., Naeem Qureshi J. Role of laparoscopy in peritonitis // *Pak J Med Sci.* 2013;29(4):1028-32.
61. Saribeyoglu K., Pekmezci S., Baca B., Zengin K., Karatas A., Erenler Kilic I., et al. Laparoscopy offers diagnosis and treatment in abdominal stab injuries // *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2007;17(5):396-401.
62. Shah M., Galante J.M., Scherer L.A., Utter G.H. The utility of laparoscopic evaluation of the parietal peritoneum in the management of anterior abdominal stab wounds // *Injury.* 2014;45(1):128-33.
63. Sosa J.L., Arrillaga A., Puente I., Sleeman D., Ginzburg E., Martin L. Laparoscopy in 121 consecutive patients with abdominal gunshot wounds // *J Trauma.* 1995;39(3):501-4; discussion 4-6.
64. Streith L., Silverberg J., Kirkpatrick A.W., Hameed S.M., Bathe O.F., Ball C.G. Optimal treatments for hepatopancreato-biliary trauma in severely injured patients: a narrative scoping review // *Can J Surg.* 2020;63(5):E431-E4.
65. Trejo-Avila M.E., Valenzuela-Salazar C., Betancourt-Ferreira J., Fernandez-Enriquez E., Romero-Loera S., Moreno-Portillo M. Laparoscopic Versus Open Surgery for Abdominal Trauma: A Case-Matched Study // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017;27(4):383-7.
66. Velidedeoglu E., Ozdemir A., Ozenc A., Onat D., Sanac Y. Factors affecting postoperative mortality in abdominal trauma // *Int Surg.* 1992;77(3):198-202.
67. Waes O.V., Lieshout E.V., Silfhout D.V., Halm J.A., Wijffels M., Vledder M.V., et al. Selective non-operative management for penetrating abdominal injury in a Dutch trauma centre // *Ann R Coll Surg Engl.* 2020;102(5):375-82.
68. Wang J., Cheng L., Liu J., Zhang B., Wang W., Zhu W., et al. Laparoscopy vs. Laparotomy for the Management of Abdominal Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front Surg.* 2022;9:817134.
69. Weale R., Kong V., Manchev V., Bekker W., Oosthuizen G., Brysiewicz P., et al. Management of intra-abdominal vascular injury in trauma laparotomy: a South African experience // *Can J Surg.* 2018;61(3):158-64.
70. Weigelt J.A., Kingman R.G. Complications of negative laparotomy for trauma // *Am J Surg.* 1988;156(6):544-7.
71. Yang Z., Sun F., Ai S., Wang J., Guan W., Liu S. Meta-analysis of studies comparing conservative treatment with antibiotics and appendectomy for acute appendicitis in the adult // *BMC Surg.* 2019;19(1):110.

#### Сведения об авторах:

1. Семикина Марина Александровна, врач эндоскопист, Заведующая хирургическим отделением КГП на ПХВ «Экибастузская городская больница» г. Экибастуз, Казахстан. <https://orcid.org/0000-000-3254-7927> E-mail: [marinaekibastuz@mail.ru](mailto:marinaekibastuz@mail.ru), тел. 8 701 445 69 59;
2. Кусаинов Талгат Абихасович, врач эндоскопист КГП на ПХВ «Экибастузская городская больница», г. Экибастуз, Казахстан. <https://orcid.org/0000-000-3259-0980>, E-mail: [kusainov.talगत@mail.ru](mailto:kusainov.talगत@mail.ru), тел. 8 701 668 75 58;
3. Салықов Әріп Саламатұлы, врач эндоскопист КГП на ПХВ «Экибастузская городская больница», г. Экибастуз, Казахстан, <https://orcid.org/0000-0001-7732-4765>, E-mail: [Arip-94@mail.ru](mailto:Arip-94@mail.ru), тел. 8 701 141 66 65

#### Контактная информация:

Сыздықбаев Марат Келисович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии и реаниматологии, НАО «Медицинский университет Семей», Университетская клиника НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан; <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>,

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Сеченова 1.

E-mail: [fortunato74@mail.ru](mailto:fortunato74@mail.ru)

Телефон: +7 777 633 47 57

Received: 30 November 2023 / Accepted: 21 January 2024 / Published online: 28 February 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.025

UDC 616.131.3-07:615.849

## DIAGNOSTIC METHODS FOR STUDYING THE COMMON TRUNCUS ARTERIOSUS IN RADIOLOGY

**Aigerim A. Ganiyeva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-7350-5685>

**Raushan I. Rakhimzhanova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3490-6324>

**Tairkhan B. Dautov**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5267-0108>

**Zhanar S. Abdrakhmanova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1890-0862>

**Zhanar Zh. Kozhakhmetova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7255-0955>

**Assel K. Almussina**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9031-3486>

**Almas Zh. Bimakhan**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3100-3389>

**Valeriy S. Ignatyev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-3607-2936>

<sup>1</sup> NJSC “National Research Cardiac Surgery Center”, Department of Radiology, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NCJSC “Astana Medical University”, Scientific Research Institute of Radiology named after ZH.H. Khamzabayev, Astana, Republic of Kazakhstan.

<sup>3</sup> “University Medical Center” corporate fund, Department of Radiology and Nuclear Medicine, Astana, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction.** Providing an accurate radiological report is important because the optimal timing and procedure for truncus arteriosus repair is determined based on morphological characteristics. It is necessary to take into account the advantages and disadvantages of each method to help clinicians.

**Aim:** Review of diagnostic methods used in radiology to study the common truncus arteriosus according to the literature.

**Search strategy.** To search for literature, we used the PubMed, Scopus and Google Scholar databases, without limiting the depth of the search. This is due to the importance of foundational fundamental works, both of the past and the beginning of the 21st century, revealing basic issues in describing the anatomy and classification of the arterial trunk, understanding the natural history, the results of surgical treatment, the latest research in the field of diagnosis and treatment, reflecting current trends and practice. *Inclusion criteria for the review:* publications with full text, clear conclusions, published in English. *Exclusion criteria:* duplicate articles, incomplete articles, articles with paid access, summary of the reports, abstracts, advertising articles. As a result, 65 articles were accepted for analysis.

**Results.** Diagnostic methods for studying the common truncus arteriosus in radiology include chest radiography, echocardiography, computed tomography, cardiac magnetic resonance imaging, if necessary, cardiac catheterization and angiography. Each of the listed methods has its own advantages and disadvantages.

**Conclusions:** Analysis and further diagnosis of conotruncal pathologies based on data from computed and magnetic resonance imaging, cardiac catheterization, and echocardiography are expected to be effective with an integrated approach.

**Keywords:** *common truncus arteriosus, diagnosis, echocardiography, X-ray, computed tomography, catheterization, Magnetic resonance imaging.*

### Резюме

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ОБЩЕГО АРТЕРИАЛЬНОГО СТВОЛА В РАДИОЛОГИИ

**Айгерим А. Ганиева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-7350-5685>

**Раушан И. Рахимжанова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3490-6324>

**Тайрхан Б. Даутов**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5267-0108>

**Жанар С. Абдрахманова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1890-0862>

**Жанар Ж. Кожакметова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7255-0955>

**Асель К. Альмусина**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9031-3486>

**Алмас Ж. Бимахан**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3100-3389>

**Валерий С. Игнатьев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-3607-2936>

<sup>1</sup> НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», Отделение радиологии, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Астана», НИИ радиологии имени Ж.Х. Хамзабаева, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Корпоративный фонд «University Medical Center», Департамент радиологии и ядерной медицины, г. Астана, Республика Казахстан.

**Актуальность.** Предоставление точного радиологического заключения является важным, поскольку оптимальные сроки и процедура пластики артериального ствола определяются на основе морфологических характеристик. Необходимо учитывать преимущества и недостатки каждого метода, для помощи клиницистам.

**Цель.** Обзор диагностических методов, используемых в радиологии для изучения общего артериального ствола по данным литературы.

**Стратегия поиска.** Для поиска литературы мы использовали базы данных PubMed, Scopus и Google Scholar, без ограничения глубины поиска. Это связано с важностью основополагающих фундаментальных работ, как прошлого, так и начала 21 века, раскрывающих базовые вопросы по описанию анатомии и классификации артериального ствола, пониманию естественной истории, результатов хирургического лечения, последние исследования в области диагностики и лечения, отражающие современные тенденции и практику. *Критерии включения в обзор:* публикации с полным текстом, четкими выводами, опубликованные на английском языке. *Критерии исключения:* повторяющиеся статьи, неполные статьи, статьи с платным доступом, краткое изложение докладов, тезисы, рекламные статьи. В результате для анализа было принято 65 статей.

**Результаты поиска.** К диагностическим методам изучения общего артериального ствола в радиологии относятся рентгенография грудной клетки, эхокардиография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография сердца, при необходимости катетеризация сердца и ангиография. Каждый из перечисленных методов имеет свои преимущества и недостатки.

**Выводы:** Анализ и дальнейшая диагностика патологий конотрункуса на основании данных компьютерной и магнитно-резонансной томографии, катетеризации сердца, эхокардиографии предполагаются эффективными при комплексном подходе.

**Ключевые слова:** общий артериальный ствол, диагностика, эхокардиография, рентген, компьютерная томография, катетеризация, магнитно-резонансная томография.

Түйіндеме

## РАДИОЛОГИЯДА ЖАЛПЫ ТРУНКУС АРТЕРИОЗЫН ЗЕРТТЕУДІҢ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ ӘДІСТЕРІ

**Айгерім А. Ғаниева<sup>2</sup>,** <https://orcid.org/0009-0006-7350-5685>

**Раушан И. Рахимжанова<sup>2</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-3490-6324>

**Тайрхан Б. Даутов<sup>3</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-5267-0108>

**Жанар С. Абдрахманова<sup>2</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-1890-0862>

**Жанар Ж. Кожаметова<sup>2</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-7255-0955>

**Асель К. Альмусина<sup>2</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-9031-3486>

**Алмас Ж. Бимахан<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-3100-3389>

**Валерий С. Игнатъев<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0009-0000-3607-2936>

<sup>1</sup> КеАҚ «Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы», радиология бөлімі, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> КеАҚ «Астана медицина университеті», Ж.Х. Хамзабаев атындағы Радиология ғылыми-зерттеу институты, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «University Medical Center» корпоративтік қоры, Радиология және ядролық медицина кафедрасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі:** Дәл радиологиялық қорытынды беру өте маңызды, өйткені жалпы трункус артериозын пластикалық операция оңтайлы уақыты мен процедурасы морфологиялық сипаттамаларға байланысты анықталады. Дәрігерлерге көмектесу үшін әрбір әдістің артықшылықтары мен кемшіліктерін ескеру қажет.

**Мақсаты:** Әдебиеттерге сәйкес жалпы трункус артериозын зерттеу үшін рентгенологияда қолданылатын диагностикалық әдістерге шолу.

**Іздеу стратегиясы:** Әдебиеттерді іздеу үшін біз іздеу тереңдігін шектемей, PubMed, Scopus және Google Scholar дерекқорларын қолдандық. Бұл трункус артериоздың анатомиясы мен жіктелуін сипаттау, табиғи тарихты, хирургиялық емдеу нәтижелерін түсіну, қазіргі тенденциялар мен тәжірибелерді көрсететін диагностика мен емдеудің соңғы зерттеулері бойынша негізгі сұрақтарды ашатын өткен және 21 ғасырдың басындағы іргелі жұмыстардың маңыздылығына байланысты. Рецензияға енгізу критерийлері: толық мәтіні бар басылымдар, тұжырымдары нақты, ағылшын тілінде жарияланған. Шығарылатын критерийлер: қайталанатын мақалалар, толық емес мақалалар, ақылы мақалалар, баяндамалардың қысқаша мазмұны, тезистер, жарнамалық мақалалар. Қорытындысында 65 мақала талдауға қабылданды.

**Нәтижелер:** Радиологияда трункус артериозын зерттеудің диагностикалық әдістеріне кеуде қуысының рентгенографиясы, эхокардиография, компьютерлік томография, жүрек магнитті-резонансты томографиясы, қажет

болған жағдайда жүрек катетеризациясы және ангиография жатады. Аталған әдістердің әрқайсысының өзіндік артықшылықтары мен кемшіліктері бар.

**Қорытындылар:** Компьютерлік және магниттік-резонанстық томография, жүрек катетеризациясы, эхокардиография деректері негізінде конотрункус патологияларын талдау және одан әрі диагностикалау кешенді тәсілмен тиімді деп болжанады.

**Түйінді сөздер:** *туа біткен жалпы трункус артериозы, диагностика, эхокардиография, рентген, компьютерлік томография, катетеризация, магнитті-резонансты томография.*

#### **Bibliographic citation:**

Ganiyeva A.A., Rakhimzhanova R.I., Dautov T.B., Kozhakhmetova Zh.Zh., Almussina A.K., Bimakhan A.Zh., Ignatyev V.S. Diagnostic methods for studying the common truncus arteriosus in radiology // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 210-219. doi 10.34689/SH.2024.26.1.025

Ганиева А.А., Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Кожаметова Ж.Ж., Альмусина А.К., Бимахан А.Ж., Игнатьев В.С. Диагностические методы изучения общего артериального ствола в радиологии // *Наука и Здравоохранение*. 2024. 1(Т.26). С. 210-219. doi 10.34689/SH.2024.26.1.025

Ганиева А.А., Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Кожаметова Ж.Ж., Альмусина А.К., Бимахан А.Ж., Игнатьев В.С. Радиологияда жалпы трункус артериозды зерттеудің диагностикалық әдістері // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. 1 (Т.26). Б. 210-219. doi 10.34689/SH.2024.26.1.025

#### **Introduction**

Truncus arteriosus (CAT) is an infrequent congenital abnormality, among congenital heart defects accounting for approximately 0.21–0.34%. According to a number of authors, there is no gender predisposition [5, 9, 30, 44, 47, 59], but according to *M. Koplay*, there is a slight predisposition in males [28]. It is distinguished by its composition of a solitary arterial trunk emerging from the ventricles, generating the coronary arteries, aorta, and pulmonary arteries (PA). Almost always, this lesion occurs against the background of the usual arrangement of the atria and concordant atrioventricular connections and, most often, against the background of a concomitant ventricular septal defect (VSD). Substantial morphological diversity exists in the branches of the main trunk of large arteries, forming the foundation for all principal subclassification systems. The expressions vary significantly and rely on morphological differences, the extent of regurgitation in the truncal valve, and the relative resistance of the vasculature in the pulmonary and systemic arteries, often presenting less frequently with cyanosis and more often with tachypnea due to pulmonary hypercirculation [5, 9].

The defect is usually fatal without treatment, with an average age of death of 2.5-6 months. Without surgical treatment, 80% of sick children die by 1 year of life, many in early infancy [5, 7, 22, 35].

The timing of recovery of CAT continues to be a subject of debate. Some surgeons recommend elective repair of CAT without major concomitant cardiac anomalies during the first quarter of life, others prefer primary neonatal repair [5].

According to *C. Marcelletti et al.*, 15-30% of patients had survival of up to 5 years. Ideal candidates for surgery are children 5-12 years old [35].

According to a study by *F. Henley et al.*, the intermediate survival rate in children from 1 to 4 years for most forms of truncus arteriosus is close to 100%. The absence of risks associated with young age and low weight, the absence of serious problems with the use of small homografts, the specific benefits associated with the pulmonary vasculature, and the general benefits associated with ensuring a normal cardiovascular system indicate that the truncus arteriosus should be restored in the neonatal

period as planned [20, 45, 54]. Preoperative moderate or severe CAT valve insufficiency is one of the most important factors influencing mortality in children with truncus arteriosus [40, 58].

Data from *L. Thompson et al.* suggest that truncal valve repair is effective and durable, and our current recommendation is that it should be the first option in virtually all neonates with large truncal valve regurgitation [53].

An ideal imaging modality should be readily available, rapid, noninvasive, radiation-free, require no sedation or anesthesia, have no contraindications, and provide all necessary diagnostic data [25].

Patients with CAT can be evaluated using echocardiography, contrast-enhanced computed tomography (CTA), Cardiac Magnetic Resonance Imaging (MRI), and cardiac catheterization. Also, reoperations and catheter-based interventions are possible for most patients during childhood [39].

Existing anatomical features and associated physiological consequences influence the timing and technique of surgical treatment. An accurate preoperative diagnosis is very important, since the optimal timing and procedure for truncus arteriosus repair is determined based on morphological characteristics. *S. Gupta et al.* emphasize the importance of detailed knowledge of the origin of the pulmonary and coronary arteries for surgical treatment [19].

Thus, the versatility of this defect, the predominant occurrence in newborns, the morphological orientation in the choice of surgical treatment tactics requires thoughtfulness in the choice of diagnostic method.

**Aim:** To provide a comprehensive overview of the diagnostic techniques used in radiology to study the common truncus arteriosus, with the goal of supporting the medical community in improving the diagnosis and care of patients with this condition.

**Search strategy:** In this review a comparative analysis of radiological research methods was carried out: EchoCG, X-ray, CT, MRI, used in the diagnosis and assessment of the common arterial trunk.

We used PubMed, Scopus, and Google Scholar databases to search the literature. In this case, the search

depth covers both articles published in the past (for example, the work of Collett and Edwards in 1949) and more modern publications (for example, the work of Gupte and Aggarwal in 2020). Thus, the search depth includes a period of more than 70 years, from 1949 to the present, which provides a wide coverage of the literature on the topic of the truncus arteriosus. The work of Collett and Edwards, published in 1949, represents one of the earliest studies of the anatomy and classification of the truncus arteriosus that is still used today. Works published in the late 20th century contribute to the understanding of the natural history, classification, and results of surgical treatment in patients with truncus arteriosus. More recent publications, such as those by Gupte and Aggarwal published in 2020, represent the latest research and updates in the diagnosis and treatment of truncus arteriosus, reflecting current trends and practice. Inclusion criteria for the review: studies conducted in patients diagnosed with truncus arteriosus, published in English. *Inclusion criteria for the review:* studies conducted in patients diagnosed with truncus arteriosus, published in English. Key terms: “common arterial trunk”, “morphology of the heart with the common arterial trunk”, “conotruncus”, “cardiac echocardiography”, “magnetic resonance imaging”, “computed tomography”, “cardiac catheterization”. *Exclusion criteria:* studies conducted on patients diagnosed with truncus arteriosus, with clear conclusions, articles published in other languages. Consequently, 65 articles were selected for this review. A limitation of selecting only

65 articles to cover the topic is that many of the available articles may not be directly related to diagnostic techniques for studying the truncus arteriosus in radiology. Some of them may focus on treatment and intensive care techniques, genetic studies, pathophysiology, epidemiology and other aspects of this pathology. This limitation may reduce the representativeness of the study, as some of the available information may not be relevant to the topic.

**Search results and discussion**

Common arterial trunk (CAT) is an uncommon congenital heart anomaly, accounting for less than 3% of all congenital heart defects. Indications of CAT encompass a solitary large artery emerging from the heart’s base, facilitating systemic, coronary, and pulmonary circulation, along with the presence of a ventricular septal defect [3, 21]. The solitary truncus arteriosus originating from the heart is primarily situated above the right ventricle in 42% of instances, above the left ventricle in 16% of instances, and is evenly distributed between the ventricles in 42% of instances. [42].

**Classification.**

The greatest anatomical variability depends on the branching arrangement of the trunk. Thus, this feature should have played and played a role in the classification [11].

There are two classification options: *Collett and Edwards (C-E)*, and *Van Praagh*, which are still used to describe the anatomical variants of CAT, as well as a modified *Van Praagh* classification (Fig. 1). [56]

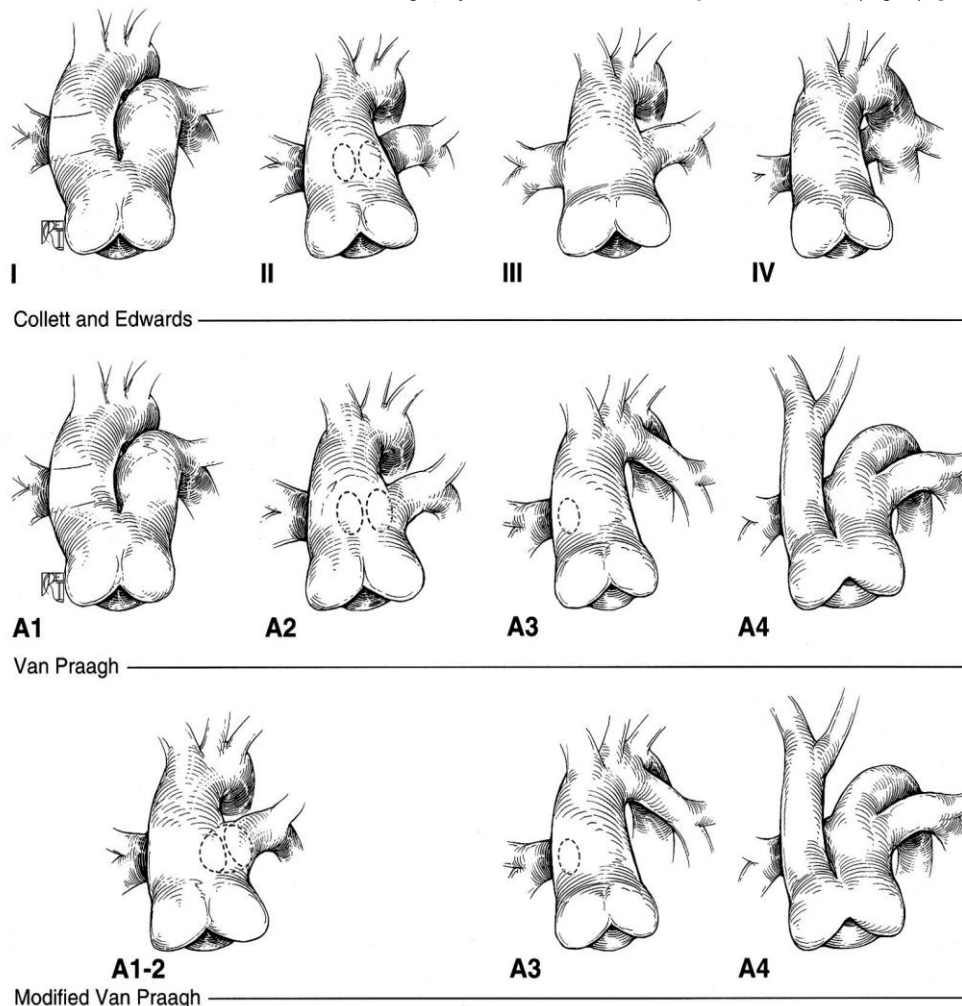


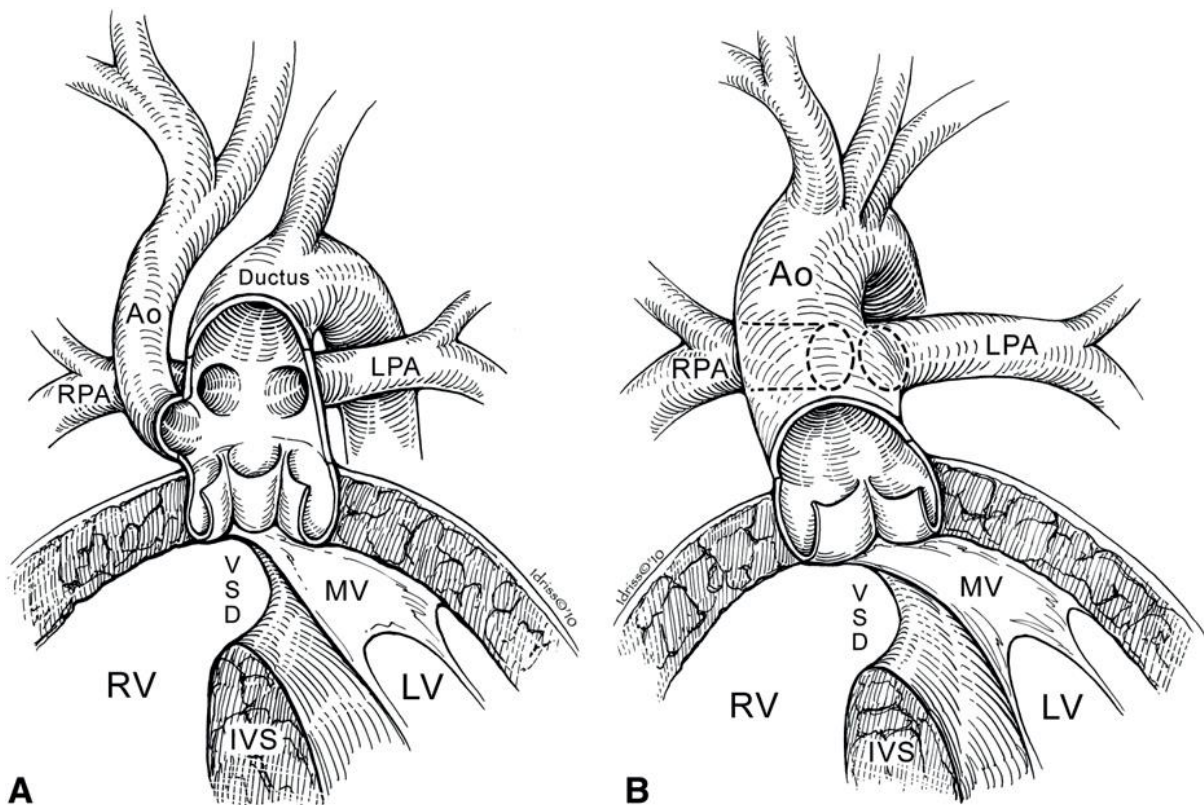
Figure 1. Collett and Edwards, Van Praagh, and modified Van Praagh common arterial trunk classifications [42].

The *R. Collet and J. Edwards* classification (1949) includes 4 types associated with different stages of delayed development of the conotruncus. Type 1 - the pulmonary trunk and ascending aorta arise from the common truncus arteriosus. In type 2, the right and left branches arise close to each other from the posterior wall of the common arterial trunk. Type 3 involves the origin of one or both pulmonary arteries independently from both sides of the common truncus arteriosus. In type 4, there are no pulmonary arteries; in turn, large bronchial arteries are identified, which provide arterial circulation to the lungs [10, 60].

In 1965, *R. Van Praagh* published a new classification, according to which he distinguishes two types: Type A, where a ventricular septal defect is determined; without ventricular septum, type B. Both types are also classified in terms of the main arteries: type 1 - the aortopulmonary septum is partially formed, where the partially separated main pulmonary artery is identified; in type 2 - the main pulmonary artery is absent due to the complete disappearance of the anteroposterior septum, and both branches of the pulmonary artery originate from the CAT; with type 3 - one lung is supplied with blood by a collateral artery, and one branch is present; in type 4, a large PDA is determined, which leads to narrowing of the aorta at the level of the isthmus [63, 64].

In 2000, a new modified *Van Praagh* classification was proposed, according to which SAT is divided into 3 categories: with confluent pulmonary arteries ("large aorta type"); type 2 with one pulmonary artery missing or "large aorta type with one pulmonary artery missing" (Van Praagh type 3); and type 3 with interruption of the aortic arch or severe coarctation is the "large pulmonary artery type" (Van Praagh type A4) [24, 46].

*Russell H.M. et al* recently suggested an alternative and more pragmatic categorization centered on the aortic or pulmonary dominance of CAT, which also underscores the nature of systemic intrapericardial pathways [46]. This classification harmonizes various existing categorizations of CAT patients, establishing a common terminology for all healthcare practitioners and serving as the foundation for a more suitable surgical approach, as previously highlighted by Jacobs. Essentially, the patterns of pulmonary artery origin in aortic-dominant patients can be characterized by either a proximate origin from the common trunk, a distinct origin from the common trunk, or one branch of the pulmonary artery emerging from the common trunk while the other branch is supplied by a persistently open ductus arteriosus (Fig. 2).



**Figure 2. Russell common arterial trunk classification.**

**(A)** Describes pulmonary trunk dominance as a major pathway with a small aortic component and a truly confluent pulmonary artery component. **(B)** Describes aortic trunk dominance of adjacent origin from the major pathway of the pulmonary arteries but separate origin. Ao: Aorta; IVS: Interventricular septum; LPA: Left pulmonary artery; LV: Left ventricle; MV: Mitral valve; RPA: Right pulmonary artery; RV: Right ventricle; VSD: Ventricular septal defect.

(Paolo de Siena, Mohamed G., Qiang C., Deana Y., Massimo C. Common arterial trunk: review of surgical strategies and future research, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 9:12, 1527-1538.)

### Diagnosics

The diagnosis of the common truncus arteriosus can be established prenatally or after the birth of the child using ultrasound diagnostics. Also, as a rule, this defect is suspected when a chest x-ray reveals cardiomegaly and increased pulmonary pattern in children with cyanosis and a cardiac murmur [63].

An accurate preoperative diagnosis is very important since the optimal timing and procedure for truncus arteriosus repair is determined based on morphological characteristics [3, 4, 23, 61].

As the patient ages, optimal imaging modalities will change based on patient characteristics and clinical findings. The advantages and disadvantages of each method should be weighed in each case so that optimal information can be provided to assist clinicians [25].

In diagnosing of CAT, chest **radiography** may be the first simplest method [28]. Based on chest X-ray data, it can be said that the combination of cardiomegaly with an oval configuration, an enhanced pulmonary pattern, a narrow superior mediastinum, a "shoe-shaped" heart and a right-sided aortic arch in a patient with cyanosis convincingly indicates a preliminary diagnosis of the common truncus arteriosus [9, 63]. This modality is often used to monitor and monitor overall cardiorespiratory status and complications [25]. However, X-ray findings are often not diagnostic [44].

**Echocardiography** is the main, rapid, non-radiation and non-invasive method for diagnosing CAT, both prenatally and during the newborn period [28]. In general, transesophageal echocardiography is rarely performed in children [25, 36, 38, 52, 54, 62].

Prenatal diagnosis of CAT remains challenging and is associated with high rates of elective termination of pregnancy [50].

The accuracy of prenatal diagnosis of congenital heart defects, including CAT, has improved over the past several decades with the standardization of more thorough obstetric ultrasound screening. Fetal echocardiography provides prenatal diagnosis of the fetus, provides a detailed image of the excretory tracts and main arteries, but requires further research [15, 25, 42, 44]. When the pulmonary valve and right ventricular outflow tract cannot be identified on a fetal echocardiogram, differentiation between CAT and other congenital heart defects with semilunar valve atresia may be difficult [1, 50].

The most common indication for prenatal screening is a family history of congenital heart defects, especially in patients with "conotruncal" anomalies, a family history of DiGeorge syndrome, and in fetuses with midline defects. Although prenatal diagnosis of CAT has not been shown to improve survival, it allows for prenatal parental counseling and management team training, and avoids late diagnosis with the risk of progressive coronary steal because pulmonary vascular resistance is reduced, leading to ischemic myocardial dysfunction and sudden death or development of significant pulmonary arterial hypertension. To avoid these complications, the standard of care is complete surgery within the first few weeks of life, for which fetal diagnosis can help better prepare [9].

However, according to G. Sharland [10], the frequency of prenatal detection of this type of cardiac anomaly is low. Also, according to D. Laux *et al*, the accuracy of prenatal

diagnosis of the anatomical subtype of CAT is insufficient to adapt neonatal management and predict outcome. Truncal valve dysfunction is probably not amenable to reliable prenatal assessment [32].

In the neonatal period, echocardiography remains the primary and, in most cases, the only assessment before surgery, which in turn can guide the cardiologist to select the next best imaging modality [25]. Echocardiography provides an accurate assessment of cardiac anatomy in the truncus arteriosus. This method remains the main preoperative and intraoperative assessment tool, as well as for continuous monitoring of patients with this defect [18, 30, 41].

In turn, **contrast-enhanced computed tomography** is a non-invasive method, which makes it possible to view three-dimensional images with high resolution, where the number, type of branching of large collaterals, and other anomalies of the heart and chest organs are determined. [8, 16, 17, 23, 27, 33, 65].

As is known, conotruncal anomalies are often associated with complex and unique geometries. CT has become a reliable diagnostic tool in the preoperative and postoperative evaluation of conotruncal abnormalities. It can provide rapid thin-section images to aid in preoperative planning and postoperative surveillance of conotruncal abnormalities [57]. The greatest clinical use of CT imaging is in critically ill patients or patients with implanted devices. With continued advances in CT technology, including increasingly rapid image acquisition, ever-reducing radiation and contrast agent requirements, and more robust post-processing options, the role of CT is likely to increase in the near future [30, 34, 43, 51, 54, 55].

According to P. Kumar *et al.*, the minimum requirement for obtaining diagnostic images of optimal quality is a multidetector CT with 64 slices [30]. Submillimeter spatial resolution is made possible by the increased speed and resolution available with multidetector CT [25].

Sharma's study, which used 256-slice dual-energy CT, found it to be a useful imaging tool for analyzing persistent truncus arteriosus. Moreover, it helps in treatment planning by simultaneously assessing associated cardiac and extracardiac abnormalities and providing useful airway information [47].

Radiation exposure is a major concern for children, as they are more sensitive to radiation and have a longer life expectancy than adults. Although there is a risk of contrast agent-induced nephropathy, this risk is less compared with catheter angiography [30].

Also, T. Klink *et al.* in studies using low-dose 256-slice CT in 12 patients, cardiovascular computed tomography angiography (CTA) can be performed in neonates and infants with hemodynamic and/or respiratory compromise with very low radiation doses and diagnostic image quality using single-frame axial 256-MSCT without an ECG trigger. Reducing the tube voltage to 80 kV is the key to significantly reducing radiation doses for CTA examinations of the heart and great vessels without compromising image quality or diagnostic performance [27, 64].

Leschka S. *et al* report the high spatial and temporal resolution provided by multidetector CT, combined with short scanning times, allowing the use of no or only short-term sedation when examining patients with congenital heart defects [33].

Also, according to *Sharma A. et al*, the current dual-energy computed tomography is very valuable for determining the exact anatomy of the common arterial trunk, correctly determining the origin of the pulmonary component and its distance from the origin of the left main coronary artery. This is particularly useful for characterizing associated abnormalities [47].

CT has great potential for demonstrating vascular anatomy, especially the anatomy of the pulmonary arteries and aortopulmonary collateral vessels, which may be difficult to study with echocardiography [27].

*Kumar P. et al* note the possibility of reproducing three-dimensional printed models of the cardiovascular system using computed tomography methods, demonstrating the exact anatomy of organs, which allows for surgical modeling and simulation of the course of an operation comparable to the real one [30].

Although CT imaging is associated with high radiation exposure, which is a major concern in pediatric patients, technical improvements such as wider detectors, shorter gantry rotation times, tube current modulation, and z-flying focal spot technique, among others, are being used to reduce radiation doses while maintaining the quality of diagnostic images [2, 8].

**Cardiac magnetic resonance imaging (MRI)** has been used for many years in the evaluation of congenital heart defects. This is a "single window" for cardiovascular anatomy [13, 29], physiology, function and tissue characteristics, making it extremely attractive to health care providers caring for children and adults with cardiovascular disease [14]. An example of its utility is that it is the gold standard in a number of areas, including great vascular anatomy, ventricular volumes [6] and blood flow; In addition, it requires regular internal checks, which makes it very accurate. It provides a comprehensive assessment of conotruncal anatomy, blood flow velocities and does not contain ionizing radiation [28, 30]. The field of view is practically unlimited. Limitations are the presence of metal structures and the presence of arrhythmia [25].

Using the cine mode of cardiac MRI, it is possible to quantify the volumes of the left and right ventricles, ejection fraction and ventricular hypertrophy [14]. In addition, MRI can visualize turbulence in the branches of the pulmonary arteries, identify residual ventricular septal defects, valve regurgitation and stenosis. Although other imaging modalities are used in the initial evaluation of the truncus arteriosus, cardiac magnetic resonance imaging may provide additional and complementary diagnostic information in difficult cases or when diagnosis is delayed [12, 37]. As a preoperative preparation, the purpose of cardiac MRI is to determine the type of common arterial trunk, including the origin of the pulmonary trunk, branches and collaterals; functional truncal valve abnormalities, including regurgitation, stenosis, valve morphology, and number of leaflets; mobility of the TSA valve in relation to the interventricular septum and ventricular septal defect; assessment of the aorta and brachiocephalic vessels, pulmonary veins, associated cardiac anomalies and mediastinal structures [11, 14]. The use of a paramagnetic agent such as gadolinium makes it possible to visualize the common arterial trunk and the branching pattern of the pulmonary arteries from this vessel. It is easy to determine

rupture or hypoplasia of the aortic arch, as well as the presence of a common ductus arteriosus. Thanks to this, the displayed heart can be fully defined in the two main classification schemes used - the Collett and Edwards and Van Praagh scheme. Gadolinium, in turn, is safe in children. Prolonged scanning, during which the patient must lie in the same position, may require the use of general anesthesia [25], which is also one of the points for cardiac MRI to become the main method of choice in preoperative preparation.

**Cardiac catheterization** continues to play an important role in the treatment of patients with the common truncus arteriosus. Although noninvasive imaging techniques have largely eliminated the need for diagnostic catheterization in these patients during the neonatal period, they can still provide valuable information in some cases. Cardiac catheterization, with possible transcatheter intervention during long-term postoperative management, can be used to diagnose and treat a number of problems, including stenosis of the right ventricular outflow tract to the pulmonary artery conduits, stenosis of the branches of the pulmonary arteries, and narrowing of the systemic and pulmonary venous septa. and lesions of the coronary arteries [26].

Although cardiac catheterization and angiography are not usually required in patients with truncus arteriosus, they may be useful to identify aortic arch abnormalities or to assess pulmonary vascular resistance in older children before surgery [11, 25, 49]. Since this is an invasive procedure requiring separate punctures to individually visualize the right and left heart, it is not the main method for diagnosing CAT [30]. This procedure also exposes patients to ionizing radiation [25].

#### Conclusion

X-rays, although not diagnostically important, can provide guidance for in-depth investigations. Prenatal ultrasound diagnosis can be the first step in identifying heart defects, but is difficult. Echocardiography performed during the newborn period is the main and mandatory method in the diagnosis of CAT. Transesophageal access is usually rarely used and is required to clarify or exclude concomitant pathologies. The physical features of the ultrasound diagnostic method cannot always fully characterize the morphology of the conotruncal region, which is key for planning surgical tactics. In such cases, bolus contrast-enhanced computed tomography can visualize the anatomy in detail and classify the type of CAT accordingly. In addition to this, the method is characterized by speed and demonstrativeness. The Achilles heel, like any x-ray method, is radiation exposure, as well as nephrotoxic and possible allergic effects associated with the administration of a contrast agent. Catheterization is usually an additional diagnostic method. Cardiac catheterization is necessary only for specific indications, preferably for children older than a year. Moreover, for patients older than eight years, for the sake of radiation safety, it is desirable to have MRI without sedation or CTA. MRI of the heart makes it possible to assess the hemodynamics and functional parameters of the heart in this defect, complementing the data from radiation methods. The absence of radiation exposure is a fundamental advantage for use in children. The only limitation can be the presence of ferromagnetic structures.



Increasingly, new technologies are being used in preoperative preparation, such as 3D printing of the heart and blood vessels.

Today, a radiologist has at his disposal a wide range of methods for diagnosing CAT in both the prenatal and postnatal periods. Each method has its positive and negative sides. But none of them can be distinguished by their versatility. The fact of maturation and the patient's condition may redirect the choice of the appropriate modality during diagnosis. However, the contribution of each method to the diagnosis of a defect and the specification of its type cannot be underestimated.

Knowledge of the pathogenesis and clinical picture of the common truncus arteriosus is a key point in diagnosing this defect at an earlier stage, understanding and improving the management of patients with a rare but life-threatening heart defect.

**Contributors.** All the authors equally participated in the selection, assessment, and analysis of the selected studies. All of them have approved the final article.

**Conflict of interest.** The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the authorship, research, and publication of this article.

**Funding.** The authors received no financial support for the authorship, research, and publication of this article

#### References:

1. Ayeres N., Miller-Hance W., Fyfe D.A., et al. Indications and guidelines for performance of transesophageal echocardiography in the patient with acquired or congenital heart disease // *J Am Soc Echocardiogr*, 2005. 18: 91–98.
2. Blanke P., Bulla S., Baumann T., Siepe M., Winterer J.T., Euringer W., Schafer A.O., Kotter E., Langer M., Pache G. Thoracic aorta: prospective electrocardiographically triggered CT angiography with dual-source CT-feasibility, image quality, and dose reduction // *Radiology*. 2010. 255:207–17.
3. Bohuta L., Hussein A., Fricke T.A. et al. Surgical repair of truncus arteriosus associated with interrupted aortic arch: long-term outcomes // *Ann. Thorac. Surg.* 2011. 91, 1473–1477
4. Brizard C. Management strategy and long term outcome for truncus arteriosus // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 1997. 11(4), 687–696
5. Brown J.W., Ruzmetov M., Okada Y., Vijay P., Turrentine M.W. Truncus arteriosus repair: outcomes, risk factors, reoperation and management // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2001. 20(2), 221–227. DOI: 10.1016/S1010-7940(01)00816-8.
6. Bu L., Munns S., Zhang H., et al. Rapid full volume data acquisition by real-time 3-dimensional echocardiography for assessment of LV indexes in children: a validation study compared with MRI // *J Am Soc Echocardiogr*. 2005. 18: 299–305
7. Carotti A., Digilio M.C., Piacentini G., Saffirio C., Di Donato R.M., Marino B. Cardiac defects and results of cardiac surgery in 22q11.2 deletion syndrome // *Dev. Disabil. Res. Rev.* 2008. 14, 35–42.
8. Cheng Z., Wang X., Duan Y., Wu L., Wu D., Chao B., Liu C., Xu Z., Li H., Liang F., Xu J., Chen J. Low-dose prospective ECG-triggering dual-source CT angiography in infants and children with complex congenital heart disease: first experience // *European Radiology*, 2010. 20(10), 2503–2511.
9. Chikkabyrappa S., Mahadevaiah G., Buddha S., Alsaied T., Tretter J. Common Arterial Trunk: Physiology, Imaging, and Management // *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2019. 23(2), 225–236. DOI:10.1177/1089253218821382
10. Collett R.W., Edwards J.E. Persistent truncus arteriosus; a classification according to anatomic types // *Surg. Clin. North Am.* 1949. 29, 1245–1270.
11. Colon M., Anderson R.H., Weinberg P., Mussatto K., Bove E., Friedman A.H. Anatomy, morphogenesis, diagnosis, management, and outcomes for neonates with common arterial trunk // *Cardiology in the Young*, 2008. 18(S3), 52–62.
12. Frank L., Dillman J.R., Parish V., et al. Cardiovascular MR imaging of conotruncal anomalies // *Radiographics*, 2010. 30: 1069–1094
13. Fogel M.A., Hubbard A., Weinberg P.M. A simplified approach for assessment of intracardiac baffles and extracardiac conduits in congenital heart surgery with two- and three-dimensional magnetic resonance imaging // *Am Heart J* 2001; 142: 1028–1036
14. Fogel M. A., Crawford M. Cardiac magnetic resonance of the common arterial trunk and transposition of the great arteries // *Cardiology in the Young*, 2012. 22(6), 677–686.
15. Freire G., Miller M., Huhta J. Foetal echocardiography of transposition of the great arteries and common arterial trunk // *Cardiology in the Young*, 2012. 22(6), 671–676.
16. Genç B., Okur F.F., Tavlı V., Solak A. Truncus arteriosus with persistent left superior vena cava: cardiac computed tomography findings in an unrepaired adult patient // *J Clin Imaging Sci*. 2013. 3:47. DOI:10.4103/2156-7514.120787.
17. Goo H.W., Park I.S., Ko J.K., Kim Y.H., Seo D.M., Park J.J. Computed tomography for the diagnosis of congenital heart disease in pediatric and adult patients // *Int J Cardiovasc Imaging* 2005. 21 (2-3): 347–365; discussion 367.
18. Gómez O., Soveral I., Bannasar M., Crispi F., Masoller N., Marimon E., Bartrons J., Gratacós E., Martínez J.M. Accuracy of Fetal Echocardiography in the Differential Diagnosis between Truncus Arteriosus and Pulmonary Atresia with Ventricular Septal Defect // *Fetal Diagnosis and Therapy*, 2016. 39(2), 90–99
19. Gupta S.K., Aggarwal A., Shaw M., Gulati G.S., Kothari S.S., Ramakrishnan S., Saxena A., Devagourou V., Talwar S., Sharma S., Gupta N., Airan B., Anderson R.H. Clarifying the anatomy of common arterial trunk: A clinical study of 70 patients // *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 2020. 21(8), 914–922.
20. Hanley F.L., Heinemann M.K., Jonas R.A., Mayer J.E., Cook N.R., Wessel D.L., Castaneda A.R. Repair of truncus arteriosus in the neonate // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1993. 105(6), 1047–1056
21. Henaine R., Azarnoush K., Belli E. et al. Fate of the truncal valve in truncus arteriosus // *Ann. Thorac. Surg.* 2009. 85, 172–178.
22. Hernanz-Schulman M., Fellows K.E. Persistent truncus arteriosus: Pathologic, diagnostic and therapeutic

considerations // *Seminars in Roentgenology*, 1985. 20(2), 121–129.

23. Hong S.H., Kim Y.M., Lee C.K., Lee C.H., Kim S.H., Lee S.Y. 3D MDCT angiography for the preoperative assessment of truncus arteriosus // *In Clinical Imaging* 2015. Vol. 39, Issue 6, pp. 938–944. Elsevier Inc.

24. Jacobs M.L., *Background IN*. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Truncus Arteriosus. In *Ann Thorac Surg*. 2000. Vol. 69. 235-241. DOI: 10.1016/s0003-4975(99)01320-x

25. Johnson T.R. Conotruncal cardiac defects: A clinical imaging perspective // *Pediatric Cardiology*, 2010. 31(3), 430–437.

26. Kang S.L., Benson L. Recent advances in cardiac catheterization for congenital heart disease. *F1000 Res* 2018. 7 : 370

27. Klink T., Müller G., Weil J., Dodge-Khatami A., Adam G., Bley T.A. Cardiovascular computed tomography angiography in newborns and infants with suspected congenital heart disease: Retrospective evaluation of low-dose scan protocols // *Clinical Imaging*, 2012. 36(6), 746–753.

28. Koplay M. Truncus arteriosus: Diagnosis with dual-source computed tomography angiography and low radiation dose // *World Journal of Radiology*, 2014. 6(11), 886- 889. DOI: 10.4329/wjr.v6.i11.886

29. Krishnamurthy R. Neonatal cardiac imaging // *Pediatr Radiol*, 2010. 40 (4): 518 – 527

30. Kumar P., Bhatia M. Role of CT in the Pre-and Postoperative Assessment of Conotruncal Anomalies. In *Radiology: Cardiothoracic Imaging // Radiological Society of North America Inc*. 2022. Vol. 4, Issue 3. 135-139. DOI: 10.1148/ryct.210089

31. Laplace M.L., Salerno J.C., Lai WW, Mertens LL, Cohen MS, Geva T (eds.). Truncus arteriosus. In: *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease: From Fetus to Adult*. Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, 2009, pp 385–397

32. Laux D., Derridj N., Stirnemann J., Lucron H., Stos B., Levy M., Houyel L., Bonnet D. Accuracy and impact of prenatal diagnosis of common arterial trunk // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2022. 60(2), 223–233.

33. Leschka S., Oechslin E., Husmann L., Desbiolles L., Marincek B., Genoni M., Prêtre R., Jenni R., Wildermuth S., Alkadhi H. Pre- and postoperative evaluation of congenital heart disease in children and adults with 64-section CT // *In Radiographics*, 2007. Vol. 27, Issue 3, pp. 829–846.

34. Mahesh M. Advances in CT technology and application to pediatric imaging // *Pediatr Radiol*. 2011. 41(Suppl 2):493–7

35. Marcelletti C., McGoon D.C., Mair D.D. The natural history of truncus arteriosus // *Circulation*, 1976. 54(1), 108–111.

36. Mcleod G., Shum K., Gupta T., et al. Echocardiography in congenital heart disease // *Prog Cardiovasc Dis*. 2018. 61 ( 5-6 ): 468 – 475.

37. Menon S.C., Julsrud P.R., Cetta F. Late diagnosis of common arterial trunk // *Cardiol Young*, 2007. 17: 333–335.

38. Mittal K., Dey A.K., Gadewar R., Sharma R., Pandit N., Rajput P., et al. Rare case of truncus arteriosus with anomalous origin of the right coronary artery from the

pulmonary artery (ARCAPA) and unilateral left pulmonary artery agenesis // *Jpn J Radiol*. 2015. 33:220–4.

39. Morgan C.T., Tang A., Fan C.P., Golding F., Manlihot C., van Arsdell G., Honjo O., Jaeggi E. Contemporary Outcomes and Factors Associated With Mortality After a Fetal or Postnatal Diagnosis of Common Arterial Trunk // *Canadian Journal of Cardiology*, 2019. 35(4), 446–452.

40. Naimo P.S., Fricke T.A., d’Udekem Y., Brink J., Weintraub R.G., Brizard C.P., Konstantinov I.E. Impact of truncal valve surgery on the outcomes of the truncus arteriosus repair // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2018. 54(3), 524–531.

41. Nguyen T., John J.B., Nardell K., Gonzalez J. H., Timofeev S., Marx G. Echocardiography of common arterial trunk // *Cardiology in the Young*, 2012. 22(6), 655–663.

42. Paolo de S., Mohamed G., Qiang C., Deana Y., Massimo C. Common arterial trunk: review of surgical strategies and future research, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2011. 9:12, 1527-1538. DOI: 10.1586/erc.11.170

43. Parodi J., Berguer R., Carrascosa P., Khanafer K., Capunay C., Wizauer E. Sources of error in the measurement of aortic diameter in computed tomography scans // *J Vasc Surg*. 2014. 59:74–9.

44. Peirone A. R., Benson L. N., Freedom R. M. Clinical findings in common arterial trunk. *Progress in Pediatric Cardiology*, 2002. 15(1), 23–31. DOI: 10.1016/S1058-9813(02)00005-X.

45. Raisy O., Ali, W. ben Bajolle F., Marini, D., Metton O., Bonnet D., Sidi D., Vouhé P.R. Common arterial trunk repair: with conduit or without? // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2009. 36(4), 675–682

46. Russell H.M., Jacobs M.L., Anderson R.H., Mavroudis C., Spicer D., Corcain E., Backer C.L. A simplified categorization for common arterial trunk // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2011. 141(3), 645–653

47. Sharma A., Priya S., Jagia P. Persistent truncus arteriosus on dual source CT // *Japanese Journal of Radiology*, 2016. 34(7), 486–493. DOI: 10.1007/s11604-016-0559-x.

48. Sharland G. Echocardiographic features of common arterial trunk // *Progress in Pediatric Cardiology*, 2002. 15(1), 33–40.

49. Stapleton G.E., Wilmot I., Suh E.J. Cardiac catheterisation of patients with common arterial trunk and transposition of the great arteries // *Cardiology in the Young*, 2012. 22(6), 687–690

50. Swanson T.M., Selamet Tierney E.S., Tworetzky W., Pigula F., McElhinney D. B. Truncus Arteriosus: Diagnostic Accuracy, Outcomes, and Impact of Prenatal Diagnosis // *Pediatric Cardiology*, 2009. 30(3), 256–261

51. Talwar S., Siddharth B., Gupta S.K., Bhoje A., Choudhary S.K. Surgical repair for common arterial trunk with pulmonary dominance, hypoplasia of ascending aorta, and interrupted aortic arch // *Ann Pediatr Cardiol* 2019. 12:287–91.

52. Thankavel P.P., Brown P.S., Nugent A.W. High-takeoff single coronary artery with intramural course in truncus arteriosus: prospective echocardiographic identification // *Pediatr Cardiol*. 2013. 4:1517–9

53. Thompson L.D., McElhinney D.B., Reddy V.M., Petrossian E., Silverman N.H., Hanley F.L. Neonatal repair of truncus arteriosus: continuing improvement in outcomes. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2001. 72(2), 391–395
54. Taskal T., Chaloupecky V., Hucin B., Gebauer R., Krupickova S., Reich O., Skovranek J., Tax P. Long-term results after correction of persistent truncus arteriosus in 83 patients // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2010. 37(6), 1278–1284
55. Valverde I., Gomez-Ciriza G., Hussain T., et al. Three-dimensional printed models for surgical planning of complex congenital heart defects: an international multicentre study // *Eur J Cardiothorac Surg* 2017. 52 ( 6 ): 1139 – 1148
56. Van Praagh R., Van Praagh S. The anatomy of common aortopulmonary trunk (truncus arteriosus communis) and its embryologic implication. A study of 57 necropsy cases // *Am. J. Cardiol*. 1965. 16, 406–425.
57. Vohra H.A., Whistance R.N., Chia A.X. et al. Long term follow-up after primary complete repair of common arterial trunk with homograft: a 40 year experience // *J. Thorac. Cardiovascular Surg*. 2010. 140, 325–329.
58. Volpe P., Paladini D., Marasini M., Buonadonna A. L., Russo M. G., Caruso G., Marzullo A., Vassallo M., Martinelli P., Gentile M. Common arterial trunk in the fetus: Characteristics, associations, and outcome in a multicentre series of 23 cases // *Heart*. 2003. 89(12), 1437–1441.
59. Wang J.N., Wu M.H., Wang J.K., Lue H.C. Tricuspid atresia with persistent truncus arteriosus. *J Formos Med Assoc* 1999;98(4):290–291.
60. Watanabe T., Hojo Y., Smallhorn J.F., Freedom R.M. Truncal valve regurgitation and stenosis in persistent truncus arteriosus: echocardiographic evaluation of pre- and postsurgical states // *J Cardiol* 1991. 21:993–1000.
61. Williams J.M., de Leeuw M., Black M.D., et al. Factors associated with outcomes of persistent truncus arteriosus // *J Am Coll Cardiol* 1999. 34:545–53.
62. Williams R.L., Sommerville R. Truncus arteriosus. In: Garson A., Bricker J.T., McNamara D.G., editors. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 1990:1127–33.
63. Yoo S.J., Min Kim Y., Jung Bae E., Ho Kim S., Yeon Choi J., Sook Park I., Jae Lee H. Cardiac imaging in common arterial trunk // *Progress in Pediatric Cardiology*, 2002. 15(1), 41–51.
64. Zeevi B., Dembo L., Berant M. Rare variant of truncus arteriosus with intact ventricular septum and hypoplastic right ventricle // *Br Heart J* 1992. 68:214–215.
65. Zeevi B., Keane J.F., Perry S.B., Lock J.E. Balloon dilation of postoperative right ventricular outflow obstructions // *J Am Coll Cardiol*, 1989. 14:401–8.

#### Сведения об авторах:

**Ганиева Айгерім Анарбекқызы** – докторант, НАО «Медицинский университет Астана, тел.: 8 778 788 85 93, e-mail: anarbekkyzy0805@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-7350-5685>, г. Астана, Республика Казахстан;

**Рахимжанова Раушан Ибжановна** – д.м.н., заслуженный деятель Республики Казахстан, профессор, директор научно-исследовательского института им. Ж.Х.Хамзабаева, НАО «Медицинский университет Астана», тел.: 8 701 228 80 58, e-mail: rakhimzhanova01@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3490-6324>, г. Астана, Республика Казахстан;

**Даутов Тайрхан Бекполатович** - д.м.н., асс.профессор, директор клинико-академического департамента Радиологии и ядерной медицины корпоративного фонда «University Medical Center», тел.:8 707 771 33 67, e-mail: tairkhan.dautov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5267-0108>, г. Астана, Республика Казахстан;

**Абдрахманова Жанар Сагатбековна** - д.м.н., асс.профессор, заместитель директора научно-исследовательского института им. Ж.Х. Хамзабаева, НАО «Медицинский университет Астана», тел.: 8 701 536 00 31, e-mail: zhanna-ayan74@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1890-0862>, г. Астана, Республика Казахстан;

**Кожаметова Жанар Жанибековна** - к.м.н., доцент научно-исследовательского института им. Ж.Х.Хамзабаева, НАО «Медицинский университет Астана», тел.: 8 701 999 10 47, e-mail: zhanar5@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7255-0955>, г. Астана, Республика Казахстан;

**Альмусина Асель Кайратовна** – докторант, НАО «Медицинский университет Астана», тел.: 8 747 330 4461, e-mail: assel.almussina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9031-3486>, г. Астана, Республика Казахстан;

**Бимахан Алмас Жангірханұлы** – врач отделения радиологии, НАО «Национальный Научный Кардиохирургический центр», тел.: 8 775 735 59 95, e-mail: abimakhan95@gmail.com@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3100-3389>, г. Астана, Республика Казахстан;

**Игнатъев Валерий Сергеевич** – резидент по специальности Радиология, НАО «Национальный Научный Кардиохирургический центр», тел.: 8 701 400 59 24, e-mail: valerik\_96-2009@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-3607-2936>, г. Астана, Республика Казахстан.

#### Corresponding Author:

**Aigerim Ganiyeva** - Ph.D. candidate at the non-commercial joint-stock company “Astana Medical University,” Scientific Research Institute of Radiology named after ZH.H. Khamzabayev, Astana, Republic of Kazakhstan.

**Postal address:** Republic of Kazakhstan, 010000, Astana, Abay Street, 47

**E-mail:** anarbekkyzy0805@gmail.com

**Phone:** +7 778 788 85 93

Received: 04 November 2023 / Accepted: 31 January 2024 / Published online: 28 February 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.026

UDC 614.253.52

## COMPARATIVE ANALYSIS OF KNOWLEDGE, ATTITUDES, AND BEHAVIOR IN EVIDENCE-BASED NURSING PRACTICE AMONG ACADEMIC AND APPLIED BACHELOR'S DEGREE STUDENTS

**Perizat A. Karazhigitova<sup>1</sup>,**

**Laura T. Kassym<sup>1\*</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>,

**Assiya A. Kussainova<sup>2</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>,

**Zhuldyz T. Zhetmekova<sup>2</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-8510-7023>

**Dana K. Kozhakhmetova<sup>2</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-8367-1461>

**Ainur S. Botabayeva<sup>2</sup>,**

**Almas A. Kussainov<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-1003-1735>

**Darya A. Zhunissova<sup>2</sup>**

**Gulmira A. Derbissalina<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-3704-5061>

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

<sup>2</sup> NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan.

### Summary

**Introduction.** The education of nurses in evidence-based practice (EBP) represents a continuous endeavor, commencing during their undergraduate education and persisting throughout their professional nursing trajectories. The evaluation of the sufficiency and efficacy of imparting evidence-based nursing (EBN) practice within the academic undergraduate curriculum commenced in the Republic of Kazakhstan in 2019, as a component of the ProInCa initiative ("Promoting the Innovation Capacity of Higher Education in Nursing during Health Services' Transition"), supported by Erasmus+. Four years subsequent to the integration of EBN practice courses within colleges and medical universities, it becomes imperative to undertake a comprehensive assessment to gauge the present state concerning the efficacy of this discipline.

The **objective** of this study is to assess and juxtapose the efficacy of educational programs pertaining to EBN practice across applied and academic bachelor of nursing levels, with the aim of further refining the management of this discipline.

**Materials and methods:** An anonymous online questionnaire was administered utilizing the instrument titled "Assessment of teaching and learning evidence-based practice by assessing domains of knowledge, attitudes, and behavior". Prior to and following the completion of the EBN practice course in September 2023, one hundred and sixty-three second-year students from the Higher Medical College and «Danalyk» college in Astana and one hundred and forty-five nurses who underwent professional development training at the NJSC "Semey Medical University" were surveyed. The statistical significance of the findings was evaluated using the Student's paired T-test.

**Results.** In the "Knowledge" domain, academic bachelor's degree students exhibited a lesser comprehension of the significance of knowledge and skills in EBN for daily practice ( $16.16 \pm 2.07$  vs.  $19.1 \pm 1.84$ ;  $p=0.001$ ), whereas applied bachelor's degree students consistently maintained a high level both pre- and post-study ( $21.76 \pm 2.87$  vs.  $21.94 \pm 3.36$ ;  $p=0.001$ ). Furthermore, notable differences in attitude were observed between the compared groups, with undergraduate students expressing more skepticism regarding EBN as a practical approach. Despite this skepticism, undergraduate students displayed enhanced confidence in applying EBN knowledge and skills in their daily practice ( $20.66 \pm 6.87$  vs.  $23.28 \pm 5.58$ ;  $p=0.001$ ), alongside an increased readiness to implement EBN in their present and future professional endeavors ( $34.05 \pm 4.69$  vs.  $36.2 \pm 3.75$ ;  $p=0.001$ ).

**Conclusions.** Thus, students of applied and academic bachelor's degrees demonstrated an improvement in knowledge after completing the course on EBP, expressed their willingness to apply it in their professional activities, however, the perception of nursing as an art with a great emphasis on their own experience and individual approach to the patient remains.

**Keywords:** *evidence-based nursing practice, nurse, nursing, educational curriculum.*

## Резюме

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДОМЕНОВ ЗНАНИЯ, ОТНОШЕНИЯ И ПОВЕДЕНИЯ В ОБЛАСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ СЕСТРИНСКОЙ ПРАКТИКИ СРЕДИ СТУДЕНТОВ АКАДЕМИЧЕСКОГО И ПРИКЛАДНОГО БАКАЛАВРИАТА**

**Перизат А. Каражигитова<sup>1</sup>,**  
**Лаура Т. Касым<sup>1\*</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>,  
**Асия А. Кусаинова<sup>2</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>,  
**Жулдыз Т. Жетмекова<sup>2</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-8510-7023>  
**Дана К. Кожаметова<sup>2</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-8367-1461>  
**Айнур С. Ботабаева<sup>2</sup>,**  
**Алмас А. Кусаинов<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-1003-1735>  
**Дарья А. Жунисова<sup>2</sup>,**  
**Гульмира А. Дербисалина<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-3704-5061>

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

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

**Введение.** Обучение медсестер доказательной практике — это постоянный процесс, который начинается еще во время учебы в бакалавриате и продолжается на протяжении всей их сестринской карьеры. Изучение адекватности и эффективности преподавания доказательной сестринской практики на уровне академического бакалавриата началось в Республике Казахстан в 2019 году в рамках проекта ProInCa (“Promoting the Innovation Capacity of Higher Education in Nursing during Health Services’ Transition”) при поддержке Erasmus+. Спустя 4 года с момента внедрения курса доказательной сестринской практики в колледжах и медицинских вузах назрела необходимость мониторинга текущей ситуации по эффективности ведения указанной дисциплины.

**Цель исследования:** Оценить и сравнить эффективность образовательных программ по доказательной сестринской практике на уровнях прикладного и академического бакалавриата сестринского дела для дальнейшей оптимизации ведения дисциплины.

**Материалы и методы исследования.** Проведено анонимное онлайн-анкетирование с применением опросника «Оценка преподавания и обучения доказательной практике путем оценки доменов знаний, отношения и поведения». Сто шестьдесят три студента второго года обучения Высшего медицинского колледжа и колледжа «Даналык» г. Астана, и сто сорок пять медицинских сестер, проходивших цикл повышения квалификации в НАО «Медицинский университет Семей» были опрошены до и после прохождения курса по доказательной сестринской практике (ДСП) в сентябре 2023 года. Для оценки уровня статистической значимости применялся парный Т-критерий Стьюдента.

**Результаты.** В области "Знания" студенты академического бакалавриата продемонстрировали более низкое понимание значимости знаний и навыков в ДСП в повседневной практике ( $16,16 \pm 2,07$  против  $19,1 \pm 1,84$ ;  $p=0,001$ ), в то время как студенты прикладного бакалавриата поддерживали стабильно высокий уровень как до, так и после обучения ( $21,76 \pm 2,87$  против  $21,94 \pm 3,36$ ;  $p=0,001$ ). Значительные различия в области «Отношения» также были очевидны между сравниваемыми группами, причем студенты академического бакалавриата проявляли больший скептицизм по отношению к ДСП как практическому подходу. Несмотря на этот скептицизм, студенты академического бакалавриата продемонстрировали большую уверенность в применении знаний и навыков ДСП в повседневной практике ( $20,66 \pm 6,87$  против  $23,28 \pm 5,58$ ;  $p=0,001$ ), наряду с повышенной готовностью внедрять ДСП в свою текущую и будущую работу ( $34,05 \pm 4,69$  против  $36,2 \pm 3,75$ ;  $p=0,001$ ).

**Выводы.** Таким образом, студенты прикладного и академического бакалавриата продемонстрировали улучшение знаний после пройденного курса по доказательной практике, выразили свою готовность применять ее в своей профессиональной деятельности, однако по-прежнему сохраняется восприятие сестринского дела как искусства с большим акцентом на собственный опыт и индивидуальный подход к пациенту.

**Ключевые слова:** доказательная сестринская практика, медицинская сестра, сестринское дело, образовательная программа.

Түйіндеме

**АКАДЕМИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ҚОЛДАНБАЛЫ БАКАЛАВРИАТ СТУДЕНТТЕРІ  
АРАСЫНДАҒЫ ДӘЛЕЛДІ МЕЙІРБИКЕЛІК ПРАКТИКАДАҒЫ БІЛІМ,  
КӨЗҚАРАС ЖӘНЕ МІНЕЗ-ҚҰЛЫҚ ДОМЕНДЕРІН САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУ****Перизат А. Каражигитова<sup>1</sup>,****Лаура Т. Касым<sup>1\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>,****Асия А. Кусаинова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>,****Жулдыз Т. Жетмекова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8510-7023>****Дана К. Кожаметова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8367-1461>****Айнур С. Ботабаева<sup>2</sup>,****Алмас А. Кусаинов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1003-1735>****Дарья А. Жунисова<sup>2</sup>,****Гульмира А. Дербисалина<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3704-5061>**<sup>1</sup> «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;<sup>2</sup> «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Медбикелерді дәлелді тәжірибеге үйрету-бұл бакалавриатта оқып жүргенде басталатын және олардың мейірбикелік мансабында жалғасатын тұрақты процесс. Академиялық бакалавриат деңгейінде дәлелді мейіргерлік практиканы (ДМП) оқытудың барабарлығы мен тиімділігін зерттеу Қазақстан Республикасында 2019 жылы Erasmus+ қолдауымен ProInCa ("Promoting the Innovation Capacity of Higher Education in Nursing during Health Services' Transition") жобасы шеңберінде басталды. Колледждер мен медициналық жоғары оқу орындарында дәлелді мейірбикелік практика курсы енгізілген сәттен бастап 4 жылдан кейін аталған пәнді жүргізудің тиімділігі бойынша ағымдағы ахуалды мониторингілеу қажеттілігі туындады.

**Зерттеудің мақсаты:** пәнді одан әрі оңтайландыру үшін мейірбике ісінің қолданбалы және академиялық бакалавриат деңгейлеріндегі ДМП бойынша білім беру бағдарламаларының тиімділігін бағалау және салыстыру.

**Зерттеу материалдары мен әдістері.** "Білім, көзқарас және мінез-құлық домендерін бағалау арқылы дәлелді тәжірибені оқыту мен оқытуды бағалау" сауалнамасын қолдана отырып, анонимді онлайн-сауалнама жүргізілді. Астана қ. "Даналық" колледжі мен Жоғары Медициналық колледжінің екінші курсының жүз алпыс үш студенті және "Семей медицина университеті" КеАҚ-да біліктілікті арттыру циклынан өткен жүз қырық бес медбикеден 2023 жылдың қыркүйегінде ДМП курсына дейін және одан кейін сұхбат алынды. Статистикалық маңыздылық деңгейін бағалау үшін студенттің жұптасқан Т-критерийі қолданылды.

**Нәтижелер.** "Білім" саласында академиялық бакалавриат студенттері күнделікті тәжірибеде ДМП білім мен дағдылардың маңыздылығы туралы төмен түсінік көрсетті ( $16,16 \pm 2,07$  қарсы  $19,1 \pm 1,84$ ;  $p = 0,001$ ), ал қолданбалы бакалавриат студенттері оқуға дейін де, одан кейін де тұрақты жоғары деңгейде болды ( $21,76 \pm 2,87$  қарсы  $21,94 \pm 3,36$ ;  $p = 0,001$ ). "Қарым-қатынас" саласындағы айтарлықтай айырмашылықтар салыстырмалы топтар арасында да айқын болды, академиялық бакалавриат студенттері ДМП практикалық тәсіл ретінде үлкен күмәнмен қарады. Осы скептицизмге қарамастан, академиялық бакалавриат студенттері ДМП білімі мен дағдыларын күнделікті тәжірибеде қолдануға үлкен сенімділік танытты ( $20,66 \pm 6,87$  қарсы  $23,28 \pm 5,58$ ;  $p = 0,001$ ), сонымен қатар ДМП өзінің қазіргі және болашақ жұмысына енгізуге жоғары дайындық ( $34,05 \pm 4,69$  қарсы  $36,2 \pm 3,75$ ;  $p = 0,001$ ).

**Қорытындылар.** Осылайша, қолданбалы және академиялық бакалавриат студенттері дәлелді практика курсынан кейін білімнің жақсарғанын көрсетті, оны кәсіби қызметінде қолдануға дайын екендіктерін білдірді, дегенмен мейірбике ісін өнер ретінде қабылдау әлі де өз тәжірибесіне және пациентке жеке көзқарасқа баса назар аудара отырып сақталады.

**Түйінді сөздер:** дәлелді мейіргер, мейіргер ісі, білім беру бағдарламасы.

**Bibliographic citation:**

Karazhigitova P.A., Kassym L.T., Kussainova A.A., Zhetmekova Zh.T., Kozhakhmetova D.K., Botabayeva A.S., Kussainov A.A., Zhunissova D.A., Derbissalina G.A. Comparative analysis of knowledge, attitudes, and behavior in evidence-based nursing practice among academic and applied bachelor's degree students // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2024, (Vol.26) 1, pp. 221-231. DOI 10.34689/SH.2024.26.1.026

Каражигитова П.А., Касым Л.Т., Кусаинова А.А., Жетмекова Ж.Т., Кожаметова Д.К., Ботабаева А.С., Кусаинов А.А., Жунисова Д.А., Дербисалина Г.А. Сравнительный анализ доменов знания, отношения и поведения в области доказательной сестринской практики среди студентов академического и прикладного бакалавриата // *Наука и Здравоохранение*. 2024. 1(Т.26). С. 221-231. DOI 10.34689/SH.2024.26.1.026

Каражигитова П.А., Касым Л.Т., Кусаинова А.А., Жетмекова Ж.Т., Кожаметова Д.К., Ботабаева А.С., Кусаинов А.А., Жунисова Д.А., Дербисалина Г.А. Академиялық және қолданбалы бакалавриат студенттері арасындағы дәлелді мейірбикелік практикадағы білім, көзқарас және мінез-құлық домендерін салыстырмалы талдау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. 1 (Т.26). Б. 221-231. DOI 10.34689/SH.2024.26.1.026

### Introduction

The integration of evidence-based principles and practices (EBP) within the realm of healthcare delivery is progressively recognized as pivotal in ensuring the provision of exemplary medical services. Within this paradigm, nurses are tasked with acquiring a comprehensive repertoire of knowledge, understanding, and skills requisite for the purposeful pursuit of pertinent information, which consequently informs their clinical decision-making processes. This imperative aligns with prevalent nursing training standards, wherein adherence to evidence-based methodologies constitutes a fundamental component [1,21]. Illustratively, the guidelines endorsed by the Australian Council for Nursing and Midwifery in 2006 underscore the expectation that registered nurses operate within an evidence-based framework. Such directives epitomize the overarching recognition of EBP as an indispensable cornerstone within contemporary nursing standards, epitomizing an ongoing commitment to optimizing healthcare outcomes through informed and judicious clinical approaches [4].

To promote the adoption of EBP among nurses within medical institutions, it is imperative to instill pertinent concepts and skills at the nascent phases of their professional trajectory [24,5]. Presently, the majority of studies primarily scrutinize the perspectives of licensed nurses concerning the utilization of evidence-based data, while the stance of student cohorts on this matter remains inadequately elucidated [28,2]. In 2010, *Ryan EJ* undertook an extensive literature review to elucidate medical students' attitudes toward the foundational tenets of EBP and their practical implementation. During the data retrieval process, the author identified 181 pertinent articles, with only 9 of them addressing the subject of students' attitudes toward evidence-based nursing practice. The investigation revealed a prevailing inclination among students toward embracing scientific research within evidence-based practice, albeit beset by a dearth of support mechanisms and accessible avenues in this domain [25]. An examination involving 612 senior nursing students from Jordan showcased a favorable disposition towards EBP. Predominantly, respondents expressed the belief that dedication to the study of scientific research augments their professional standing and enhances clinical proficiency in patient care [12]. In a study conducted by *Bjorkstrom et al.*, findings indicated that students demonstrating interest in particular domains of advancement and research within the nursing discipline exhibited significantly more favorable attitudes. Moreover, these students expressed heightened expectations regarding the frequent utilization of scientific knowledge in the nursing domain [3]. A survey encompassing nursing students from two American (USA) universities elucidated an evolving nexus among experience, knowledge, attitude, and anticipated future utilization of EBP within their respective specialties. The investigators inferred that medical students who are proficiently trained in clinical settings and exhibit heightened confidence in clinical decision-making are predisposed to engage in EBP, both presently and prospectively [6]. *Forssman et al.* undertook a prospective investigation within the purview of a substantial national grant known as LANE (Longitudinal Analysis of Nursing Education),

encompassing 1,319 participants. The study aimed to examine the inclination of nursing graduates towards incorporating research into clinical practice both upon graduation and following a year of professional engagement. Findings revealed that 34% of the surveyed medical students expressed an intention to integrate research into more than half or nearly every work shift in their forthcoming clinical practice [11]. These findings substantiate the necessity for the formulation of forthcoming initiatives directed towards fostering students' inclination to incorporate research into their daily professional endeavors. Emphasis should be placed on bolstering students' confidence in their capabilities and furnishing requisite support for research endeavors. In this regard, *Florin et al.* underscore the significance of devising a comprehensive program geared towards enhancing students' self-assurance in their own competencies [10]. In numerous investigations, a predominant factor impeding the adherence of nursing students to evidence-based practice is the incongruity between the theoretical curriculum and its practical implementation. Upon commencing clinical practice, students frequently encounter restricted avenues for the application of their scientific acumen, compounded by negative perceptions from seasoned nursing professionals [13,7,19]. Drawing from these insights, *Brown et al.* advocate for a shift towards prioritizing the instruction of fundamental principles of evidence-based medicine within practical and clinical contexts, diverging from conventional didactic methodologies prevalent in university programs [11]. It is posited that effective mentoring by certified personnel in this domain could facilitate a more favorable transition from studenthood to seasoned nursing professionalism, thereby mitigating the chasm between theoretical knowledge and practical application [14, 18].

Consequently, the stance of nursing students towards research may vary, yet through appropriate educational strategies and support, they can be guided towards cultivating a more affirmative outlook and achieving successful integration of evidence-based nursing practice.

The **purpose of our study** was a comparative analysis of the effectiveness of educational programs on evidence-based nursing practice at the levels of applied and academic bachelor of nursing for further optimization of the discipline.

### Materials and methods

#### *General characteristics of research materials and methods*

The research employed a quasi-experimental design. The sample for the applied bachelor of Nursing consisted of 163 second-year students from the Higher Medical College and «Danalyk» college in Astana, while the sample for the academic bachelor's degree comprised 145 nurses who completed an advanced training cycle at the NJSC "Semey Medical University" (SMU). The survey was conducted online twice: before and after training in the discipline "Evidence-based nursing".

The survey utilized the "Assessing teaching and learning of evidence-based practice through assessment of knowledge, attitudes, and behavior" questionnaire [16]. This instrument was adapted to the nursing context, translated into Russian and Kazakh, and previously validated in related studies. Structured into four domains, the tool

evaluates knowledge (EBP-K), attitudes towards evidence-based practice (EBP-A), personal application and utilization of evidence-based practice (EBP-P), and future intentions regarding evidence-based practice (EBP-F). Comprising 26 questions, responses were graded on a 5-point Likert scale. Specifically, the EBP-K section contained 5 points (ranging from 5 to 30 points), while both the EBP-A and EBP-P sections encompassed 6 points each (with scores ranging from 6 to 36 for each section). The EBP-F section consisted of 9 points (ranging from 9 to 54 points). The final score was calculated as the sum of points accrued in each sub-item. Participants were allotted a maximum of 20 minutes to complete the questionnaire.

The educational program in the discipline of Evidence-Based Nursing (EBN) for students pursuing an applied bachelor's degree consisted of 2 credits, equivalent to 180 hours. This program was structured into classroom instruction spanning 15 hours, complemented by practical application sessions totaling 150 hours. Upon the conclusion of the module, students underwent examination certification.

Conversely, the curriculum tailored for students enrolled in the academic bachelor's degree program comprised 5 credits, equivalent to 150 academic hours. The thematic outline of this program encompassed foundational principles, conceptual frameworks, and ethical standards pertinent to EBN, alongside the acquisition of skills in literature review and critical analysis. Emphasis was placed on navigating scholarly articles, evidence-based practice guidelines, and clinical nursing protocols pertaining to disease management and prevention.

#### *Ethical approval*

Before the start of the study, ethical approval was received from the Local Bioethical Committee of the NJSC "Astana Medical University" (Protocol #10 dated December 22, 2022).

All participants of the study were informed about the objectives of the study and signed an informed consent to participate before conducting the survey.

#### *Statistical data processing*

The statistical processing of the obtained data was conducted utilizing the statistical software IBM SPSS Statistics 26.0. Standard techniques of descriptive and analytical statistics were employed for the statistical analysis of the research findings. Specifically, to assess disparities in mean scores across individual questionnaire items as well as their aggregate (domains) between two distinct samples, the Student's T-test for independent samples was applied, incorporating the Welch correction when assumptions regarding equal variances were not met. The null hypothesis was discarded in favor of the alternative hypothesis when the level of statistical significance ( $p$ ) fell below the predetermined critical threshold ( $<0.05$ ).

### **Research results**

#### *Sample Characteristics*

The initial cohort of participants in the investigation comprised 182 individuals enrolled in applied bachelor's degree programs. Among them, 12 respondents exhibited errors and omissions in questionnaire completion, while an additional 7 individuals declined to undergo repeat

questioning. Consequently, the initial subset of participants in our study encompassed 163 second-year students from Higher Medical College ( $n=55$ ) and «Danalyk» college in Astana city ( $n=108$ ). A significant majority of survey respondents were female, constituting 94% of the sample ( $n=154$ ), thereby underscoring the enduring prevalence of females among medical college attendees. The mean age of participants within this subset was  $18.44 \pm 0.81$  years. Notably, all respondents expressed a preference for completing the questionnaire in the Kazakh language.

A total of 163 students pursuing an academic bachelor's degree in the field of "Nursing" at the NJSC "SMU" in Semey participated in the questionnaire administered prior to undertaking the course "Evidence-based nursing". Subsequently, 19 individuals were excluded from the initial sample due to various reasons: questionnaire completion errors, including missed responses or incomplete submissions ( $n=9$ ); failure to complete the repeated questionnaire ( $n=7$ ); and incomplete fulfillment of the curriculum requirements ( $n=2$ ). Consequently, the second subset of participants in our study comprised 145 students. Predominantly, the demographic composition of this subgroup was characterized by a predominance of female participants ( $n=143$ ). The mean age of these undergraduate students was  $44.31 \pm 10.81$  years. Noteworthy is the distribution of previous educational backgrounds within this cohort, with 12 individuals possessing secondary vocational education (TaPE) and the remaining 133 holding applied bachelor's degrees. Furthermore, a substantial majority of the surveyed students ( $n=136$ ) were employed in urban settings, while 7 were engaged in rural occupations, and 2 were on maternity leave. Regarding language preference, nearly two-thirds of the sample opted to complete the questionnaire in Kazakh (66.89%;  $n=97$ ).

#### *Comparative analysis of the survey results among students of applied and academic undergraduate nursing*

The main objective of our study was to compare the results of a survey between students of applied ( $n=163$ ) and academic ( $n=145$ ) bachelor's degrees both before and after passing the discipline "Evidence-based nursing".

Table 1 shows the results of the survey on individual issues and the domain of the Knowledge section. The average values of responses in this block before and after passing the discipline are statistically significantly lower for students of the academic bachelor's degree. In the same category of participants, we see a more pronounced increase in points in the "Knowledge" block after quasi-intervention.

Table 2 shows the differences in the responses of the participants of the compared groups in the "Attitude" block. We should immediately note that the students of the academic bachelor's degree, as an older and professionally experienced group of participants, showed greater skepticism towards EBN as an approach in everyday work practice. However, the same category of participants showed a drastic change in attitude towards EBN after passing the discipline, which resulted in a significant decrease in the overall score in the domain. Nevertheless, both groups of respondents, after completing a cycle of classes on EBN, agreed that the evidence-based approach does not contradict the humanistic values of nursing in any way.



Table 1.

**Comparative characteristics of the values of the answers to the questions and domain of the block "Knowledge" before and after passing the discipline "EBP" among students of applied and academic bachelor's degree.**

Order of questions in the questionnaire	Contents of the question	"Before" indicator (M±SD)		T-test	p-value	"After" average (M±SD)		T-test	p-value
		ApB	AcB			ApB	AcB		
1	"EBN requires the use of critical assessment skills to ensure the quality of all research papers received"	4,38±0,76	3,21±0,63	14,822*	<0,001	4,41±0,76	3,91±0,76	5,993*	<0,001
2	"The skill of effective search/easy access to bibliographic databases and evidence sources is important for the practice of EBN"	4,3±0,79	3,5±0,71	9,327	<0,001	4,35±0,83	3,74±0,69	7,012*	<0,001
3	"Critically assessed data should be appropriately applied to the patient using clinical judgment and experience"	4,26±0,97	3,34±0,61	10,049*	<0,001	4,4±0,84	3,57±0,78	9,03	<0,001
4	"The process of EBN requires appropriate definition and formulation of clinical issues"	4,44±0,75	3,75±1,04	6,604*	<0,001	4,38±0,88	3,81±0,68	6,356	<0,001
5	"The practice of EBN increases confidence that the care offered is effective"	4,38±0,79	2,36±0,72	23,236	<0,001	4,4±0,79	4,07±0,72	3806	<0,001
	The general indicator of the domain "Knowledge"	21,76±2,87	16,16±2,07	19,816*	<0,001	21,94±3,36	19,1±1,84	9,345	<0,001

EBN - evidence-based nursing

\*Student's T-criterion in the Welch modification

Table 2.

**Comparative characteristics of the values of the answers to the questions and domain of the "Attitude" block before and after passing the discipline "EBP" among students of applied and academic bachelor's degree.**

Order of questions in the questionnaire	Contents of the question	"Before" indicator (M±SD)		T-test	p-value	"After" average (M±SD)		T-test	p-value
		ApB	AcB			ApB	AcB		
1	"I have no reason to accept EBN because it's just a hobby (or a fashion) that will pass with time"	3,66±1,18	4,62±0,84	-8,305*	<0,001	3,3±1,19	3,19±2,58	0,477	0,634
2	"EBN - is nursing based on the principle of a "recipe book" that ignores clinical experience"	3,83±1,17	4,56±0,95	-6,047*	<0,001	3,22±1,28	3,25±0,66	-0,24*	0,81
3	"EBN requires the use of critical evaluation skills to ensure the quality of all research papers produced"	3,84±1,19	4,49±1,09	-5,121*	<0,001	3,72±1,29	3,39±0,65	2,83*	0,005
4	"EBN Practice Ignores the Art of Nursing"	3,6±1,29	4,79±0,56	-10,697*	<0,001	3,1±1,28	3,3±0,63	-	1,763*
5	"Previous work experience is more important than research results when choosing the best care for a patient"	3,93±1,09	4,87±0,41	-10,277*	<0,001	3,62±1,22	4,18±0,81	-4,79*	<0,001
	The general indicator of the domain "Attitude"	18,85±4,65	23,33±2,73	-10,446*	<0,001	16,96±4,63	17,32±3,04	-	0,423

EBN - evidence-based nursing

\*Student's T-criterion in the Welch modification

The analysis of the differences between the results of individual responses and the general domain of the "Application" section is shown in table 3. And again, students of the academic bachelor's degree, as representatives of the older generation of the nursing community, demonstrate a great willingness to use the knowledge and skills acquired within the framework of

the discipline in their daily practice. At the same time, this intention turned out to be more pronounced in comparison with the answers of the applied bachelor's degree both before and after the classes. However, undergraduate students experienced difficulties in the daily use of some resources, in particular the Cochrane Library and CINAHL.

Table 3.

**Comparative characteristics of the values of the answers to the questions and domain of the block "Application" before and after passing the discipline "EBP" among students of applied and academic bachelor's degree.**

Order of questions in the questionnaire	Contents of the question	"Before" indicator (M±SD)		T-test	p-value	"After" average (M±SD)		T-test	p-value
		ApB	AcB			ApB	AcB		
1	How often do you get access to nursing evidence from a textbook?	2,59± 1,21	3,36± 1,37	-5,218	<0,001	2,48± 1,22	3,57± 1,19	-7,9	<0,001
2	How often do you get access to nursing evidence in general?	2,71± 1,22	3,69± 1,34	-6,699	<0,001	2,66± 1,21	4,03± 1,06	-10,649*	<0,001
3	How often do you want to access medical data online (CINAHL, Medline and Cochrane reviews)?	2,5± 1,36	3,61± 1,36	-7,187	<0,001	2,55± 1,25	3,94± 1,10	-10,419*	<0,001
4	How often do you access nursing evidence from original research?	2,52± 1,26	3,06± 1,46	-3,374*	<0,001	2,59± 1,29	3,57± 1,21	-6,884	<0,001
5	How often do you access nursing evidence from the Cochrane database?	2,47± 1,22	2,93± 1,48	-3,872	<0,001	3,32± 1,29	3,32± 1,31	-5,906	<0,001
6	How often do you access nursing evidence from the CINAHL database?	2,52± 1,26	1,54± 1,56	4,519	<0,001	2,59± 1,29	1,74± 1,26	4,959	<0,001
7	How often do you access evidence-based data from secondary sources such as the Journal of EBN journal, DARE (Database of Effects Reviews), CATs (Critically Acclaimed Topics)?	2,18± 1,24	2,47± 1,49	-1,811	0,071	2,37± 1,19	3,08± 1,38	-4,864	<0,001
	The general indicator of the domain "Application"	16,99 ±6,65	20,66 ±6,87	-4,75	<0,001	17,55 ±7,39	23,28 ±5,58	-7,769*	<0,001

EBN - evidence-based nursing

\*Student's T-criterion in the Welch modification

Table 4 reflects the differences in the confidence of the surveyed students regarding the application of the evidence-based approach in the future. As expected, the students of the academic bachelor's degree again showed a high degree of readiness to use the acquired skills and

knowledge in their work in the future. The participants of this group expressed great support for the principles of EBP, the ease of mastering the discipline, as well as the intention to implement EBP as the best approach in their daily practice.

Table 4.

Comparative characteristics of the values of the answers to the questions and domain of the block "Future use of the evidence-based approach" before and after passing the discipline "EBP" among students of applied and academic bachelor's degrees.

Order of questions in the questionnaire	Contents of the questions	"Before" indicator (M±SD)		T-test	p-value	"After" average (M±SD)		T-test	p-value
		ApB	AcB			ApB	AcB		
1	How useful, in your opinion, is EBN in your future practice as a nurse?	3,71±1,09	3,89±0,78	-1,672*	0,096	3,88±1,15	4,17±0,687	-2,643*	0,009
2	Compared to the last six months, how ready are you to practice EBN as a nurse in the future?	3,33±0,84	3,54±0,94	-2,03*	0,043	3,42±0,88	3,92±0,86	-4,838*	<0,001
3	How do you personally assess the benefits of EBN practice?	3,69±1,05	3,88±0,77	-1,853*	0,065	3,89±1,08	4,08±0,81	-1,733*	0,084
4	EBN should be an integral part of the student learning curriculum?	3,88±1,04	4,15±2,61	-5,057*	<0,001	3,91±1,13	4,22±0,82	-2,745*	0,006
5	Compared to the last six months, how much do you support lifelong learning using EBN practices?	3,24±1,42	3,88±0,74	-5,36	<0,001	3,66±1,31	4,17±0,74	-4,269*	<0,001
6	How much do you support the principles of EBN compared to the last six months?	3,2±1,35	3,88±0,84	-5,36*	<0,001	3,7±1,31	4,1±0,79	-3,266	<0,001
7	How much do you agree that EBN is an everyday part of your education?	3,87±1,08	3,65±0,83	2,037*	0,043	3,88±1,1	3,93±0,90	-0,364	0,716
8	To what extent has the practice of EBN changed the approaches to your education?	3,23±1,00	3,68±0,83	-4,23	<0,001	3,44±1,06	3,86±0,77	-3,953	<0,001
9	How easy or difficult was it for you to practice EBN as a nursing student in the last six months?	3,08±0,85	3,51±0,86	-4,361*	<0,001	3,32±1,06	3,77±0,79	-4,222	<0,001
	The general indicator of the domain " Future use of the evidence-based approach "	30,17±5,81	34,05±4,69	-6,488	<0,001	31,98±6,69	36,2±3,75	-6,93	<0,001

EBN - evidence-based nursing

\*Student's T-criterion in the Welch modification

**Discussion**

The objective of our quasi-experimental study was to assess and compare the efficacy of educational programs in evidence-based nursing practice at the applied and baccalaureate nursing levels, aiming to enhance the delivery of the discipline. The research involved both applied (n=163) and academic (n=145) undergraduate students specializing in "Nursing".

The focus of the study was on evaluating domains such as knowledge, attitude, personal utilization, and anticipated future use of EBP. We employed the questionnaire

"Assessing teaching and learning of evidence-based practice through assessment of knowledge, attitudes, and behavior" for this purpose [16]. Originally developed and validated in 2003 by researchers from the University of Hong Kong, China, this tool was designed for assessing the teaching and learning of EBP within an undergraduate medical program. The questionnaire was constructed through a comprehensive literature review conducted by international and national experts, and it underwent testing in focus groups comprised of 5th-year students [20]. In the English-language literature, multiple studies have utilized

this questionnaire to gauge the effectiveness of Evidence-Based Practice classes among students across various medical specialties in universities and schools worldwide [29,27].

As an illustration, the questionnaire underwent testing at the Chinese Military Medical Institute, where 215 medical students participated in the survey. The educational intervention involved a 20-hour evidence-based medicine course, formally integrated into the university medical program and combining lectures with practical training. The study's outcomes revealed a statistically significant difference between the "Before" and "After" assessments of the questionnaire. Consequently, researchers concluded that the integration of Evidence-Based Medicine (EBM) into the medical curriculum enhanced the quality of EBM knowledge among medical students [20]. In another investigation, a questionnaire was employed to compare two strategies for advancing evidence-based medical education among undergraduate students at National Taiwan University, utilizing a randomized controlled trial design. The study targeted 94 final-year undergraduate medical students randomly assigned to two groups. The main group (n=47) participated in weekly practical conferences featuring real clinical cases, while the control group (n=47) received weekly didactic lectures on the EBM course. Both groups demonstrated significant improvement in post-intervention scores, but participants in the intervention group exhibited higher scores in domains such as Knowledge ( $57.8 \pm 72.9\%$  vs.  $29.1 \pm 39.1\%$ ;  $P < 0.01$ ) and "Practice" ( $28.5 \pm 25.5\%$  vs.  $14.1 \pm 18.7\%$ ;  $P < 0.001$ ) compared to the control group. This underscores that an integrated approach to EBM study, emphasizing practical application, can enhance the educational process's quality in universities [8]. In an additional study, researchers utilized the Johnston Questionnaire as a foundation for constructing a novel instrument to evaluate learning outcomes in Evidence-Based Medicine (EBM) for clinical graduate students. A pilot study involving 30 practicing postgraduate students was conducted in China, followed by validation on a larger sample of 633 postgraduate students specializing in clinical medicine and dentistry. Consequently, a new questionnaire was developed and recommended for adoption by Chinese medical educators in the design of their EBM courses and curricula [15]. Furthermore, the contemporary acknowledgment of the significance of an evidence-based approach extends beyond conventional clinical practice to encompass alternative medicine. Illustrated by a 2023 study, the Johnston Questionnaire played a role in assessing the performance of a new journal club among chiropractic students and trainees at the University of Zurich. This study, involving 5th and 6th-year chiropractic students, implemented a journal club based on the conceptual frameworks of "community of practice" and "team-oriented learning." The results underscored the positive impact of the journal club on EBM knowledge, attitudes, and behavior among chiropractic students and trainees throughout an academic semester. The researchers demonstrated the practicability and acceptability of integrating chiropractic educational research through their created journal club [23]. Consequently, the Johnston Questionnaire remains a pertinent and user-

friendly tool essential for assessing students' proficiency in knowledge, attitudes, and understanding of EBM principles.

In 2020, a pilot study employing the Johnston Questionnaire was conducted in Kazakhstan. This study assesses the effectiveness of evidence-based learning materials for undergraduate nursing students in Kazakhstan, developed as part of the ProInCa project under the Erasmus+ program. The quasi-experimental study involved first-year nursing students in four Kazakhstani medical universities and one high medical college, using a translated questionnaire by Johnston, et al. to measure knowledge, attitudes, and behavior related to EBP. Before using the developed materials, the initial survey revealed moderate scores across domains, with means ranging from 2.5 to 3.59 on a five-point scale. After implementing the materials, significant improvements were observed in knowledge (EBP-K), attitudes (EBP-A), and future use of evidence-based practice (EBP-F), with statistically significant differences ( $p < 0.0001$ ). However, the domain of personal application and use of evidence-based practice (EBP-P) showed minor changes. The discussion suggests that the materials enhanced students' understanding of evidence-based nursing principles but highlighted challenges related to clinical experience and English language proficiency in accessing and applying evidence. The study recommends future research to observe the progress of graduate students in knowledge, attitude, and behavior after using appropriate educational materials [17].

Our study facilitated a comprehensive examination of the effectiveness of educational programs for both applied and academic bachelor levels. Within our sample, we compared survey results before and after completion of the EBN discipline. In the "Knowledge" domain, academic bachelor students exhibited a lower comprehension of the significance of knowledge and skills in EBN in everyday practice, while applied bachelor students maintained a consistently high level both pre- and post-instruction.

Significant disparities in the Attitude domain were also evident between the compared groups, with academic bachelor students displaying greater skepticism towards EBN as a practical approach. Despite this skepticism, academic bachelor students demonstrated greater confidence in applying EBN knowledge and skills in everyday practice, along with a heightened willingness to implement EBN in their current and future work. These variations might be attributed to differences in the capacity to integrate EBN into daily professional practice.

In contemporary healthcare, the integration of EBP into clinical practice is imperative for delivering high-quality, patient-centered care. However, our study reveals significant challenges associated with incorporating evidence-based practices into the routine education of both academic and applied undergraduate students. A noteworthy temporal gap between foundational EBP courses and clinical disciplines exacerbates this issue, as the application of acquired knowledge and skills in real clinical settings becomes challenging [9].

Typically, the teaching of fundamental EBP principles occurs during the early years of educational programs, cultivating critical evaluation and evidence synthesis skills [30,26]. However, in later years, translating these acquired skills into authentic clinical scenarios proves challenging

due to students' unstable knowledge base and a lack of comprehension regarding practical application. The disjointed nature of medical education, characterized by substantial intervals between core courses and clinical rotations, impedes the cultivation of a holistic approach to evidence-based decision-making [22].

### Conclusions

Effective integration of EBP principles into clinical disciplines necessitates a seamless and continuous transition. A more cohesive curriculum is warranted, facilitating the practical application of theoretical knowledge across the educational continuum. Strategies such as case-based training, simulation exercises, and early exposure to clinical scenarios during foundational courses can be instrumental. Horizontal integration initiatives, encouraging interdisciplinary collaboration, underscore the importance of a collaborative decision-making approach.

Furthermore, creating an environment that fosters critical evaluation and application of evidence in complex clinical situations can ease the transition from theory to practice. The model of vertical integration, emphasizing a consistent and gradual accumulation of experience and knowledge, is crucial. A multi-level curriculum structure, including an EBP course not only in junior undergraduate years but also as a mandatory component for seniors, signifies an advanced level of study. This approach ensures a continuous and comprehensive acquisition of knowledge, with each level serving as a building block for subsequent stages.

**Conflict of Interest.** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Contribution of authors.** All authors were equally involved in the writing of this article.

**Funding:** No funding was provided.

### References:

1. Anderson J.J., Mokracek M., Lindy C.N. A nursing quality program driven by evidence-based practice. // *Nurs Clin North Am.* 2009. 44(1):83-xi. doi:10.1016/j.cnur.2008.10.012
2. Beyea S.C., Slattery M.J. Historical perspectives on evidence-based nursing // *Nursing Science Quarterly.* 2013. T. 26. №.2. C.152-155.
3. Bjorkstrom M.E., Johansson I.S., Hamrin E.K.F., Athlin E.E. Swedish nursing students' attitudes to and awareness of research and development within nursing // *Journal of Advanced Nursing.* 2003. 41, 393-402.
4. Bonner A., Sando J. Examining the knowledge, attitude and use of research by nurses // *J Nurs Manag* [Internet]. 2008.16(3):334-43. [cited 2023 Oct 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18324993>
5. Bostrom A.M., Ehrenberg A., Gustavsson J.P., Wallin L. Registered nurses' application of evidence-based practice: a national survey // *Journal of Evaluation in Clinical Practice.* 2009. 15, 1159-1163.
6. Brown C.E., Kim S.C., Stichler J.F., Fields W. Predictors of knowledge, attitudes, use and future use of evidence-based practice among baccalaureate nursing students at two universities // *Nurse Education Today.* 2010. 30, 521-527.
7. Burns H.K., Foley S.M. Building a foundation for an evidence-based approach to practice: teaching basic

concepts to undergraduate freshman students // *Journal of Professional Nursing.* 2005. T. 21. №.6. C. 351-357.

8. Cheng H.M., Guo F.R., Hsu T.F., Chuang S.Y., Yen H.T., Lee F.Y., Yang Y.Y., Chen T.L., Lee W.S., Chuang C.L., Chen C.H., Ho T. Two strategies to intensify evidence-based medicine education of undergraduate students: a randomised controlled trial // *Ann Acad Med Singap.* 2012 Jan. 41(1):4-11. PMID: 22499474.

9. Engle R.L., Mohr D.C., Holmes S.K. et al. Evidence-based practice and patient-centered care: Doing both well // *Health Care Manage Rev.* 2021. 46(3):174-184. doi:10.1097/HMR.000000000000254

10. Florin J., Ehrenberg A., Wallin L., Gustavsson P. Educational support for research utilization and capability beliefs regarding evidence-based practice skills: a national survey of senior nursing students // *Journal of Advanced Nursing.* 2012. 68, 888-897.

11. Forsman H., Wallin L., Gustavsson P., Rudman A. Nursing students' intentions to use research as a predictor of use one year post graduation: a prospective study // *International Journal of Nursing Studies.* 2012. 49, 1155-1164.

12. Halabi J.O., Hamdan-Mansour A. Attitudes of Jordanian nursing students towards nursing research // *Journal of Research in Nursing.* 2010. 17, 363-373.

13. Henderson A., Cooke M., Creedy D.K., Walker R. Nursing students' perceptions of learning in practice environments: a review // *Nurse Education Today.* 2012. 32, 299-302.

14. Higgins G., Spencer R.L., Kane R. A systematic review of the experiences and perceptions of the newly qualified nurse in the United Kingdom // *Nurse Education Today.* 2010. 30, 499-508.

15. Jia Y., Zhuang X., Zhang Y., Meng G., Qin S., Shi W.X., Wu X., Zhang Y.P. Adaptation and validation of the Evidence-based Practice Profile Questionnaire (EBP2Q) for clinical postgraduates in a Chinese context // *BMC Med Educ.* 2023 Aug 21. 23(1):588. doi: 10.1186/s12909-023-04594-6. PMID: 37605185. PMCID: PMC10440888.

16. Johnston J.M., Leung G.M., Fielding R., Tin K.Y., Ho L.M. The development and validation of a knowledge, attitude and behaviour questionnaire to assess undergraduate evidence-based practice teaching and learning // *Med Educ.* 2003 Nov. 37(11):992-1000. doi: 10.1046/j.1365-2923.2003.01678.x. PMID: 14629412.

17. Kassym L., Akhmetova A., Zhetmekova Zh., Bahun M. Effectiveness of evidence-based nursing educational materials for Kazakhstan undergraduate nursing students // 13th International scientific conference «Responsibilities of health policy – makers and managers for the retention and development of nurses and other healthcare professionals - 2020: International year of the nurse and the midwife» Jesenice, 2020. p.179-184

18. Kerr H., Rainey D. (Addressing the current challenges of adopting evidence-based practice in nursing // *British Journal of Nursing.* 2021. 30(16), 970-974. <https://doi.org/10.12968/bjon.2021.30.16.970>

19. Kyriakoulis K. et al. Educational strategies for teaching evidence-based practice to undergraduate health students: systematic review // *Journal of educational evaluation for health professions.* 2016. T. 13. C 1-9

20. Ma X., Xu B., Liu Q., Zhang Y., Xiong H., Li Y. Effectiveness of evidence-based medicine training for undergraduate students at a Chinese Military Medical University: a self-controlled trial // *BMC Med Educ*. 2014 Jul 4. 14:133. doi: 10.1186/1472-6920-14-133. PMID: 24996537. PMCID: PMC4091652
21. Mackey A., Bassendowski S. The history of evidence-based practice in nursing education and practice // *Journal of professional nursing*. 2017. T.33. №1. C.51-55.
22. Majid S., Foo S., Luyt B. et al. Adopting evidence-based practice in clinical decision making: nurses' perceptions, knowledge, and barriers // *J Med Libr Assoc*. 2011. 99(3):229-236. doi:10.3163/1536-5050.99.3.010
23. Melanie H., Rahim L., Léonie H., Cesar A.H. Feasibility of a new clinical journal club implementation and its association with knowledge, attitudes, and application of evidence-based practice among chiropractic students and trainees: a before-and-after healthcare education improvement study // *Chiropractic & Manual Therapies*. 2023. 23:588 <https://doi.org/10.1186/s12909-023-04594-6>.
24. Moch S.D., Cronje R.J., Branson J. Part I. Undergraduate nursing evidence-based practice education: Envisioning the role of students // *Journal of Professional Nursing*, 2010, 26(1), 5–13. DOI: 10.1016/j.profnurs.2009.01.015.
25. Ryan E.J. Undergraduate nursing students' attitudes and use of research and evidence-based practice - an integrative literature review // *J Clin Nurs*. 2016 Jun. 25(11-12):1548-56. doi: 10.1111/jocn.13229. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26990808.
26. Sams L., Penn B.K., Facticeau L. The challenge of using evidence-based practice // *Journal of Nursing Administration*. 2004. 34:407-414.
27. Saunders H., Gallagher-Ford L., Kvist T., Vehviläinen-Julkunen K. Practicing Healthcare Professionals' Evidence-Based Practice Competencies: An Overview of Systematic Reviews // *Worldviews Evid Based Nurs*. 2019 Jun. 16(3):176-185. doi: 10.1111/wvn.12363. Epub 2019 May 10. PMID: 31074582.
28. Sukkarieh-Haraty O., Hoffart N. Integrating Evidence-Based Practice into a Lebanese Nursing Baccalaureate Program: Challenges and Successes // *Int J Nurs Educ Scholarsh*. 2017 Oct 3. 14(1):j/ijnes.2017.14.issue-1/ijnes-2017-0026/ijnes-2017-0026.xml. doi: 10.1515/ijnes-2017-0026. PMID: 28976908.
29. Young T., Rohwer A., Volmink J., Clarke M. What are the effects of teaching evidence-based health care (EBHC)? Overview of systematic reviews // *PLoS One*. 2014 Jan 28. 9(1):e86706. doi: 10.1371/journal.pone.0086706. PMID: 24489771; PMCID: PMC3904944.
30. Zadeh H.H., Khajeali N., Khalkhali H., Mohammadpour Yo. Effect of evidence-based nursing on critical thinking disposition among nursing students // *Life Science Journal*. 2014. 11. 487-491.

#### Information about the authors:

**Karazhigitova Perizat Abzalbekovna** - undergraduate student, NJSC "Astana Medical University", phone: 8 777 455 74 04, e-mail: perizat.karazhigitova@gmail.com, Astana, Republic of Kazakhstan;

**Kassym Laura Talgatkyzy** – Associate Professor Department of General practice with a course of evidence-based medicine, NJSC "Astana Medical University", phone: 8 777 735 10 62, e-mail: laura.kassym@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>, Astana, Republic of Kazakhstan;

**Kussainova Assiya Abikhasovna** - PhD, assistant of the Department of Infectious Diseases, Dermatovenerology and Immunology, NJSC "Semey Medical University", phone: 8 707 498 73 48, e-mail: kuzilas@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>, Semey, Republic of Kazakhstan;

**Zhetmekova Zhuldyz Turekhanovna** - assistant of Nursing Department, NJSC "Semey Medical University", phone: 8 708 957 84 80, e-mail: zhetmekova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8510-7023>, Semey, Republic of Kazakhstan;

**Kozhakhmetova Dana Kenzhibaevna** - assistant of the Department of Internal Medicine and Rheumatology, NJSC "Semey Medical University", phone: 8 702 705 14 03, e-mail: dana.kozhakhmetova@smu.edu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-8367-1461>, Semey, Republic of Kazakhstan;

**Botabayeva Ainur Serikzhanovna** - assistant of the Department of Internal Medicine and Rheumatology, NJSC "Semey Medical University", phone: 8 701 100 20 98, e-mail: ainur.botabayeva@smu.edu.kz, Semey, Republic of Kazakhstan;

**Kussainov Almas Abihovich** - assistant of the Department of Psychiatry and Narcology, NJSC "Astana Medical University", phone: 8 707 498 96 60, e-mail: kussainov.almas@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1003-1735>, Astana, Republic of Kazakhstan;

**Zhunisova Darya Alexandrovna** - assistant of the Department of Clinical Oncology and Nuclear Medicine named after Professor D. R. Musinov, NJSC "Astana Medical University", phone: 8 705 167 01 05, e-mail: darazhisova@gmail.com, Semey, Republic of Kazakhstan;

**Derbissalina Gulmira Azhmadievna** - Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of General practice with a course of evidence-based medicine, NJSC "Astana Medical University", phone: 8 701 346 93 31, e-mail: derbissalina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3704-5061>, Astana, Republic of Kazakhstan.

#### Corresponding author:

**Kassym Laura Talgatkyzy** – (Associate Professor Department of General practice with a course of evidence-based medicine) NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan.

**Postal address:** Republic of Kazakhstan, 010000, Astana, Beibitshilik street 49A.

**E-mail:** laura.kassym@gmail.com

**Phone:** 8 777 735 10 62

Received: 07 November 2023 / Accepted: 29 January 2024 / Published online: 28 February 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.027

UDC 378.4 : 001.83 (100) : 004.031.42 - 057.875 (574.41) (520)

**SYSTEMIZING INTERNATIONAL ACADEMIC EXCHANGES  
AND THE ENROLLMENT OF STUDY ABROAD STUDENTS  
AND SUSTAINING THAT APPROACH: SEEKING TO ESTABLISH  
FURTHER COOPERATIVE FRAMEWORKS IN SEMEY AND JAPAN  
(KOCHI AND HIROSHIMA)**

**Ken Inoue<sup>1\*</sup>, Kamila Akkuzinova<sup>2</sup>, Elaman Toleuov<sup>2</sup>, Timur Moldagaliyev<sup>2</sup>,  
Yoshihiro Noso<sup>3</sup>, Nobuo Takeichi<sup>4,5</sup>, Nariaki Fujimoto<sup>5</sup>, Masaharu Hoshi<sup>5</sup>,  
Nargul Ospanova<sup>2</sup>, Nursultan Seksenbayev<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Kochi University, Research and Education Faculty, Medical Sciences Cluster, Health Service Center, Kochi, Japan;

<sup>2</sup> Semey Medical University, Department of Psychiatry and Narcology, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Hiroshima International University, Department of Health Services Management, Hiroshima, Japan;

<sup>4</sup> Takeichi Clinic, Hiroshima, Japan;

<sup>5</sup> Hiroshima University, Hiroshima, Japan.

**Abstract**

**Background:** As Semey Medical University, Kochi University, Hiroshima University, and Hiroshima International University are all globalizing, they are also engaging in international exchanges.

**Objective:** To describe our new efforts to systematize international academic exchanges and support for study abroad.

**Materials and Methods:** This study (A) describes recent efforts to establish a system to facilitate research by PhD students and to enroll study abroad students at Semey Medical University and various Japanese educational institutions (such as Kochi University, Hiroshima University, and Hiroshima International University); and (B) discusses a new perspective to further facilitate research by PhD students at Semey Medical University based on (A).

**Results:** (A) Once a month, the authors of this report who work in the Department of Psychiatry and Narcology, Semey Medical University and the Research and Education Faculty, Medical Sciences Cluster, Health Service Center, Kochi University provide advice and guidance on research to PhD students in the Department of Psychiatry and Narcology, Semey Medical University in an online meeting. Additional online meetings are held several times a month as necessary, and discussions take place in face-to-face meetings several times a year. We also frequently provide research guidance and assistance by e-mail. We have enrolled PhD students from Semey Medical University to study abroad in Japan with the cooperation of Kochi University, Hiroshima University, Hiroshima International University and other institutions, and we are also supporting these students' study in Japan.

**Conclusions:** We will continue to fully support these students in obtaining their degrees (B). We will also continue to further facilitate our international efforts in academia and study abroad. We will seek to have governments, relevant institutions and personnel, at the university level as well as the national and regional levels, understand these efforts and we will solicit their support when necessary.

**Keywords:** *students, Semey, Japan, international exchanges, online, support.*

**Резюме**

**СИСТЕМАТИЗАЦИЯ МЕЖДУНАРОДНЫХ АКАДЕМИЧЕСКИХ  
ОБМЕНОВ И ПРИЕМА СТУДЕНТОВ ИЗ-ЗА РУБЕЖА,  
А ТАКЖЕ ПОДДЕРЖАНИЕ ЭТОГО ПОДХОДА: СТРЕМЛЕНИЕ  
К УСТАНОВЛЕНИЮ ДАЛЬНЕЙШИХ СОВМЕСТНЫХ РАБОТ  
В СЕМЕЕ И ЯПОНИИ (КОЧИ И ХИРОСИМА)**

**Кен Иноуэ<sup>1\*</sup>, Камила Аккузинова<sup>2</sup>, Еламан Толеуов<sup>2</sup>,  
Тимур Молдагалиев<sup>2</sup>, Йошихиро Носо<sup>3</sup>, Набуо Такейчи<sup>4,5</sup>,  
Нариаки Фуджимото<sup>5</sup>, Масахару Хоши<sup>5</sup>,  
Наргуль Оспанова<sup>2</sup>, Нурсултан Сексенбаев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Университет Кочи, Научно-образовательный факультет, Кластер медицинских наук, Центр медицинского обслуживания, Кочи, Япония;

<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра психиатрии и наркологии, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> **Международный университет Хиросимы, Факультет управления медицинскими услугами, г. Хиросима, Япония;**

<sup>4</sup> **Клиника Такейчи, Хиросима, Япония;**

<sup>5</sup> **Университет Хиросимы, Хиросима, Япония.**

**Введение:** Поскольку Медицинский университет Семей, Университет Кочи, Университет Хиросимы и Международный университет Хиросимы находятся в процессе глобализации, они также участвуют в международных обменах.

**Цель:** Описать наши новые усилия по систематизации международных академических обменов и поддержке обучения за рубежом.

**Материалы и методы:** В этом исследовании (А) описываются недавние усилия по созданию системы содействия исследованиям докторантов PhD и зачислению обучающихся на обучение за рубежом в Медицинский университет Семей и различные японские учебные заведения (такие как Университет Кочи, Университет Хиросимы и Международный университет Хиросимы); и (Б) обсуждается новая перспектива для дальнейшего содействия исследованиям докторантов PhD Медицинского университета Семей на основе (А).

**Результаты:** (А) Раз в месяц авторы этого отчета, работающие на кафедре психиатрии и наркологии Медицинского университета Семей и научно-образовательном факультете Кластера медицинских наук, Центра медицинского обслуживания Университета Кочи, предоставляют консультации и рекомендации по проведению исследований докторантов PhD кафедры психиатрии и наркологии Медицинского университета Семей на онлайн-встрече. Дополнительные онлайн-встречи проводятся несколько раз в месяц по мере необходимости, а обсуждения проходят на очных встречах несколько раз в год. Мы также часто предоставляем рекомендации по проведению исследований и помощь по электронной почте. Мы зачислили докторантов PhD Медицинского университета Семей на обучение (стажировку) за границей в Японии в сотрудничестве с Университетом Кочи, Университетом Хиросимы, Международным университетом Хиросимы и другими учреждениями, и мы также поддерживаем обучение докторантов PhD в Японии.

**Выводы:** Мы продолжим оказывать всестороннюю поддержку докторантам PhD в получении их ученых степеней (В). Мы также продолжим содействовать нашим международным усилиям в академических кругах и учебе за рубежом. Мы будем стремиться к тому, чтобы правительства, соответствующие учреждения, как на университетском, так и на национальном и региональном уровнях, понимали эти усилия, и мы будем запрашивать их поддержку, когда это необходимо.

*Ключевые слова:* студенты, Семей, Япония, международные обмены, онлайн, поддержка.

Түйіндеме

## **ХАЛЫҚАРАЛЫҚ АКАДЕМИЯЛЫҚ ҰТҚЫРЛЫҚТЫ ЖӘНЕ ШЕТЕЛДЕН СТУДЕНТТЕРДІ ҚАБЫЛДАУДЫ ЖҮЙЕЛЕУ: СЕМЕЙ МЕН ЖАПОНИЯДА (КОЧИ ЖӘНЕ ХИРОСИМА) ОДАН ӘРІ БІРЛЕСКЕН ЖҰМЫСТАРДЫ ОРНАТУҒА ҰМТЫЛУ**

**Кен Иноуэ<sup>1\*</sup>, Камила Аккузинова<sup>2</sup>, Еламан Толеуов<sup>2</sup>, Тимур Молдағалиев<sup>2</sup>, Йошихиро Носо<sup>3</sup>, Набуо Такейчи<sup>4,5</sup>, Нариаки Фуджимото<sup>5</sup>, Масахару Хоши<sup>5</sup>, Наргуль Оспанова<sup>2</sup>, Нурсултан Сексенбаев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Кочи университеті, Ғылыми-білім беру факультеті, Медициналық ғылымдар кластері,

Медициналық қызмет көрсету орталығы, Кочи қ., Жапония;

<sup>2</sup> «Семей Медициналық университеті», Психиатрия және наркология кафедрасы,

Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Хиросима халықаралық университеті, Медициналық қызметтерді басқару факультеті,

Хиросима қ., Жапония;

<sup>4</sup> Такейчи Клиникасы, Хиросима қ., Жапония;

<sup>5</sup> Хиросима Университеті, Хиросима қ., Жапония.

**Кіріспе:** Семей Медициналық университеті, Кочи университеті, Хиросима Университеті және Хиросима халықаралық университеті жаһандану процесінде болғандықтан, олар да халықаралық алмасуларға белсенді қатысады.

**Мақсаты:** халықаралық академиялық ұтқырлықты жүйелеу және шетелде оқытуды қолдау бойынша жаңа бағыттарды сипаттау.

**Материалдар мен әдістер:** бұл зерттеу (А) PhD докторанттардың зерттеулерін жеңілдету жолдарын, сонымен қатар Семей медициналық университетінде және әртүрлі жапондық оқу орындарында (мысалы, Кочи университеті, Хиросима Университеті және Хиросима халықаралық университеті) оқуға қабылдау жүйесін құру бойынша жаңа бағыттарды сипаттайды; және (Б) одан әрі Семей Медицина университетінің PhD докторанттарының зерттеулеріне жәрдемдесудің жаңа перспективалары талқыланады.



**Нәтижелері:** (а) айына бір рет Семей Медицина университетінің психиатрия және наркология кафедрасының қызметкерлері және Кочи университетінің, медициналық қызмет көрсету орталығының, медицина ғылымдары кластерінің, ғылыми-білім беру факультетінде жұмыс істейтін қызметкерлерінің онлайн-кездесулері өтеді. Кездесулер мақсаты Семей Медицина университетінің психиатрия және наркология кафедрасының PhD докторанттарының зерттеулерлері бойынша кеңестер мен ұсыныстарды беру. Қосымша онлайн кездесулер қажет болған жағдайда айына бірнеше рет өткізіледі және талқылаулар жылына бірнеше рет бетпе-бет кездесулерде өтеді. Сондай-ақ зерттеулерді жүргізу бойынша ұсыныстарды электрондық пошта арқылы жібереміз. Біз Семей Медицина университетінің PhD докторанттарын Кочи университетімен, Хиросима университетімен, Хиросима халықаралық университетімен және басқа мекемелермен бірлесіп Жапонияға оқуға (тағылымдамадан өтуге) қабылдадық, сонымен қатар Жапонияда PhD докторанттардың оқуын қолдаймыз.

**Қорытынды:** біз PhD докторанттарға (В) ғылыми дәрежесін алуда жан-жақты қолдау көрсетуді жалғастырамыз. Біз сондай-ақ академиялық ортада және шетелде оқуда халықаралық ынтымақтастықты дамытуды жалғастырамыз.

**Түйінді сөздер:** студенттер, Семей, Жапония, халықаралық алмасулар, онлайн, қолдау.

### **Bibliographic citation:**

Inoue K., Akkuzinova K., Toleuov E., Moldagaliev T., Noso Yo., Takeichi N., Fujimoto N., Hoshi M., Ospanova N., Seksenbayev N. Systemizing international academic exchanges and the enrollment of study abroad students and sustaining that approach: seeking to establish further cooperative frameworks in Semey and Japan (Kochi and Hiroshima) // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 231-236. doi 10.34689/SH.2024.26.1.027

Иноуэ К., Аккузинова К., Толлеуов Е., Молдагалиев Т., Носо Й., Такейчи Н., Фуджимото Н., Хоши М., Оспанова Н., Сексенбаев Н. Систематизация международных академических обменов и приема студентов из-за рубежа, а также поддержание этого подхода: стремление к установлению дальнейших совместных работ в Семее и Японии (Кочи и Хиросима) // *Наука и Здравоохранение*. 2024. 1(Т.26). С. 231-236. doi 10.34689/SH.2024.26.1.027

Иноуэ К., Аккузинова К., Толлеуов Е., Молдагалиев Т., Носо Й., Такейчи Н., Фуджимото Н., Хоши М., Оспанова Н., Сексенбаев Н. Халықаралық академиялық ұтқырлықты және шетелден студенттерді қабылдауды жүйелеу: Семей мен Жапонияда (Кочи және Хиросима) одан әрі бірлескен жұмыстарды орнатуға ұмтылу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. 1 (Т.26). Б. 231-236. doi 10.34689/SH.2024.26.1.027

### **Introduction**

The promotion of international collaboration has been described on the websites of many universities in Japan [2-4,9,17,19-22,26]. Many Japanese universities are now focusing on global education, and this tack is similar to that taken in many other countries around the world. After the COVID-19 pandemic, new approaches to global efforts are being devised and are increasingly varied. Universities in the Republic of Kazakhstan (Kazakhstan) are also focusing on global education and efforts from this perspective.

Semey Medical University is a Kazakh university that is working hard at global efforts. In 2018, we reported that Semey Medical University (then Semey State Medical University) is “a university founded in 1952”, “located in the City of Semey, Kazakhstan”, “a university to train medical personnel”, “a medical school with departments of basic, social, and clinical medicine and PhD courses,” “a university with about 4,000 students (including about 250 foreign students)” and that it “actively accepts foreign students” [12]. On January 10, 2024, Semey Medical University reported an enrollment of 5,984 students [25].

Kochi University's principles are “to cultivate a spirit of creative inquiry and rich humanity based on an extensive education and a high level of expertise and skill and to develop human resources who will actively contribute to the sound development of humanity”, “to conduct creative and original research in basic and applied science with interdisciplinary and international cooperation and to contribute to the advancement of the academy”, “to contribute to the advancement of world culture and human welfare through education and research” and “to strive to

promote the local community, to improve education and culture, and to enhance welfare” [18]. As of May 1, 2023, the University had a total enrollment of 4,904 undergraduates and 510 graduate students [18].

Hiroshima University's principles are “the pursuit of peace”, “the creation of new forms of knowledge”, “the nurturing of well-rounded human beings”, “collaboration with the local, regional, and international Community” and “continuous self-improvement” [8]. As of May 1, 2023, the University had 10,612 undergraduate students, 4,526 graduate students, 13 students in special courses, and 550 research and non-degree students [7].

The founding spirit of Hiroshima International University is “to train professionals capable of participating in and making a contribution to today's world and job market through practical skills backed by scientific theory for the world, for humanity, and for our community” [6]. As of May 1, 2023, the University had 4,132 students [5].

At the global level, international exchanges have actively progressed to academic exchanges and student exchanges. Here, we describe our recent efforts to systematize and sustain international academic exchanges and the enrollment of study abroad students.

### **Materials and Methods**

The current study consisted of three parts:

(1) International exchanges between Semey Medical University and Kochi University and between Semey Medical University and Hiroshima University are described.

(2) Recent efforts to establish a system to facilitate research by PhD students at Semey Medical University and various Japanese institutions (such as Kochi University,

Hiroshima University, and Hiroshima International University) and to enroll study abroad students are described.

(3) Further facilitation of research by PhD students at Semey Medical University is discussed based on (1) and (2).

### Results

#### (1) International exchanges between [a] Semey Medical University and Kochi University and between [b] Semey Medical University and Hiroshima University

[a] Semey Medical University and Kochi University concluded a five-year agreement on international exchanges on February 21, 2018. On February 21, 2023, the two universities concluded an agreement on international exchanges for another five years. During this period, one medical student from Kochi University received medical training and participated in an international exchange, and one physician (One of the authors in this report) gave lectures at Semey Medical University. The physician also served as a research advisor for several PhD students and aided study abroad students in Japan. Thus, the two universities have engaged in international exchanges.

[b] Semey Medical University and Hiroshima University concluded an agreement on international exchanges on July 20, 2002, and that relationship has continued. Hiroshima University has provided research guidance to many PhD students and staff members from Semey

Medical University and has enrolled study abroad students and engaged in international exchanges in Japan,

and the two universities have jointly hosted academic presentations and conferences.

#### (2) Recent efforts to establish a system to facilitate research by PhD students at Semey Medical University and to enroll study abroad students at various Japanese educational institutions (such as Kochi University, Hiroshima University, and Hiroshima International University)

Once a month, the authors of this paper who work in the Department of Psychiatry and Narcology, Semey Medical University, Kazakhstan (Figure 1) and the Research and Education Faculty, Medical Sciences Cluster, Health

Service Center, Kochi University, Japan provide advice and guidance on research to PhD students in the Department of Psychiatry and Narcology, Semey Medical University in an online meeting lasting about two hours. In addition, online meetings are held with invited participants as needed (several times a month). Research is discussed face-to-face several times a year and the authors also frequently provide research guidance and assistance by e-mail. Furthermore, the authors give online and face-to-face lectures to PhD students, staff members, and medical students, and several times a year the authors analyze aspects of research in their own specialties and investigate aspects of research in a wide range of fields.

Kochi University, Hiroshima University, Hiroshima International University, the Takeichi Clinic, and Ochi Hospital are working together to facilitate study in Japan by PhD students from Semey Medical University.



ABOUT US ▾ DOCUMENTS ▾ BLOG ▾ ADMISSIONS ▾

Organizational Structure / Departments

## Department of Psychiatry and Narcology

### Information about the Unit

The Department of Psychiatry of the Semipalatinsk State Medical Institute was organized in 1956 on the basis of a neuropsychiatric dispensary. For two years, Associate Professor V.V. Lastovetsky was in charge of the department and one assistant A. I. Kuznetsov worked. From 1959 to 1961, the duties of the head of the department were performed by assistant Kuznetsov Alexander Ivanovich. From 1961 to 1975, Professor Grudev Philip Iosifovich was the head of the department. Over the years, 1 doctoral and 4 candidate dissertations have been defended.

From 1975 to 1981, the head of the department was Associate Professor Viktor Pavlovich Kadykov. During this period, the main directions at the department are devoted to the topic "Features of chronic alcoholism in women". From 1981 to 2001, the department was headed by Professor, Doctor of Medical Sciences Stepanov Alexey Fedorovich. Under the guidance of Professor A.F. Stepanov, graduate student B.S. Vladimirov defended his PhD thesis in 1993. For a short period of time, the position of head of the psychiatry course was occupied by assoc. Burnashov V.S., then acc. Vladimirov B.S.

In different years, Associate Professor Em V. D., assistants Ashirbayeva A.K., Belikhina T.B., Kanapin T.B., Dokenova S.V., Burakhanova G.K. worked at the department.

From 2018 to the present, the head of the department is PhD doctor Moldagaliev T.M. During this period, associate professor, PhD Nargul Narimanovna Ospanova, PhD Sarsembina Zh.D., Master of Medicine Altybayeva G.K., assistant doctors of the highest category Almagambetova A.A., PhD Zhanybekov S.D., Shaimardanov E.K. are working on the course., Candidate of Medical Sciences Bryzhakhina Zh.D., after completing the residency in psychiatry, assistants Seksenbayev N.Zh., Ermekbayev A.U. have been hired since 2018.

Preparing outstanding physicians, scientists and health leaders to provide high quality medical care.

**Figure 1. From the home page of the Department of Psychiatry and Narcology, Semey Medical University, Semey, Kazakhstan [1].**

### Discussion

The results thus far have been described elsewhere [10,11,13-16,23,24]. Our group has a wide range of expertise, in public health, hygiene, psychiatry, surgery, internal medicine, the science of the effects of radiation and chemical substances, biological science, physics, and environmental science.

We will provide more detailed research advice to PhD students at Semey Medical University as per (1) and (2) above, and we will also endeavor to fully support them in obtaining their degrees (3).

We will continue to actively and extensively promote academic exchanges and student exchanges to benefit both Semey Medical University and Japanese educational institutions. We will further promote and sustain the systemization of international exchanges.

### Conclusion

We will continue to improve our international efforts, in both academic and study abroad exchanges. To that end, we will further promote an understanding of these issues at the university level and will solicit the consideration and support of national and local governments, relevant institutions and personnel as necessary.

**Funding.** This work was supported by JSPS KAKENHI Grants-in-Aid for Scientific Research (C) no. 21K02383 awarded to K.I.; and a JSPS KAKENHI Grant-in-Aid for Scientific Research (A) no. 19H01149 awarded to M.H.

**Conflict of Interests.** None.

### Author Contributions:

**Ken Inoue:** Conceptualization, methodology, activity, writing-original draft, writing-review and editing, and funding acquisition.

**Kamila Akkuzinova, Elaman Toleuov** - Conceptualization, methodology, activity, writing-original draft, and writing-review and editing.

**Timur Moldagaliyev, Nursultan Seksenbayev** - Conceptualization, methodology, activity, and writing-review and editing.

**Yoshihiro Noso, Nobuo Takeichi, Nariaki Fujimoto, Nargul Ospanova** - Activity, and writing-review and editing.

**Masaharu Hoshi:** Activity, writing-review and editing, and funding acquisition.

### References:

1. Department of Psychiatry and Narcology, Semey Medical University, Semey, Kazakhstan. Available from: <https://smu.edu.kz/en/org-units/departments/department-of-psychiatry-and-narcology/> [cited 2024 Jan 25].
2. Gifu University. Available from: [https://www.glocal.gifu-u.ac.jp/collaboration/joint\\_degree/](https://www.glocal.gifu-u.ac.jp/collaboration/joint_degree/) [cited 2024 Jan 19] [in Japanese].
3. Global Engagement Division, Tohoku University. Available from: <https://web.tohoku.ac.jp/ged/> [cited 2024 Jan 19] [in Japanese].
4. Hirosaki University. Available from: <https://www.hirosaki-u.ac.jp/academic/honbu/kokusai/> [cited 2024 Jan 19] [in Japanese].
5. Hiroshima International University. Available from: <https://www.hirokoku-u.ac.jp/profile/disclosure/basicdata.html#d01> [cited 2024 Jan 13] [in Japanese].
6. Hiroshima International University. Available from: <https://www.hirokoku-u.ac.jp/profile/outline/soul.html> [cited 2024 Jan 13] [in Japanese].

7. Hiroshima University. Available from: <https://www.hiroshima-u.ac.jp/about/about> [cited 2024 Jan 13] [in Japanese].

8. Hiroshima University. Available from: <https://www.hiroshima-u.ac.jp/about/philosophy> [cited 2024 Jan 13] [in Japanese].

9. Hokkaido University. Available from: <https://www.hokudai.ac.jp/international3/folder/oia/> [cited 2024 Jan 19] [in Japanese].

10. Inoue K., Chayzhunusova N., Hoshi M., Noso Y., Takeichi N., Ospanova N. et al. Guidelines on suicide prevention measures for South Korea and Japan based on recent suicide trends: The need to utilize this approach to devise future suicide prevention measures for the rest of Asia and the rest of the world // *Sci Healthcare*. 2016. 2: 47-55.

11. Inoue K., Chayzhunusova N., Noso Y., Hoshi M., Takeichi N. et al. Necessity of long-term, detailed studies of the mental, physical, and environmental status by the effects of radiation involving multiple disciplines: Domestic and international perspectives // *Sci Healthcare*. 2016. 4: 45-49.

12. Inoue K., Chaizhunusova N., Hoshi M., Noso Y., Takeichi N., Ospanova N. et al. The mutual development of universities and areas in Semey and three prefectures in Japan: Continuing educational and research activities, clinical practice, and cooperation and new proposals based on our history with international exchanges // *Sci Healthcare*. 2018. 6: 163-168.

13. Inoue K., Hashioka S., Chaizhunusova N., Ospanova N., Moldagaliyev T. et al. Discussion of several aspects of panic disorder and further research of that disorder in the future // *J St Mar Med Ins*. 2019. 19(94): 29-31.

14. Inoue K., Seksenbayev N., Moldagaliyev T., Noso Y., Takeichi N., Ohira Y. et al. Adequate measures to prevent medical personnel from contracting COVID-19 should be promptly implemented: Support from numerous agencies is needed // *Int Marit Health*. 2020. 71(4): 296. <https://doi.org/10.5603/IMH.2020.0050>.

15. Inoue K., Seksenbayev N., Chaizhunusova N., Moldagaliyev T., Ospanova N., Tokesheva S. et al. An Exploration of the Labor, Financial, and Economic Factors Related to Suicide in the Republic of Kazakhstan // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. 18(13): 6992. <https://doi.org/10.3390/ijerph18136992>.

16. Inoue K., Seksenbayev N., Ohira Y., Kawano N., Moldagaliyev T., Ospanova N. et al. The need to provide the global public with accurate information about SARS-CoV-2 variants // *BMJ*. 2021; 372:

17. Institute for International Relations (IIR), Ehime University. Available from: <https://web.isc.ehime-u.ac.jp/> [cited 2024 Jan 19] [in Japanese].

18. Kochi University. Available from: <https://portraits.niad.ac.jp/univ/outline/0520/0520.html> [cited 2024 Jan 12] [in Japanese].

19. Mie University. Available from: <https://www.mie-u.ac.jp/international/> [cited 2024 Jan 19] [in Japanese].

20. Niigata University. Available from: <https://www.niigata-u.ac.jp/international/cooperation/> [cited 2024 Jan 19] [in Japanese].

21. *University of Fukui*. Available from: <https://www.u-fukui.ac.jp/international/network/> [cited 2024 Jan 19] [in Japanese].
22. *University of The Ryukyus*. Available from: <https://gspd.skr.u-ryukyu.ac.jp/gakusaibu/kokusai/> [cited 2024 Jan 19] [in Japanese].
23. *Seksenbayev N., Inoue K., Moldagaliyev T., Sarsembina Z., Altybayeva G., Almagambetova A. et al.* Features of risk behavior and suicidal ideation in medical students // *Sci Healthcare*. 2021. 23(4): 138-146.
24. *Seksenbayev N., Inoue K., Toleuov E., Akkuzinova K., Karimova Z., Moldagaliyev T. et al.* Is the Association Between Suicide and Unemployment Common or Different Among the Post-Soviet Countries? // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. 19(12): 7226. [https://doi: 10.3390/ijerph19127226](https://doi.org/10.3390/ijerph19127226).
25. *Semey Medical University*. Available from: <https://smu.edu.kz/en/> [cited 2024 Jan 10].
26. *Shimane University International Center*. Available from: <https://kokusai.shimane-u.ac.jp/> [cited 2024 Jan 19] [in Japanese].

**Information about the authors:**

**Ken Inoue** - MD, PhD, Research and Education Faculty, Medical Sciences Cluster, Health Service Center, Kochi University, Tel: +81-88-844-8158, Fax: +81-88-844-8089, E-mail: ke-inoue@med.shimane-u.ac.jp, 2-5-1, Akebono-cho, Kochi-shi, Kochi 780-8520, Japan;

**Kamila Akkuzinova** - MD, Department of Psychiatry and Narcology, Semey Medical University, Tel: +7776211283, E-mail: akkuzinova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6294-4168>, 103 Abay Street, Semey 071400, Kazakhstan;

**Elaman Toleuov** - MD, Department of Psychiatry and Narcology, Semey Medical University, Tel: +7776211283, E-mail: elamantol96@gmail.com, 103 Abay Street, Semey 071400, Kazakhstan;

**Timur Moldagaliyev** - MD, PhD, Department of Psychiatry and Narcology, Semey Medical University, Tel: +7776211283, E-mail: timur\_party@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4385-8459>, 103 Abay Street, Semey 071400, Kazakhstan;

**Yoshihiro Noso** - MD, PhD, Department of Health Services Management, Hiroshima International University, Tel: +81-823-70-4541, Fax: +81-823-70-4611, E-mail: doc2018noso@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3477-1260>, 555-36, Kurosegakuendai, Higashihiroshima-shi, Hiroshima 739-2695, Japan;

**Nobuo Takeichi** - MD, PhD, Takeichi Clinic, Hiroshima University, Tel: +81-82-262-9801, Fax: +81-82-262-0830, E-mail: htmc@topaz.ocn.ne.jp, <https://orcid.org/0000-0002-8668-3388>, 1-33, Nishikoujinmachi, Minami-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima 732-0806, Japan;

**Nariaki Fujimoto** - PhD, Hiroshima University, Tel: +81-82-257-1556, Fax: +81-82-257-1556, E-mail: nfjm@hiroshima-u.ac.jp., <https://orcid.org/0000-0002-8570-4001>, 1-2-3, Kasumi, Minami-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima 734-8553, Japan;

**Masaharu Hoshi** - PhD, Hiroshima University, Tel: +81-82-542-6975, Fax: +81-82-542-6975, E-mail: mhoshi@hiroshima-u.ac.jp, <https://orcid.org/0000-0001-6978-0883>, 1-1-89, Higashisendamachi, Naka-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima 730-0053, Japan;

**Nargul Ospanova** - MD, PhD, Department of Psychiatry and Narcology, Semey Medical University, Tel: +77052075405, E-mail: nargul\_ospanova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9316-6389>, 103 Abay Street, Semey 071400, Kazakhstan;

**Nursultan Seksenbayev** - MD, PhD, Department of Psychiatry and Narcology, Semey Medical University, Tel: +77073658271, E-mail: nurs\_7sk@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6276-3546>, 103 Abay Street, Semey 071400, Kazakhstan.

**Corresponding author:**

**Ken Inoue**, MD, PhD, Professor, Research and Education Faculty, Medical Sciences Cluster, Health Service Center, Kochi University, Japan;

**Address:** 2-5-1, Akebono-cho, Kochi-shi, Kochi 780-8520, Japan

**E-mail:** ke-inoue@med.shimane-u.ac.jp,

**Phone:** +81-88-844-8158, +81-88-844-8089

Получена: 17 Декабря 2023 / Принята: 14 Января 2024 / Опубликовано online: 28 февраля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.028

УДК 378.1:61

## **АНАЛИЗ ИТОГОВОЙ ОЦЕНКИ ДИСЦИПЛИН ОБУЧАЮЩИХСЯ ШКОЛЫ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, СТОМАТОЛОГИИ, ФАРМАЦИИ И СЕСТРИНСКОГО ДЕЛА В 2022-2023 УЧЕБНОМ ГОДУ**

**Алтай А. Дюсупов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0875-1020>

**Жанаргуль К. Смаилова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-4513-4614>

**Ынкар О. Кайрханова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9533-1723>

**Салтанат Е. Уэбекова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-3673-1169>

**Фарида С. Рахимжанова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1711-2167>

**Меруерт М. Малик<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-2332-967X>

**Дархан Е. Уэбеков<sup>2</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>

**Шынар Н. Темиршенова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0004-9796-2704>

**Гулнур А. Жумаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8113-6396>

**Данара А. Мұратбекова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0006-1433-402X>

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

<sup>2</sup> НАО «Евразийский национальный университет», г. Астана, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Введение.** Оценка знаний обучающихся представляет собой процесс сбора информации для анализа степени успешности обучающегося в достижении конечных результатов обучения и освоении компетенций образовательной программы. Достижение конечных результатов обучения обеспечивается постоянной взаимосвязью между компетенцией, обучением и оценкой. В НАО «Медицинский университет Семей» (МУС) анализ результатов сессии проводится по критериям оценки результатов обучения студентов на основе общих принципов Лиги академической честности, согласно которым были определены кривые распределения оценок, диаграммы нормального распределения, данные по показателю стандартного отклонения, медиана, среднее значение и доверительный интервал.

**Цель исследования.** Целью исследования было проведение анализа результатов итоговой оценки дисциплины бакалавриата Школы Общественного здравоохранения, стоматологии, фармации и сестринского дела 1-5 курсов по образовательной программе (ОП) «Стоматология» за 2022-2023гг.

**Материал и методы.** Была проанализирована итоговая оценка дисциплины (ИОД) 493 обучающихся летней экзаменационной сессии по ОП «Стоматология» за 2022-2023гг. На всех уровнях обучения ИОД рассчитывали по формуле  $IOD = FO * 0,6 + CO * 0,4$ .

Статистическая обработка данных проведена в пакете прикладных программ SPSS, 20 версии. При анализе количественных данных проводилась проверка на правильность распределения признака в выборке с визуальной оценкой и применением критерия Колмогорова-Смирнова. Если распределение признака было нормальным, среднее значение выражали как среднее арифметическое - M (mean) с описанием 95% доверительного интервала (95% ДИ) или стандартного отклонения (SD).

Для сравнения средних значений летней экзаменационной сессии за 2021-2022 и 2022-2023 годы применяли t-критерий Стьюдента. Уровень статистической значимости  $p=0,05$  был принят для отклонения нулевой гипотезы.

**Результаты.** По результатам анализа ИОД обучающихся нормальное распределение оценок наблюдалось по дисциплинам «Иностранный язык», «Клеточный метаболизм», «Наследственность и ткани» на 1 курсе, «Морфология и физиология», «Основы стоматологии», «Философия» на 2 курсе, «Патология твердых тканей зуба», «Профилактическая стоматология», и «Хирургические болезни» на 3 курсе, «Гнатология» и «Экстренная и неотложная помощь в стоматологии» на 4 курсе, «Заболевания слизистой оболочки полости рта», «Клиническая ортодонтия», «Организация системы здравоохранения» на 5 курсе.

По результатам сравнительного анализа средних значений ИОД по ОП «Стоматология» в 2021-2022гг. и 2022-2023гг. выявили, что 2022-2023 учебном году по 1,2,4 курсам наблюдалось статистически значимое повышение среднего значения ИОД по сравнению с 2021-2022гг. ( $p=0,0001$ ). По 3 и 5 курсу наблюдалось незначительное снижение среднего значения ИОД по сравнению с прошлым учебным годом, но данное снижение статистически не значимо (3 курс,  $p=0,289$ ; 5 курс,  $p=0,133$ ).

**Выводы.** Проведенный углубленный статистический анализ результатов образовательного процесса позволяет выработать ряд конкретных рекомендаций по устранению несоответствий. Рекомендовано совершенствовать преподавание и методы оценки на других дисциплинах для повышения эффективности обучения в медицинском вузе и достижения конечных результатов обучения.

**Ключевые слова.** Образовательная программа, Стоматология, успеваемость, Итоговая оценка дисциплины.

## Abstract

**ANALYSIS OF THE FINAL ASSESSMENT OF DISCIPLINES OF STUDENTS OF THE SCHOOL OF PUBLIC HEALTH, DENTISTRY, PHARMACY AND NURSING IN 2022-2023 ACADEMIC YEAR****Altai A. Dyusupov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0875-1020>**Zhanargul K. Smailova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4513-4614>**Ynkar O. Kairkhanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9533-1723>**Saltanat Ye. Uzbekova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3673-1169>**Farida S. Rakhimzhanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1711-2167>**Malik M. Meruert**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2332-967X>**Darkhan Ye. Uzbekov**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>**Shynar N. Temirshenova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-9796-2704>**Gulnur A. Zhumayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8113-6396>**Danara A. Muratbekova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-1433-402X><sup>1</sup> NCJSC «Semey Medical University», Semey c., Republic of Kazakhstan;<sup>2</sup> NCJSC «Eurasian National University», Astana c., Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** Assessment of students' knowledge is a process of collecting information to analyze the degree of success of the student in achieving the final learning outcomes and mastering the competencies of the educational program. Achieving learning outcomes is ensured by a constant relationship between competence, learning and assessment. At NCJSC «Semey Medical University» (SMU), the analysis of the results of the School session is carried out according to the criteria for assessing the learning outcomes of students based on the general principles of the League of Academic Honesty, according to which grade distribution curves, normal distribution diagrams, data on the standard deviation indicator, median, mean were determined value and confidence interval.

**Aim and purposes.** The purpose of the study was to analyze the results of the final assessment of discipline of bachelors of the School of Public Health, Dentistry, Pharmacy and Nursing, 1-5 years in the educational program (EP "Dentistry" for the 2022-2023 academic year.

**Material and methods.** The final discipline assessment (FDA) of 493 students in the summer examination session for the EP "Dentistry" for 2022-2023 was analyzed. At all levels of education, IDI was calculated using the formula  $FDA = FA * 0.6 + SA * 0.4$ .

Statistical data processing was carried out in the SPSS application package, version 20. When analyzing quantitative data, a check was carried out for the correctness of the distribution of the characteristic in the sample, with a visual assessment and the use of the Kolmogorov-Smirnov criterion. If the distribution of the characteristic was normal, the mean value was expressed as the arithmetic mean - M (mean) with a description of the 95% confidence interval (95% CI) or standard deviation (SD).

To compare the average values of the summer examination session for 2021-2022 and 2022-2023, Student's t-test was used. A statistical significance level of  $p = 0.05$  was accepted to reject the null hypothesis.

**Results.** According to the results of the analysis of students' FDA, a normal distribution of grades was observed in the disciplines "Foreign language", "Cellular metabolism", "Heredity and tissues" in the 1st year, "Morphology and physiology", "Fundamentals of dentistry", "Philosophy" in the 2nd year, "Pathology" hard dental tissues", "Preventive dentistry", and "Surgical diseases" in the 3rd year, "Gnathology" and "Emergency and emergency care in dentistry" in the 4th year, "Diseases of the oral mucosa", "Clinical orthodontics", "Organization healthcare systems" in the 5th year.

According to the results of a comparative analysis of the average FDA values for the EP "Dentistry" in 2021-2022. and 2022-2023 revealed that in the 2022-2023 academic year for courses 1, 2, 4 there was a statistically significant increase in the average FDA value compared to 2021-2022. ( $p=0.0001$ ). In the 3rd and 5th courses, there is a slight decrease in the average FDA value compared to the last academic year, but this decrease is not statistically significant (3rd year,  $p = 0.289$ ; 5th year,  $p = 0.133$ ).

**Conclusion.** An in-depth statistical analysis of the educational process allows us to develop a number of specific recommendations for eliminating inconsistencies. It is recommended to improve teaching and assessment methods in other disciplines to improve the effectiveness of teaching at a medical school and achieve the final learning outcomes.

**Keywords.** Educational program, Dentistry, academic performance, Final assessment of the discipline.

Түйіндеме

**2022-2023 ОҚУ ЖЫЛЫНДАҒЫ ҚОҒАМДЫҚ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ,  
СТОМАТОЛОГИЯ, ФАРМАЦИЯ ЖӘНЕ МЕЙІРГЕР ІСІ МЕКТЕБІНІҢ БІЛІМ  
АЛУШЫЛАРЫНЫҢ ПӘНДЕРІН ҚОРЫТЫНДЫ БАҒАЛАУДЫ ТАЛДАУ****Алтай А. Дюсупов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0875-1020>**Жанаргуль К. Смаилова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-4513-4614>**Ынкар О. Кайрханова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9533-1723>**Салтанат Е. Узбекова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3673-1169>**Фарида С. Рахимжанова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1711-2167>**Меруерт М. Малик**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2332-967X>**Дархан Е. Узбеков**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>**Шынар Н. Темиршенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-9796-2704>**Гулнур А. Жумаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8113-6396>**Данара А. Мұратбекова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-1433-402X><sup>1</sup> «Семей медицинский университеті» КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;<sup>2</sup> «Еуразия ұлттық университеті» КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Студенттердің білімін бағалау – бұл білім алушының оқудың соңғы нәтижелеріне жетудегі және білім беру бағдарламасының құзыреттіліктерін меңгерудегі табыс дәрежесін талдау үшін ақпарат жинау процесі. Оқыту нәтижелеріне қол жеткізу - құзыреттілік, оқу және бағалау арасындағы тұрақты байланыспен қамтамасыз етіледі. «Семей медицина университеті» КЕАҚ-да (СМУ) Мектептермен сессиясының нәтижелерін талдау Академиялық адалдық лигасының жалпы қағидаттары негізінде білімалушылардың оқу нәтижелерін бағалау критерийлері бойынша жүргізіледі, оған сәйкес бағаларды бөлу қисықтары, қалыпты таралу диаграммалары, стандартты ауытқу көрсеткіші бойынша деректер, медиана, орташа мән және сенімділік интервалы анықталды.

**Зерттеу мақсаты.** 2022-2023 жылдарға арналған Қоғамдық денсаулық, стоматология, фармация және мейіргер ісі мектебінің «Стоматология» білім беру бағдарламасының (ББ) 1-5 курс бакалаврларының пәннің қорытынды бағалау нәтижелерін талдау.

**Материалдар мен әдістер.** 2022-2023 жылдарға арналған «Стоматология» ББ жазғы емтихан сессиясында 493 студенттің пәннің қорытынды бағасы (ПҚБ) талданды. Білім берудің барлық деңгейлерінде ПҚБ=ФБ\*0,6+СБ\*0,4 формуласы арқылы есептелді.

Статистикалық мәліметтерді өңдеу SPSS қолданбалы пакетінің 20 нұсқасында жүзеге асырылды. Сандық деректерді талдау кезінде визуалды бағалау және Колмогоров-Смирнов критерийін қолдану арқылы үлгідегі сипаттаманың таралуының дұрыстығына тексеру жүргізілді. Егер сипаттаманың таралуы қалыпты болса, орташа мән 95% сенімділік интервалының (95% СИ) немесе стандартты ауытқудың (SD) сипаттамасымен арифметикалық орта - М (орташа) ретінде көрсетілді.

2021-2022 және 2022-2023 жылдардағы жазғы емтихан сессиясының орташа мәндерін салыстыру үшін Стьюденттің t-тесті қолданылды. Нөлдік гипотезаны жоққа шығару үшін  $p=0,05$  статистикалық маңыздылық деңгейі қабылданды.

**Нәтижелері.** Студенттердің ПҚБ талдау нәтижелері бойынша 1 курста «Шетел тілі», «Жасуша алмасуы», «Тұқым қуалаушылық және тіндер», 2 курста «Морфология және физиология», «Стоматология негіздері», «Философия», 3 курста «Тістің қатты тіндерінің патологиясы», «Профилактикалық стоматология» және «Хирургиялық аурулар», 4 курста «Гнатология» және «Стоматологиядағы жедел және шұғыл көмек», 5 курста «Ауыз қуысының шырышты қабығының аурулары», «Клиникалық ортодонтия», «Денсаулық сақтау жүйесін ұйымдастыру» пәндерінен бағалардың қалыпты таралуы байқалды.

2021-2022 жж. және 2022-2023 оқу жылдарындағы «Стоматология» ББ үшін ПҚБ орташа мәндерінің салыстырмалы талдауының нәтижелері бойынша 2022-2023 оқу жылында 1, 2, 4 курстар бойынша 2021-2022 жылдармен салыстырғанда ПҚБ орташа мәнінің статистикалық маңызды өсуі байқалғаны анықтады ( $p=0,0001$ ). 3-ші және 5-ші курстарда өткен оқу жылымен салыстырғанда ПҚБ орташа мәнінің аздап төмендеуі байқалады, бірақ бұл төмендеу статистикалық мәнді емес (3 курс,  $p=0,289$ ; 5 курс,  $p=0,133$ ).

**Қортынды.** Білім беру үдерісін тереңдетілген статистикалық талдау сәйкессіздіктерді жою бойынша бірқатар нақты ұсыныстарды әзірлеуге мүмкіндік береді. Медициналық жоғары оқу орнында оқытудың тиімділігін арттыру және оқудың соңғы нәтижелеріне қол жеткізу үшін басқа пәндер бойынша оқыту және бағалау әдістерін жетілдіру ұсынылады.

*Түйінді сөздер.* Білім беру бағдарламасы, Стоматология, үлгерім, Пәннің қорытынды бағасы.

**Библиографическая ссылка:**

Дюсупов А.А., Смаилова Ж.К., Кайрханова Ы.О., Узбекова С.Е., Рахимжанова Ф.С., Малик М.М., Узбеков Д.Е., Темиршеннова Ш.Н., Жумаева Г.А., Муратбекова Д.А. Анализ итоговой оценки дисциплин обучающихся Школы общественного здравоохранения, стоматологии, фармации и сестринского дела в 2022-2023 учебном году // Наука и Здравоохранение. 2024. 1(Т.26). С. 237--246. DOI 10.34689/SH.2024.26.1.028

Dyusupov A.A., Smailova Zh.K., Kairkhanova Y.O., Uzbekova S.Ye., Rakhimzhanova F.S., Meruert M.M., Uzbekov D.Ye., Temirshenova Sh.N., Zhumayeva G.A., Muratbekova D.A. Analysis of the final assessment of disciplines of students of the School of Public health, Dentistry, Pharmacy and Nursing in 2022-2023 academic year // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 237--246. DOI 10.34689/SH.2024.26.1.028

Дюсупов А.А., Смаилова Ж.К., Кайрханова Ы.О., Узбекова С.Е., Рахимжанова Ф.С., Малик М.М., Узбеков Д.Е., Темиршеннова Ш.Н., Жумаева Г.А., Муратбекова Д.А. 2022-2023 оқу жылындағы қоғамдық денсаулық сақтау, стоматология, фармация және мейіргер ісі мектебінің білім алушыларының пәндерін қорытынды бағалауды талдау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. 1 (Т.26). Б. 237--246. DOI 10.34689/SH.2024.26.1.028

**Актуальность**

В университетах процесс оценивания учебных достижений сводится не только к выявлению знаний, навыков и умений обучающихся, но также рассматривается как инструмент анализа эффективности образовательного процесса, выявления областей улучшения для дальнейшего совершенствования преподавания и оценки [11,6,3]. Оценка знаний обучающихся, представляет собой процесс сбора информации для анализа степени успешности обучающегося в достижении конечных результатов обучения и освоении компетенций образовательной программы. Достижение конечных результатов обучения обеспечивается постоянной взаимосвязью между компетенцией, обучением и оценкой [1,5]. Компетентностный подход дает возможность нацеливать обучение на достижение конкретных результатов обучения и оценивать определенные навыки у обучающихся. Кроме того, компетентностный подход помогает обучающимся лучше понять какими знаниями и навыками они должны овладеть для дальнейшего успешного освоения образовательной программы.

В НАО «МУС» анализ результатов сессии проводится по критериям оценки результатов обучения студентов на основе общих принципов Лиги академической честности, согласно которым были определены кривые распределения оценок, диаграммы нормального распределения, данные по показателю стандартного отклонения, медиана, среднее значение и доверительный интервал [2,4]. При оценке учебных достижений обучающихся применяются как критериальное оценивание с заранее установленным пороговым уровнем, так и по кривым распределения выставленных им оценок в соответствии с нормальным распределением (Bell Curve) [7,8].

**Цель исследования.** Провести анализ результатов итоговой оценки дисциплины бакалавров Школы Общественного здравоохранения, стоматологии, фармации и сестринского дела 1-5 курсов по образовательной программе (ОП) «Стоматология» за 2022-2023гг.

**Материал и методы исследования.** Была проанализирована итоговая оценка дисциплины (ИОД) летней экзаменационной сессии 493 обучающихся по ОП «Стоматология» за 2022-2023гг.

Итоговая оценка дисциплины (ИОД) рассчитывается из двух компонентов – формативное оценивание (ФО) и суммативное оценивание (СО). На всех уровнях обучения  $ИОД = ФО * 0,6 + СО * 0,4$ . Формативное оценивание включает среднюю текущую оценку по чек-листу LMS – оценку подготовки студента (80% от ФО) и среднюю формативную оценку рубежного контроля (20% от ФО). Суммативное оценивание включает 2 этапа: 1 этап – экзамен по освоению практической части дисциплины (50% от СО) и 2 этап – промежуточный контроль в виде письменного/устного или тестового экзамена (50% от СО). Дисциплина считается освоенной, если ИОД равен 50% и более.

Статистическая обработка данных проведена в пакете прикладных программ SPSS, 20 версии. Для графического изображения использованы пакеты SPSS, 20 версии и Microsoft Excel 2010.

При анализе количественных данных, проводилась проверка на правильность распределения признака в выборке, с визуальной оценкой и применением критерия Колмогорова-Смирнова.

Если распределение признака было нормальным, среднее значение выражали как среднее арифметическое - M (mean) с описанием 95% доверительного интервала (95% ДИ) или стандартного отклонения (SD). Если распределение симптомов отличалось от нормального, в качестве центрального значения использовали медиану (Me), квартили (Q1, Q3) и межквартильный размах (IQR).

Для сравнения средних значений летний экзаменационной сессии за 2021-2022 и 2022-2023 года применяли t-критерий Стьюдента Уровень статистической значимости  $p=0,05$  был принят для отклонения нулевой гипотезы.

**Результаты исследования.**

Анализ ИОД в 2022-2023гг. по ОП «Стоматология» проводился у 493 обучающихся. Контингент студентов представлен в таблице 1. Всего по ОП «Стоматология» обучаются 493 студентов, из них по государственному образовательному гранту обучаются 6,5% студентов, 3,24 % обучаются по гранту Акима и 90,3 % обучаются на платной основе.

Обучающиеся 1 курса ОП «Стоматология» сдавали экзамены по дисциплинам: «Информационно-коммуникационные технологии», «Иностранный язык», «Казахский/Русский язык», «Клеточный метаболизм»,



Таблица 1. Контингент обучающихся ОП «Стоматология». (Table 1. Contingent of "Dentistry" Educational programs students).

Курс	Грант		Грант Акима		На платной основе		Всего
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
1 курс	7	4,05	1	0,58	165	95,37	173
2 курс	10	8,48	5	4,24	103	87,3	118
3 курс	3	4,69	5	7,8	56	87,5	64
4 курс	4	6,06	4	6,06	58	87,87	66
5 курс	8	11,12	1	1,39	63	87,5	72
Всего	32	6,5	16	3,24	445	90,3	493

«Наследственность и ткани», «Введение в научные исследования и в биостатистику», «Физическая культура». По результатам проверки нормальности распределения программа SPSS выдает показатель критерия Колмогорова - Смирнова и уровень его статистической значимости. Если уровень значимости выше, чем 0,05, то это значит, что распределение данных является нормальным, если же этот показатель меньше либо равен 0,05, то эмпирическое распределение отличается от нормального. Анализ результатов ИОД обучающихся 1 курса ОП «Стоматология» представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Анализ результатов итоговой оценки дисциплины обучающихся 1 курса ОП «Стоматология».

(Table 2. Analysis of the results of the final assessment of the discipline of 1st year students of the EP "Dentistry").

Дисциплина	n	Среднее	95% доверительный интервал для среднего	Стандартное отклонение	Критерий нормальности-Колмогорова-Смирнова
Информационно-коммуникационные технологии	164	83,23	81,92-83,15	8,436	0,009
Иностранный язык	164	75,41	73,39-77,43	13,088	0,099
Казахский, русский язык	162	81,67	80,32-83,02	8,706	0,0001
Клеточный метаболизм	166	74,60	73,13-76,07	9,592	0,200
Наследственность и ткани	166	74,01	72,42-75,61	10,419	0,200
Введение в научные исследования и в биостатистику	165	73,92	72,56-75,29	8,883	0,0001
Физическая культура	166	86,84	85,42-88,26	9,265	0,0001

Как видно из таблицы 2 нормальное распределение данных наблюдается по дисциплинам «Иностранный язык», «Клеточный метаболизм», «Наследственность и ткани». Причем, значение критерия нормальности Колмогорова-Смирнова по дисциплине «Иностранный язык» составляет 0,099, а по остальным двум дисциплинам – 0,200.

На рисунке 1 представлено графическое изображение распределения оценок дисциплин «Информационно-коммуникационные технологии», «Иностранный язык», «Казахский/Русский язык», «Клеточный метаболизм», «Наследственность и ткани», «Введение в научные исследования и в биостатистику», «Физическая культура» в соответствии со шкалой нормального распределения Bell Curve.

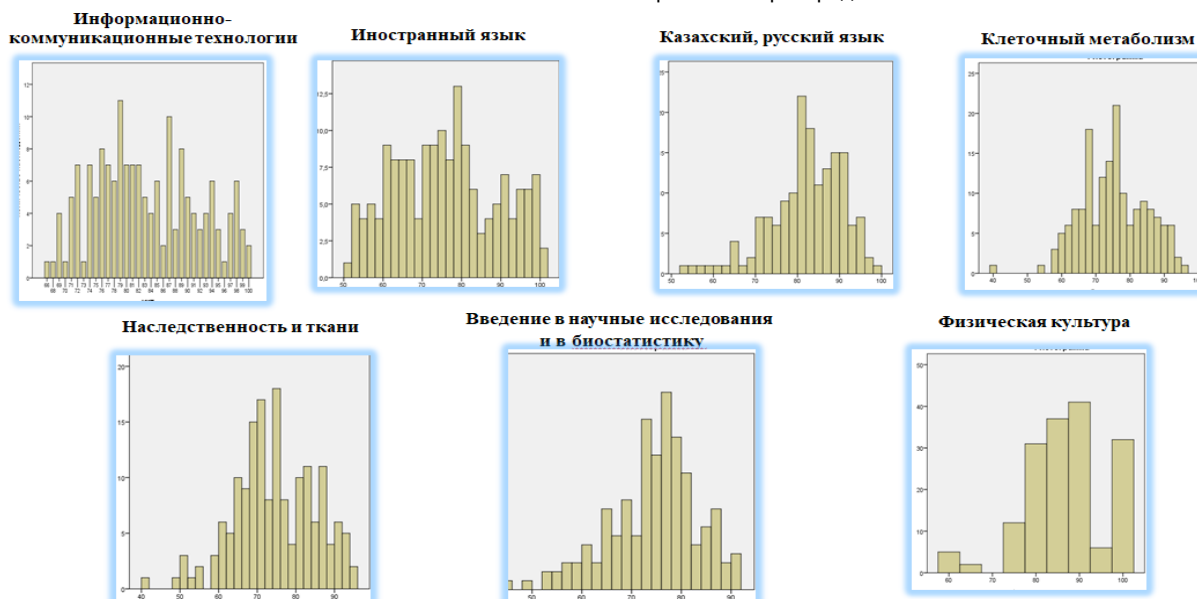


Рисунок 1. Гистограммы распределения оценок дисциплин «Информационно-коммуникационные технологии», «Иностранный язык», «Казахский/Русский язык», «Клеточный метаболизм», «Наследственность и ткани», «Введение в научные исследования и в биостатистику», «Физическая культура».

(Figure 1. Histograms of the distribution of grades in the disciplines "Information and communication technologies", "Foreign language", "Kazakh/Russian language", "Cellular metabolism", "Heredity and tissues", "Introduction to scientific research and biostatistics", "Physical education").

По результатам ИОД обучающихся 1 курса: по дисциплинам «Иностранный язык», «Клеточный метаболизм», «Наследственность и ткани» как значения критерия нормальности Колмогорова-Смирнова, так и их графические изображения максимально соответствуют нормальному распределению оценок Bell Curve.

Обучающиеся 2 курса ОП «Стоматология» сдавали экзамены по дисциплинам: «Менеджмент в здравоохранении», «Морфология и физиология», «Основы стоматологии», «Философия», УП: "Лаборант зуботехнического кабинета", «Физическая культура». В Таблице 3 приведен анализ результатов ИОД обучающихся 2 курса.

Таблица 3.

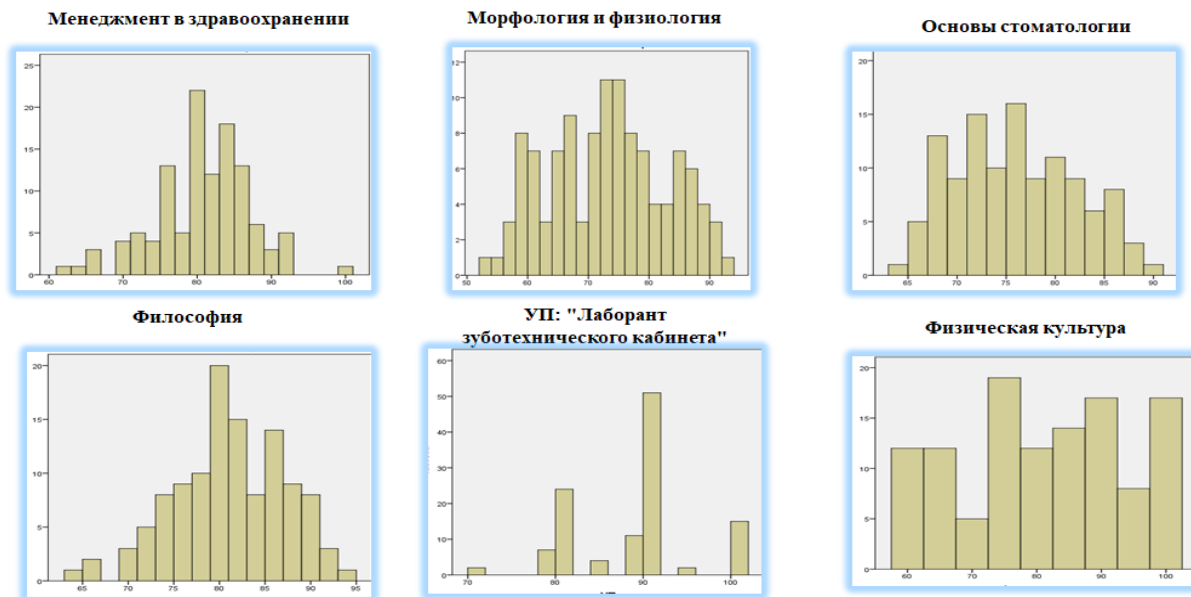
**Анализ результатов итоговой оценки дисциплины обучающихся 2 курса ОП «Стоматология».**

(Table 3. Analysis of the results of the final assessment of the discipline of 2nd year students of the EP "Dentistry").

Дисциплина	n	Среднее	95% доверительный интервал для среднего	Стандартное отклонение	Критерий нормальности-Колмогорова-Смирнова
Менеджмент в здравоохранении	116	80,22	79,06-81,39	6,326	0,001
Морфология и физиология	118	72,77	71,00-74,54	9,693	0,200
Основы стоматологии	118	75,58	74,44-76,71	6,238	0,054
Философия	117	80,57	79,45-81,70	6,145	0,161
УП: "Лаборант зуботехнического кабинета"	117	87,98	86,72-89,25	6,902	0,0001
Физическая культура	118	80,93	78,59-83,28	12,859	0,01

Как видно из таблицы 3 нормальное распределение данных наблюдается по дисциплинам «Морфология и физиология», «Основы стоматологии», «Философия». Значение критерия нормальности Колмогорова-Смирнова по дисциплине «Морфология и физиология» составляет 0,200, по дисциплине «Основы стоматологии» - 0,054, по дисциплине «Философия» - 0,161.

На рисунке 2 представлено графическое изображение распределения оценок дисциплин «Менеджмент в здравоохранении», «Морфология и физиология», «Основы стоматологии», «Философия», УП: «Лаборант зуботехнического кабинета», «Физическая культура» в соответствии со шкалой нормального распределения Bell Curve.



**Рисунок 2. Гистограммы распределения оценок дисциплин «Менеджмент в здравоохранении», «Морфология и физиология», «Основы стоматологии», «Философия», УП: «Лаборант зуботехнического кабинета», «Физическая культура».**

(Figure 2. Histograms of the distribution of grades in the disciplines "Management in Healthcare", "Morphology and Physiology", "Fundamentals of Dentistry", "Philosophy", EP: "Dental laboratory assistant", "Physical education").

По результатам ИОД обучающихся 2 курса ОП «Стоматология»: по дисциплинам «Морфология и физиология», «Основы стоматологии» и «Философия» как значения критерия нормальности Колмогорова-Смирнова, так и их графические изображения максимально соответствуют нормальному распределению оценок Bell Curve.

Обучающиеся 3 курса ОП «Стоматология» сдавали экзамены по дисциплинам: «Патология твердых тканей зуба», «Профилактическая стоматология», «Судебная медицина», «Хирургические болезни», «УП гигиенист стоматологический». В Таблице 4 приведены анализ результатаов ИОД студентов 3 курса.

Таблица 4.

**Анализ результатов итоговой оценки дисциплины обучающихся 3 курса ОП «Стоматология».**

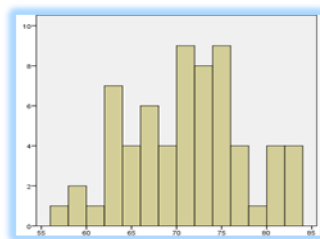
(Table 4. Analysis of the results of the final assessment of the discipline of 3rd year students of the EP "Dentistry").

Дисциплина	n	Среднее	95% доверительный интервал для среднего	Стандартное отклонение	Критерий нормальности Колмогорова-Смирнова
Патология твердых тканей зуба	64	70,66	69,05-72,26	6,432	0,200
Профилактическая стоматология	64	73,88	72,27-75,48	6,433	0,200
Судебная медицина	64	76,58	74,85-78,31	6,928	0,0001
Хирургические болезни	64	73,88	72,27-75,48	6,433	0,200
УП гигиенист стоматологический	64	83,20	80,90-85,51	9,231	0,0001

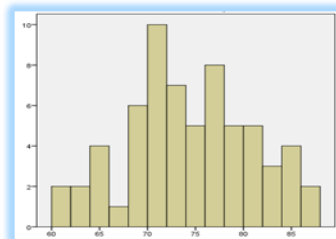
Как видно из таблицы 4 нормальное распределение данных наблюдается по дисциплинам «Патология твердых тканей зуба», «Профилактическая стоматология», и «Хирургические болезни». Значение критерия нормальности Колмогорова-Смирнова по дисциплинам «Патология твердых тканей зуба», «Хирургические болезни» и «Профилактическая стоматология» составляет 0,200.

На рисунке 3 представлено графическое изображение распределения оценок дисциплин «Патология твердых тканей зуба», «Профилактическая стоматология», «Судебная медицина», «Хирургические болезни» и «УП гигиенист стоматологический» в соответствии со шкалой нормального распределения Bell Curve.

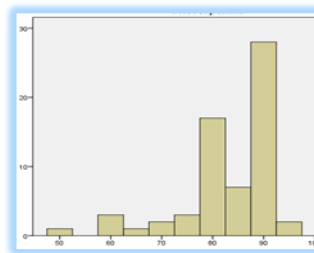
**Патология твердых тканей зуба**



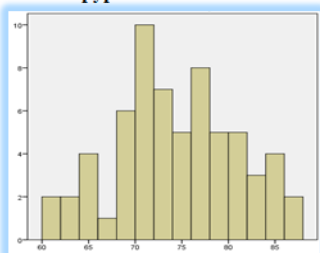
**Профилактическая стоматология**



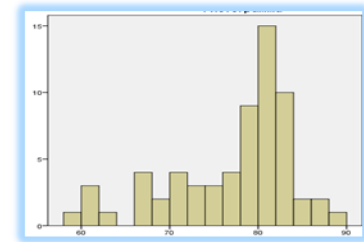
**УП: Гигиенист стоматологический**



**Хирургические болезни**



**Судебная медицина**



**Рисунок 3. Гистограммы распределения оценок дисциплин «Патология твердых тканей зуба», «Профилактическая стоматология», «Судебная медицина», «Хирургические болезни» и «УП гигиенист стоматологический».**

(Figure 3. Histograms of the distribution of grades in the disciplines "Pathology of hard dental tissues", "Preventive dentistry", "Forensic medicine", "Surgical diseases" and "EP:Dental hygienist").

По результатам ИОД обучающихся 3 курса: по дисциплинам «Патология твердых тканей зуба», «Профилактическая стоматология» и «Хирургические болезни» как значения критерия нормальности Колмогорова-Смирнова, так и их графические изображения максимально соответствуют нормальному распределению оценок Bell Curve.

Обучающиеся 4 курса ОП «Стоматология» сдавали экзамены по дисциплинам «Гнатология», «Воспалительные заболевания челюстно-лицевого отдела (ЧЛО)», «Экстренная и неотложная помощь в стоматологии», производственная практика (ПП) «Ассистент врача – стоматолога». В Таблице 5 приведены анализ результатов ИОД студентов 4 курса.

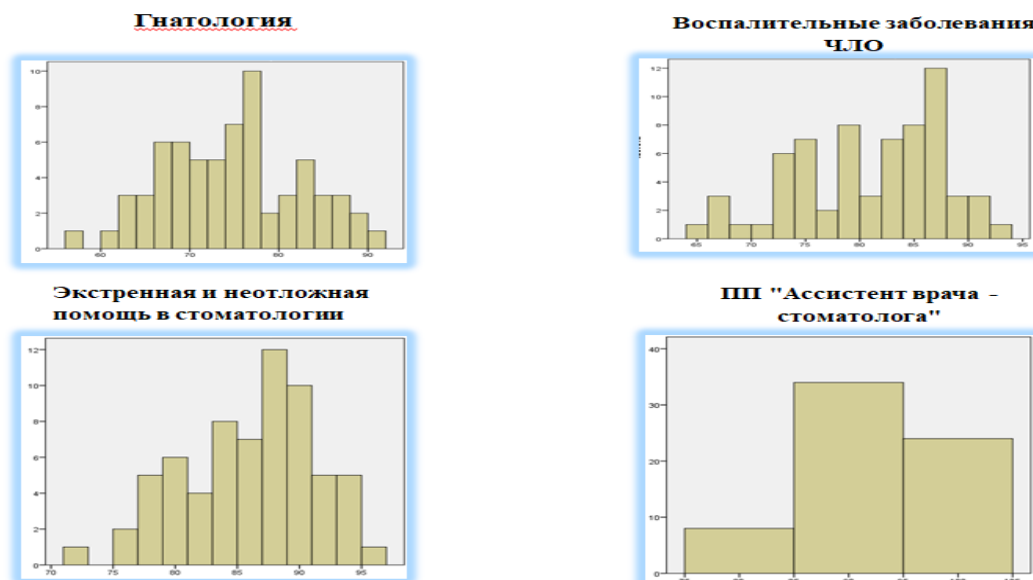
Таблица 5.

**Анализ результатов итоговой оценки дисциплины обучающихся 4 курса ОП «Стоматология».**

(Table 5. Analysis of the results of the final assessment of the discipline of 4th year students of the EP "Dentistry").

Дисциплина	n	Среднее	95% доверительный интервал для среднего	Стандартное отклонение	Критерий нормальности Колмогорова-Смирнова
Гнатология	66	74,29	72,41-76,16	7,635	0,200
Воспалительные заболевания ЧЛО	66	80,29	78,63-81,95	6,752	0,01
Экстренная и неотложная помощь в стоматологии	66	5,59	84,29-86,89	5,289	0,057
ПП "Ассистент врача - стоматолога"	66	92,42	90,81-94,04	6,577	0,0001

Как видно из таблицы 5 нормальное распределение данных наблюдается по дисциплинам «Гнатология» и «Экстренная и неотложная помощь в стоматологии». Значение критерия нормальности Колмогорова-Смирнова по дисциплине «Гнатология» составляет 0,200, по дисциплине «Экстренная и неотложная помощь в стоматологии» - 0,057.



**Рисунок 4. Гистограммы распределения оценок дисциплин «Гнатология», «Воспалительные заболевания ЧЛО», «Экстренная и неотложная помощь в стоматологии», ПП "Ассистент врача - стоматолога".**

(Figure 4. Histograms of the distribution of grades in the disciplines "Gnathology", "Inflammatory diseases, Maxillofacial surgery", "Emergency and urgent care in dentistry", PP "Dental Assistant").

По результатам ИОД обучающихся 4 курса: по дисциплинам «Гнатология» и «Экстренная и неотложная помощь в стоматологии» как значения критерия нормальности Колмогорова-Смирнова, так и их графические изображения максимально соответствуют нормальному распределению оценок Bell Curve.

Обучающиеся 5 курса ОП «Стоматология» сдавали экзамены по дисциплинам «Заболевания слизистой оболочки полости рта», «Клиническая ортодонтия», «Организация системы здравоохранения», ПП «Ассистент врача детского стоматолога», ПП «Ассистент врача ортопедического стоматолога». В Таблице 6 приведены анализ результатаов ИОД студентов 5 курса.

Таблица 6.

**Анализ результатов итоговой оценки дисциплины обучающихся 5 курса ОП «Стоматология».**

(Table 6. Analysis of the results of the final assessment of the discipline of 5th year students of the EP "Dentistry").

Дисциплина	n	Среднее	95% доверительный интервал для среднего	Стандартное отклонение	Критерий нормальности Колмогорова-Смирнова
Заболевания слизистой оболочки полости рта	72	78,74	77,07-80,40	7,071	0,075
Клиническая ортодонтия	72	79,24	77,91-80,56	5,626	0,173
Организация системы здравоохранения	72	85,78	84,57-86,98	5,127	0,068
ПП "Ассистент врача детского стоматолога"	72	90,28	89,94-90,61	1,426	0,0001
ПП "Ассистент врача ортопедического стоматолога"	72	83,89	81,60-86,17	9,722	0,0001

Как видно из таблицы 6 нормальное распределение данных наблюдается по дисциплинам «Заболевания слизистой оболочки полости рта», «Клиническая ортодонтия», «Организация системы здравоохранения». Значение критерия нормальности Колмогорова-Смирнова по дисциплине «Заболевания слизистой оболочки полости рта» составляет 0,075, по дисциплине «Клиническая ортодонтия» - 0,173, по дисциплине «Организация системы здравоохранения» - 0,068.

На рисунке 5 представлено графическое изображение распределения оценок дисциплин «Заболевания слизистой оболочки полости рта», «Клиническая ортодонтия», «Организация системы здравоохранения», ПП «Ассистент врача детского стоматолога», ПП «Ассистент врача ортопедического стоматолога» в соответствии со шкалой нормального распределения Bell Curve.

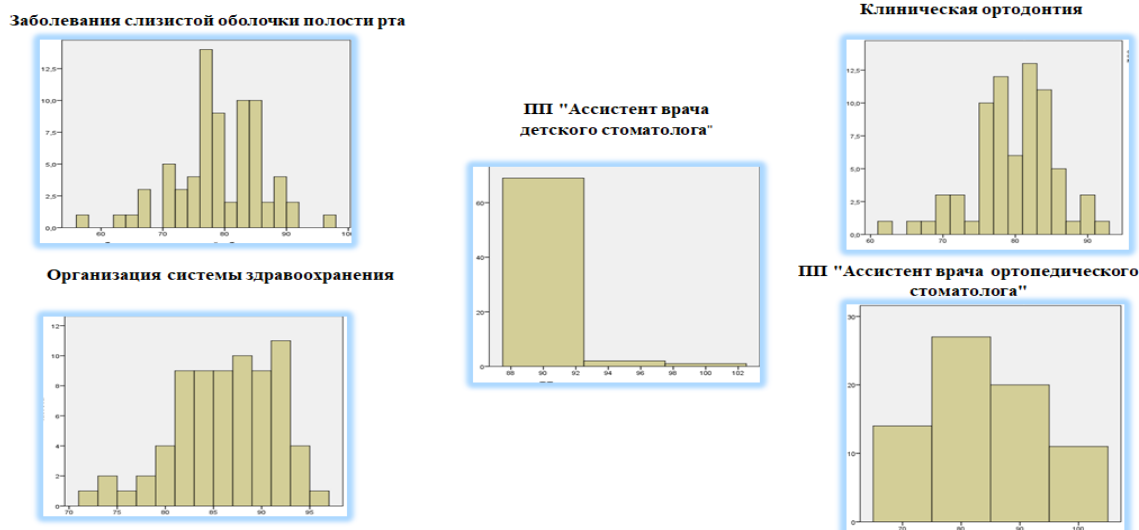


Рисунок 5. Гистограммы распределения оценок дисциплин «Заболевания слизистой оболочки полости рта», «Клиническая ортодонтия», «Организация системы здравоохранения», ПП «Ассистент врача детского стоматолога», ПП «Ассистент врача ортопедического стоматолога».

(Figure 5. Histograms of the distribution of grades in the disciplines “Diseases of the oral mucosa”, “Clinical orthodontics”, “Organization of the healthcare system”, PP “Assistant to a pediatric dentist”, PP “Assistant to an orthopedic dentist”).

По результатам ИОД обучающихся 5 курса: по дисциплинам «Заболевания слизистой оболочки полости рта», «Клиническая ортодонтия», «Организация системы здравоохранения» как значения критерия нормальности Колмогорова-Смирнова, так и их графические изображения максимально соответствуют нормальному распределению оценок Bell Curve.

В 2022-2023гг. в НАО «МУС» был изменен расчет ИОД, который рассчитывался по формуле  $(FO \times 0,6 + CO \times 0,4)$  в отличие от расчета ИОД в 2021-2022гг.  $(FO \times 0,3 + CO \times 0,7)$ .

Для оценки объективности расчета ИОД был проведен сравнительный анализ средних значений ИОД по ОП «Стоматология» в 2021-2022гг. и 2022-2023гг. по t-критерию Стьюдента (Таблица 7).

Как видно из рисунка 6 в 2022-2023гг. по 1,2,4 курсам наблюдалось статистически значимое повышение среднего значения ИОД по сравнению с 2021-2022гг.  $(p=0,0001)$ . По 3 и 5 курсу наблюдается незначительное снижение среднего значения ИОД по сравнению с прошлым учебным

годом, но данное снижение статистически не значимо (3 курс,  $p=0,289$ ; 5 курс,  $p=0,133$ ).

Таблица 7.

**Сравнительный анализ летней экзаменационной сессии по ОП «Стоматология» на 2021-2022 и 2022-2023 учебный год.**

(Table 7. Comparative analysis of the summer examination session for the EP “Dentistry” for the 2021-2022 and 2022-2023 academic years.)

Курс	Учебный год	Среднее	p
1 курс	2021-2022	73,29	0,0001*
	2022-2023	78,52	
2 курс	2021-2022	75,98	0,0001*
	2022-2023	79,66	
3 курс	2021-2022	76,48	0,239
	2022-2023	75,58	
4 курс	2021-2022	76,61	0,0001*
	2022-2023	83,15	
5 курс	2021-2022	84,56	0,133
	2022-2023	83,58	

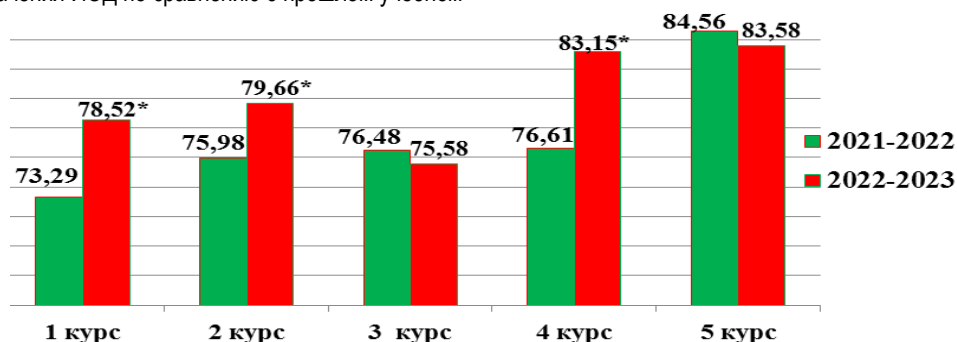


Рисунок 6. Сравнительный анализ средних значений итоговой оценки дисциплины в 2021-2022гг. и 2022-2023гг.

(Figure 6. Comparative analysis of the average values of the final grade of the discipline in the 2021-2022 and 2022-2023 academic years.)

**Обсуждение**

По результатам анализа ИОД обучающихся нормальное распределение оценок (10% - доля обучающихся, получивших оценку «отлично», 25% - доля обучающихся, получивших оценку «хорошо», 30% - доля обучающихся, получивших оценку «удовлетворительно», 25% - доля

обучающихся, получивших оценку «удовлетворительно», 10% - доля обучающихся, получивших оценку «неудовлетворительно») наблюдалось по дисциплинам «Иностранный язык», «Клеточный метаболизм», «Наследственность и ткани» на 1 курсе, «Морфология и физиология», «Основы стоматологии», «Философия» на 2 курсе,

«Патология твердых тканей зуба», «Профилактическая стоматология», и «Хирургические болезни» на 3 курсе, «Гнатология» и «Экстренная и неотложная помощь в стоматологии» на 4 курсе, «Заболевания слизистой оболочки полости рта», «Клиническая ортодонтия», «Организация системы здравоохранения» на 5 курсе.

Нормальное распределение оценок по данным дисциплинам может означать, что при оценивании дисциплины используется широкий спектр методов оценки и форматов, полезных и эффективных в оценке обучения и позволяющих получить полную картину об академических достижениях обучающихся [9,10].

При сравнительном анализе средних значений итоговой оценки дисциплины за 2021-2022гг. и 2022-2023 год выявили, что на 1,2,4 курсе наблюдается статистически значимое повышение среднего значения ИОД по сравнению с 2021-2022гг. ( $p=0,0001$ ). Данное повышение средних значений ИОД может быть связано с тем, что с 2022-2023 учебного года в НАО «МУС» на 1-2 курсах всех ОП все тестовые формы контроля заменены на устные и письменные, увеличены доли ежедневного оценивания до 48% (было 15%), увеличено количество часов, выделенных на изучение базовых дисциплин (анатомия, физиология и др.) и внедрены традиционные лекции для обучающихся 1-2 курсов.

Также, с 2022-2023 учебного года на всех уровнях обучения ИОД рассчитывается  $FO*0,6+CO*0,4$ . Такой единый подход к методам оценивания на всех уровнях позволяет обеспечить одинаковое оценивание на разных уровнях обучения – обучающимся не приходится приспосабливаться к новым методам оценки на разных дисциплинах и курсах.

#### Выводы.

Нормальное распределение оценок по дисциплинам «Иностранный язык», «Клеточный метаболизм», «Наследственность и ткани» на 1 курсе, «Морфология и физиология», «Основы стоматологии», «Философия» на 2 курсе, «Патология твердых тканей зуба», «Профилактическая стоматология», и «Хирургические болезни» на 3 курсе, «Гнатология» и «Экстренная и неотложная помощь в стоматологии» на 4 курсе, «Заболевания слизистой оболочки полости рта», «Клиническая ортодонтия», «Организация системы здравоохранения» на 5 курсе свидетельствует о качественном преподавании на данных дисциплинах, об объективной оценке знаний студентов, о соответствии методов преподавания и оценки.

Проведенный углубленный статистический анализ образовательного процесса позволяет выработать ряд конкретных рекомендаций по устранению несоответствий. Рекомендовано, совершенствовать преподавание и методы оценки на других дисциплинах для повышения эффективности обучения в медицинском вузе и достижения конечных результатов обучения.

#### Контактная информация:

**Кайрханова Ынкар Окимхановна** – PhD, декан школы общественного здравоохранения, стоматологии, фармации и сестринского дела НАО «Медицинский университет Семей», г.Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 071400, г.Семей, ул. 5 линия 63

**E-mail:** ynkar.kairhanova@smu.edu.kz

**Телефон:** 8 777 764 08 81

**Вклад авторов.** Все авторы в равной степени участвовали в исследовании и в написании разделов статьи.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Финансирование:** в ходе данной работы не было финансирования сторонними организациями.

Авторы заявляют, что данная рукопись является оригинальной, не была опубликована ранее и в настоящее время не рассматривается для публикации где-либо еще.

#### Литература:

1. Adeniyi O.S., Ogli S.A., Ojabo C.O., Musa D.I. The impact of various assessment parameters on medical students' performance in first professional examination in physiology // Niger Med J. 2013. 54:302-5.

2. Costello E., Corcoran M., Barnett J. et al. Information and communication technology to facilitate learning for students in the health professions: current uses, gaps and future directions // Online learning: Official Journal of the Online Learning Consortium. 2014. 18(4):1–18.

3. Kaddam L., Elnimeiri M.K.M. Students' perceptions about the impact of continuous assessment in learning physiology in Sudanese faculty of medicine and health sciences // Int J Educ Res Dev. 2013. 2:228-32.

4. MIT Procedures for Dealing with Academic Misconduct and Dishonesty. <https://policies.mit.edu/policies-procedures> (Accessed 28 February 2019).

5. Nagandla K., Gupta E.D., Motilal T., Teng C.L., Gangadaran S. Performance of medical students in final professional examination: Can in-course continuous assessments predict students at risk? // Natl Med J India. 2018 Sep-Oct. 31(5):293-295.

6. O'kwu E.I., Orum C.C. Effect of continuous assessment scores on the final examination scores obtained by students at the Junior Secondary School (JSS) level in mathematics // EducRes. 2012. 3:706-9.

7. Richard E. Hawkins, Catherine M. Welcher, Eric S. Holmboe, Lynne M. Kirk, John J. Norcini, Kenneth B. Simons, Susan E. Skochelak. Implementation of Competency-Based Medical Education: Are We Addressing the Concerns and Challenges? // Med Educ. 2015 Nov. 49(11):1086-102. doi: 10.1111/medu.12831.

8. Standards and Guidelines for Quality Assurance in the European Higher Education Area [https://enqa.eu/wp-content/uploads/2015/11/ESG\\_2015.pdf](https://enqa.eu/wp-content/uploads/2015/11/ESG_2015.pdf) (Accessed 27 February 2019).

9. Statutes and Ordinances of the University of Cambridge <https://www.admin.cam.ac.uk/univ/so/2018/chapter02-section19.html> (Accessed 28 February 2019).

10. Tukmos: Expedition council in medicine creation of training standards and definition systems. 04.06.2013'den itibaren geçerlidir // Tukmos, göğüs hastalıkları çekirdek müfredatı, v.2.0

11. Yahya S.A., Yamin S.B. Differences and similarity of continuous assessment in Malaysian and Nigerian universities // J Edu Pract. 2014. 2:73-82.

Received: 14 December 2023 / Accepted: 20 February 2024 / Published online: 28 February 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.029

UDC 616.98:578.824.11:369.063.6

## RABIES - AN INFECTIOUS DISEASE WITH A FATAL OUTCOME (CLINICAL CASE)

**Dmytro V. Palii<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6537-6912>

**Galyna O. Mohniy<sup>1</sup>**,

**Olena O. Voinalovych<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine.

### Abstract

**Actuality.** Rabies is an acute, progressive, incurable infectious disease accompanied by viral encephalitis. The main reservoirs of the virus in wild nature are two genera of mammals, but the greatest danger worldwide is rabid dogs. Today, rabies is registered in 150 countries and territories of the world, on all continents except Antarctica.

**Aim.** To assess the current situation regarding rabies in Ukraine in general and in the Vinnytsia region in particular, we collected information on the current state of rabies cases and analyzed the medical record of a patient hospitalized with this disease.

**Results.** The clinical case described by us is intended to draw attention to the problem of the rabies spreading, to raise awareness of the consequences of this disease and ways of its prevention, since the problem is not only medical, but also nationwide.

**Conclusions.** It is necessary to review the established restrictions and bans on hunting both throughout the territory of Ukraine in general and in the Vinnytsia region in particular. It is worth paying more attention to informing the population with the help of mass media and preventive work of doctors. It is advisable to take measures to strengthen control over vaccination of domestic animals. It is extremely important to ensure that sufficient amounts of vaccine and rabies immunoglobulin are available.

The information provided will be useful to infectious disease doctors, epidemiologists, traumatologists, family doctors, and students of medical universities and colleges.

**Keywords:** rabies, mammals, hydrophobia, vaccine, immunoglobulin.

### Резюме

## БЕШЕНСТВО - ИНФЕКЦИОННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

**Дмитро В. Палий<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6537-6912>

**Галина О. Мохний<sup>1</sup>**,

**Олена О. Войналович<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина.

**Актуальность.** Бешенство — острое, прогрессирующее, неизлечимое инфекционное заболевание, сопровождающееся вирусным энцефалитом. Основными резервуарами вируса в дикой природе являются два рода млекопитающих, но наибольшую опасность во всем мире представляют бешеные собаки. Сегодня бешенство зарегистрировано в 150 странах и территориях мира, на всех континентах, кроме Антарктиды.

**Цель.** Для оценки текущей ситуации по бешенству в Украине в целом и в Винницкой области в частности мы собрали информацию о текущем состоянии случаев бешенства и проанализировали медицинскую карту пациента, госпитализированного с этим заболеванием.

**Полученные результаты.** Описанный нами клинический случай призван привлечь внимание к проблеме распространения бешенства, повысить осведомленность о последствиях этого заболевания и путях его профилактики, поскольку проблема является не только медицинской, но и общенациональной.

**Выводы.** Необходимо пересмотреть установленные ограничения и запреты на охоту как на всей территории Украины в целом, так и в Винницкой области в частности. Стоит уделить больше внимания информированию населения с помощью средств массовой информации и профилактической работы врачей. Целесообразно принять меры по усилению контроля за вакцинацией домашних животных. Чрезвычайно важно обеспечить наличие достаточного количества вакцины и антирабического иммуноглобулина.

Предоставленная информация будет полезна врачам-инфекционистам, эпидемиологам, травматологам, семейным врачам, студентам медицинских вузов и колледжей.

**Ключевые слова:** бешенство, млекопитающие, гидрофобия, вакцина, иммуноглобулин.

Түйіндеме

**ҚҰТЫРУ-ӨЛІММЕН АЯҚТАЛАТЫН ЖҰҚПАЛЫ АУРУ  
(КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ)****Дмитро В. Палий<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6537-6912>**Галина О. Мохний<sup>1</sup>,****Олена О. Войналович<sup>1</sup>**<sup>1</sup> М. И. Пирогова атындағы ұлттық медицина университеті, Винница қ., Украина

**Әзектілігі.** Құтыру-вирустық энцефалитпен бірге жүретін жедел, прогрессивті, емделмейтін жұқпалы ауру. Табиғаттағы вирустың негізгі резервуарлары сүтқоректілердің екі тұқымы болып табылады, бірақ бүкіл әлемде ең үлкен қауіп-құтырған иттер. Бүгінгі таңда құтыру әлемнің 150 елі мен аумағында, Антарктидадан басқа барлық континенттерде тіркелген.

**Мақсаты.** Жалпы Украинадағы және әсіресе Винница облысындағы құтыру ауруының қазіргі жағдайын бағалау үшін біз құтыру ауруының қазіргі жағдайы туралы ақпарат жинадық және осы аурумен ауруханаға жатқызылған науқастың медициналық картасын талдадық.

**Алынған нәтижелер.** Біз сипаттаған клиникалық жағдай құтырудың таралу проблемасына назар аударуға, осы аурудың салдары мен оның алдын-алу жолдары туралы хабардар болуға бағытталған, өйткені мәселе тек медициналық емес, сонымен қатар Ұлттық болып табылады.

**Қорытынды.** Жалпы Украинада да, Винница облысында да белгіленген шектеулер мен аң аулауға тыйым салуларды қайта қарау қажет. Бұқаралық ақпарат құралдарының көмегімен халықты ақпараттандыруға және дәрігерлердің профилактикалық жұмыстарына көп көңіл бөлген жөн. Үй жануарларын вакцинациялауды бақылауды күшейту бойынша шаралар қабылдаған жөн. Вакцинаның және антирабиялық иммуноглобулиннің жеткілікті болуын қамтамасыз ету өте маңызды.

Берілген ақпарат жұқпалы аурулар дәрігерлеріне, эпидемиологтарға, травматологтарға, отбасылық дәрігерлерге, медициналық жоғары оқу орындары мен колледж студенттеріне пайдалы болады.

**Түйінді сөздер:** құтыру, сүтқоректілер, гидрофобия, вакцина, иммуноглобулин.

**Bibliographic citation:**

Paliy D.V., Mohniy G.O., Voinalovych O.O. Rabies - an infectious disease with a fatal outcome (clinical case) // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 247-252. doi 10.34689/SH.2024.26.1.029

Палий Д.В., Мохний Г.О., Войналович О.О. Бешенство - инфекционное заболевание с летальным исходом (клинический случай) // *Наука и Здравоохранение*. 2024. 1 (Т.26). С. 247-252. doi 10.34689/SH.2024.26.1.029

Палий Д.В., Мохний Г.О., Войналович О.О. Құтыру - өліммен аяқталатын жұқпалы ауру (клиникалық жағдай) // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. 1 (Т.26). Б. 247-252. doi 10.34689/SH.2024.26.1.029

**Introduction.**

Rabies is an acute, progressive, incurable infectious disease accompanied by viral encephalitis. Its causative agents are neurotropic RNA viruses of the Rhabdoviridae family of the Lyssavirus genus. The main reservoirs of the virus in wild nature are two genera of mammals - Carnivora and the genus Chiroptera, but the greatest danger worldwide is rabid dogs [12].

Today, rabies is registered in 150 countries and territories of the world, on all continents except Antarctica.

According to WHO, rabies kills about 60,000 people every year. More than 40% of them are children and adolescents under the age of 15, 95% of deaths from rabies are recorded in Africa and Asia [12]. Economic losses from this disease exceed eight billion US dollars [11].

In Ukraine for the last 30 years, the epidemic situation regarding the incidence of rabies has been unstable. Even in the pre-war years, the problem of rabies in our country was quite acute, because more than 120,000 people sought medical help related to animal attacks every year, and more than 20,000 of them needed injections of rabies vaccine.

According to the Ukrainian Center of Public Health, several cases of rabies among people are recorded every year. The largest number (as many as seven) of them occurred in 2007 [10].

With the beginning of military actions, which caused restrictions on hunting and shooting of wild animals, in particular foxes, which are an important reservoir of this infection, the epizootic situation regarding rabies in Ukraine significantly worsened [2].

In particular, in the Vinnytsia region, the number of registered cases of rabies among animals has doubled over the past year, and 87 cases of laboratory-confirmed rabies among animals were registered in the region in 8 months. The largest percentage was cats - 50%, dogs - 35%, foxes - 5%, 2 cases of rabies in cows were recorded [5].

The key factor in virus transmission is traditionally the bite of an infected animal. After the virus passes through the entrance gate in the area of the damaged skin, its centripetal movement to the central nervous system occurs. After replication of the virus, there is a centrifugal spread to the main exit gate - the salivary glands. Although the incubation period for rabies is usually 1-3 months, occasionally the disease has been documented several days or even years after exposure [13].

Potentially, rabies should be suspected in all patients with a classic clinical picture and a concomitant history of an animal bite, and the absence of such signs significantly complicates ante-mortem diagnosis. A complete understanding of the entire complex of pathogenetic



mechanisms of rabies still remains a challenge for specialists from all over the world, and modern treatment, unfortunately, is not very effective and involves mostly only palliative measures aimed at making the patient's death less painful and tragic [14].

The attention of modern medical professionals is largely attracted by the problems of preventing the occurrence of rabies and taking measures before the onset of clinical manifestations. A set of measures aimed at preventing rabies includes careful treatment of wounds, administration of rabies vaccine and rabies immunoglobulin [1, 2].

Since rabies is a typical zoonosis by its nature, it is worth noting that the arsenal of knowledge, forces and means available today makes it possible to completely eliminate this disease among the main reservoir of this disease - wild dogs, and the use of new vaccination methods and technologies allows to significantly reduce the prevalence of the disease among individual representatives of wildlife. Nevertheless, despite the significant technological progress achieved by mankind in the last century, rabies remains a disease that is not paid enough attention, and this is an important challenge for the modern health care system [3, 15].

As of today, in the world, and in Ukraine in particular, there are proven and effective measures for the prevention of rabies. These include: control of the wild animals' population density, trapping of stray cats and dogs, control of compliance with pet care rules (timely registration, use of muzzles), annual mandatory vaccination against rabies of pets, especially dogs, control of the domestic animals' transportation.

According to the Ukrainian rabies prevention protocol for the prevention of rabies in people who are professionally associated with the risk of rabies infection (workers of veterinary diagnostic laboratories, hunters, etc.), it is advisable to use a course of preventive immunization, which consists of three intramuscular injections of the vaccine. One year later and every three years thereafter, a single re-vaccination is required if the person continues to be in a high-risk area.

Domestic animals, in which an episode of human bites was recorded, must be urgently delivered by the owner or a special team for catching stray animals to the nearest veterinary medical institution for examination and keeping under the supervision of specialists for 10 days. In some cases, in the presence of a protected yard or an outdoor room that can be securely closed, after the permission of the veterinary medical institution, as an exception, such an animal can be left under a receipt from the owner, who undertakes to keep it on a reliable leash in an isolated room for 10 days and submit for a veterinary examination within the time specified by the veterinarian supervising the animal. All medical institutions, when addressing persons bitten, scratched, mauled by any animal, as well as people who were injured during the processing of carcasses, during the autopsy of the corpses of animals that died of rabies, or during the autopsy of the corpses of people who died of rabies, are obliged immediately provide first aid to such person and send him to the trauma center (department), and in its absence - to the surgical department for prescribing and conducting a course of rabies vaccinations [4].

Thus, in Ukraine, there is an approved, workable and effective, at least on paper, rabies prevention and control scheme. However, unfortunately, cases of this dangerous disease are still registered not only among animals, but also among people.

We would like to bring to your attention an extract from the medical record of an inpatient.

#### Clinical case.

Patient B, 60 years old, was brought to the infectious disease department of the Mogiliv-Podilskyi Medical Center by the medical team at 10:00 p.m. with complaints of pronounced general weakness, hyperkinetic movements, orthostatic instability, and subfebrile body temperature.

From the medical history, it was established that for the first time the patient felt sick two days ago, when he first developed a headache, hydrophobia, and the body temperature began to increase. In addition, it was possible to learn from the patient about an episode of being bitten on the lower third of the right hand by his own domestic cat, which had been absent for one week, which had occurred two months before the onset of the first symptoms. After the bite, the patient treated the wound with a solution of brilliant green, did not seek medical help, although the healing of the wound was extremely poor. A few days after the bite, the cat died.

Life history: the patient lives in a rural area, was retired, periodically worked on his own homestead. Suffers from CHD, atherosclerotic myocardiosclerosis.

The results of the objective examination: height 164 cm, body weight 62 kg, at the time of hospitalization, the patient's condition was of moderate severity. Consciousness is clear, the position in bed is active, Ps 71/min, BP 140/90 mmHg, RR 16/min, SaO<sub>2</sub> 98%. On the skin of the inner surface of the wrist closer to the main phalanx of the first finger - a bluish scar, 2.5-3 cm long. The abdomen is sensitive in the epigastrium. Urination and defecation without significant changes.

#### Results of additional research methods:

CBC: Hb 175 g/l, erythrocytes  $5.38 \times 10^{12}/l$ , platelets  $177 \times 10^9/l$ , leukocytes  $15.2 \times 10^9/l$ , ESR 7 mm/h, band neutrophils 2%, segmented neutrophils 88%, eosinophils 1%, lymphocytes 8%, monocytes 1%.

MSCT of the brain without intravenous enhancement. Conclusion: cystic-gliotic changes at the level of the basal nuclei on the right. At the time of examination, no fresh focal changes were detected. Cyst of the right maxillary sinus.

The rest of the laboratory parameters were within normal limits.

Considering the above, the patient was given a diagnosis: Rabies, typical form, stage of excitement.

Prescribed treatment: in order to sedate the patient, from the first hours of his stay in the hospital, the patient was prescribed an intramuscular injection of 2.0 ml Sibazone solution.

Dynamics of the patient's condition: from the morning of the next day, the patient's condition began to progressively deteriorate, although he still continued to be accessible to contact, complained of severe general weakness, anxiety, unreasonable fear, sleep disturbances, increased sweating, palpitations, headache, dryness in the mouth, thirst, attacks of painful convulsions, difficulty in breathing and swallowing,

spasm of the muscles of the pharynx and pain at the sight of water, the mention of it, or an attempt to drink it.

During the examination: the body temperature is 37.3°C, the patient is sitting alone in bed, agitated, chaotic twitches of the muscles of the limbs are observed, the voice is hoarse, muscle spasms of the pharynx and difficulty breathing are noted. RR 23/min, SaO<sub>2</sub> 98%. At 11:30 the patient was transferred to the intensive care unit. For the purpose of sedation and analgesia, morphine hydrochloride 1% solution 1 ml, sodium thiopental 1.0 g were added to the 2.0 ml sibazone solution, which was prescribed to the patient the day before and 5% ketamine solution 2 ml.

In the morning of the next day, despite the treatment, the patient's condition became difficult: breathing became increasingly difficult, became shallow, saturation decreased to SaO<sub>2</sub> 90%, in connection with which the patient was transferred to a ventilator with 60% oxygen supply, BP 115/65 mm Hg, PS 100/min.

Despite intensive therapy, the patient's cardiac activity stopped and clinical death was diagnosed at 2:05 PM. Resuscitation measures were immediately started, but they proved to be ineffective, cardiac activity did not recover and biological death was declared at 2:25 p.m.

Comment: as of today, several rabies treatment protocols have been developed and applied in the world, the most famous of which is, of course, the so-called Milwaukee protocol, which was first developed and implemented by a doctor from the United States - Rodney Willoughby. The protocol involves putting the person into a chemically induced coma and using antiviral drugs. It was first used in 2003. Since then, 39 cases of using the protocol have been described in the literature, 11 of which were successful. Unfortunately, the results of the treatment of many cases of rabies, especially those that ended fatally, were not published in the literature, even when the Milwaukee protocol was used. This significantly complicates an accurate assessment of its effectiveness. The modern medical community does not have an unequivocal attitude to the assessment of the protocol use, but the vast majority of scientists and doctors consider its use impractical due to the high cost of implementation and ethical difficulties associated with its use [18].

**Pathological-anatomical epicrisis:** in the cytoplasm of the patient's neurons, the presence of inclusions typical for rabies - Negri bodies, signs of meningoencephalomyelitis, dystrophic-neurotic changes in neurons, proliferation of glia with its replacement of dead nerve cells ("rabies nodules", "Babesh nodules"), accumulation of hyaline layers, perivascular infiltrates in the form of clutches of lymphoid and plasma cells, as well as inflammatory foci in the brain tissue itself, perivascular and paracellular edema, drainage state of glia, droplet hemorrhages).

**Pathological and anatomical diagnosis:** Rabies, typical form. Rabies meningoencephalitis. Swelling and dislocation of the brain with wedging of the cerebellar tonsils in the large occipital foramen. Dystelectases and focal hemorrhages in the lungs (histologically). Waxy muscle necrosis. Dystrophy of parenchymal organs. Necrotic nephrosis. Atherosclerosis in the stage of atheromatosis and sclerosis with the predominant affection of the coronary arteries and aorta. Atherosclerotic myocardiosclerosis.

Comment: in this case, we were dealing with a typical version of the course of rabies, which developed after exposure to the virus, as a result of the bite of one's own domestic cat, which occurred two months before the appearance of the first manifestations of the disease.

Unfortunately, no measures were taken by the patient to prevent this terrible, deadly disease. It is quite obvious that under such circumstances, as well as in view of epizootological data, regarding animal rabies in the territory of Vinnytsya region, the patient needed immediate first medical aid, in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine dated 04.15.2004 No. 205 "On improving measures for the prevention of human diseases in rabies" with changes introduced in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 757 dated 29.11.2007 [6, 7, 8] and "Instructions for the use of rabies concentrated purified inactivated dry vaccine (KoKAV)", approved by the Ministry of Health of Ukraine on 11.16.2004 [9], which involve thorough washing of the wound, scratches, sores, swollen areas with soap and water, treatment of the edges of the wound with 70% ethyl alcohol or 5% iodine solution, application of a sterile bandage. The edges of the wound are not excised or sutured for 3 days, with the exception of injuries that require special surgical interventions based on vital signs.

Considering the fact that after the bite, the patient was able to observe the animal, and also taking into account the fact that a week after the bite, the cat died, it can be confidently stated that in this case it was worth using the indications for vaccination, which are prescribed in the mentioned above regulatory documents and start a course of rabies vaccination according to a special scheme: 1.0 ml of KoKAV on the 0th (the day of the first dose of vaccine), 3rd, 7th, 14th, 30th days, which would give it is possible to 100% ensure the production of specific antibodies by the body above the necessary protective titer (1:80) up to 45 days after the start of immunization.

After that, it was necessary to perform a booster administration of another dose of KoKAV on the 90th day to maintain the antibody titer for a year [9].

At the same time, it is worth noting that in the described case there was a dangerous localization of the bite. This conclusion is due to the fact that the area of the palm is strongly innervated, so it was possible to assume a reduction of the incubation period to 7 days. This term is shorter than the time of production of post-vaccination immunity, so it is unconditional that the patient needed passive immunization by administering human rabies immunoglobulin at a dose of 20 IU per 1 kg of body weight (heterologous 40 IU/kg).

It is appropriate to remind that the Ukrainian standards of aiding persons who have been bitten or licked by rabid or suspicious animals differ somewhat from world practices. In particular, the medical care protocol approved by the WHO, in a situation similar to ours, provides for intradermal injection of 0.1 ml of rabies vaccine in two different injection sites on days 0, 3 and 7, or two doses intramuscularly at two different injection sites on day 0 followed by an additional dose on days 7 and 21. In practice, the advantage is mostly given to the intradermal scheme, because it allows to spend less vaccine, which is more economical, and also requires less time [16].

Of note is the protocol proposed by the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) of the Centers for Disease Control (CDC) of the United States. It involves administration of the vaccine on days 0, 3, 7, and 14, and one additional injection on day 28 in immunocompromised patients.

Regarding the administration of immunoglobulin, there are also certain differences in protocols. In particular, the CDC advises to give preference to the introduction of rabies homologous immunoglobulin directly into the wound, without primary closure, and in case of impossibility, the entire dose should be administered intramuscularly, although WHO recommendations no longer support this method [16, 17].

The same recommendations emphasize that the site for intramuscular administration of immunoglobulin should not be located near the site of vaccine administration, and the use of rabies immunoglobulin can be delayed for up to 7 days after the first dose of the vaccine, if necessary (for example, in the absence of).

Heterologous rabies immunoglobulin is recommended for use only in developing countries and only in the absence of human immunoglobulin. Although both types of immunoglobulin have shown similar clinical results in the prevention of rabies, the heterologous variant is less expensive. In addition, the latest recommendations allow the introduction of heterologous immunoglobulin without initial skin testing [16].

It is worth noting that since 2007, September 28 has been celebrated worldwide as Rabies Day. It was on this day in 1895 that Louis Pasteur died, who invented a vaccine against rabies for mankind, thereby saving millions of people bitten by rabid animals from inevitable death. Ukraine is one of the countries in Europe that are disadvantaged in terms of rabies. This issue became even more urgent because of the war, as there were many conditions for the spread of this dangerous disease.

The clinical case described by us is intended to draw attention to the problem of the spread of rabies, to raise awareness of the consequences of this disease and ways of its prevention, since the problem is not only medical, but also nationwide.

#### Conclusions:

1. Taking into account the significant increase in the number of cases of rabies among animals on the territory of Ukraine, as well as the occurrence of deaths caused by this disease among citizens, it is advisable to review the restrictions and prohibitions established on hunting both throughout the territory of Ukraine in general and in the Vinnytsia region in particular.

2. It is worth paying more attention to informing the population with the help of mass media and the preventive work of family doctors, regarding issues of the danger of rabies and possible ways of preventing this disease.

3. It is appropriate to take measures to strengthen control over the vaccination of domestic animals by their owners.

4. It should be mandatory to ensure the availability of a sufficient amount of vaccine for the prevention of this dangerous disease among humans and animals and to create a sufficient supply of rabies immunoglobulin.

#### The author(s) hereby confirm(s) that:

- The above-mentioned work has not previously been published and that it has not been submitted to the Publishers of any other journal;

**Contribution of authors.** All the co-authors named have agreed to its publication: **Palii D.V.** - Personal contribution - systematization of the material and its direct presentation;

**Mohniy G.O.** - Personal contribution - collection of material, design of the article; **Voinalovych O.O.** - Personal contribution - collection and analysis of literature sources, design of the article.

- The authors agree to the automatic and free transfer of copyright to the Publisher allowing for the publication and distribution of the material submitted in all available forms and fields of exploitation, without limits of territory or language, provided that the material is accepted for publication. The authors accept that the submitted work will not be published elsewhere and in whatever language without the earlier written permission of the Publisher;

- The authors empower the Publisher to make any necessary editorial changes to the manuscript;

**Declaration of conflicting interests.** The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

**Funding.** The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

#### References:

1. Малий В.П. Сказ // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2016. № 3 (92), С. 26-33
2. Кіселик І.О., Зінчук О.М. Особливості клініки та діагностики сказу (огляд літератури та власні спостереження) // Сучасні інфекції. 2010. №3. С. 87–91.
3. Олійник Н.М., Покришко О.В. Лабораторна діагностика сказу – реалії та перспективи (оглядова стаття) // Ветеринарна біотехнологія, 2018. 32(2), С. 397-404
4. Копча В.С., Бурак Н. Сказ людини: перипетії специфічної профілактики. Інфекційні хвороби. 2013. (1). С.60-66 <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2011.1.558> (accessed: 01.09.2023).
5. Інформація для населення. ДУ «Вінницький обласний центр контролю та профілактики хвороб МОЗ України». 01.09.2023. – [http://cgz.vn.ua/nformatsya-dlya-naselennya/nformatsya-dlya-naselennya\\_2032.html#8](http://cgz.vn.ua/nformatsya-dlya-naselennya/nformatsya-dlya-naselennya_2032.html#8) (accessed: 10.10.2023).
6. Наказ МОЗ України від 15.04.2004 № 205 «Про удосконалення заходів профілактики захворювань людей на сказ». [Електронний ресурс] Режим доступу: [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20040415\\_205.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20040415_205.html) (accessed: 10.10.2023).
7. Наказ МОЗ України від 29.11.2007 № 757 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15.04.2004 № 205 «Про удосконалення заходів профілактики захворювань людей на сказ». [Електронний ресурс] Режим доступу: [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20040415\\_205.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20040415_205.html) (accessed: 10.10.2023).
8. Організація та надання антирабичної допомоги. [Електронний ресурс] Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/frmtext/blanki/imunoprof/143-146.pdf> (accessed: 10.10.2023).
9. Тлумачення положень інструкції щодо застосування вакцини антирабичної культуральної очищеної концентрованої інактивованої сухої (КоКАВ).

[Електронний ресурс] Режим доступу: <http://ukrmedserv.com/content/view/695/439/lang.uk> (accessed: 19.08.2023).

10. Сказу можна уникнути, якщо після укусу вчасно звернутися по медичну допомогу. [Електронний ресурс] Режим доступу: <https://phc.org.ua/news/smert-vid-skazu-neminucha-u-razi-zvolikannya-z-otrimannyam-medichnoi-dopomogi> (accessed: 06.09.2023).

11. Rabies: key facts [Електронний ресурс] Режим доступу: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies> (accessed: 11.10.2023).

12. Rupprecht C.E. et al. Rabies re-examined // *Lancet Infect. Dis.* 2002. 2:327-343.

13. Hemachudha T., Ugolini G., Wacharapluesadee S., Sungkarat W., Shuangshoti S., Laothamatas J. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management // *Lancet Neurol.* 2013 May. 12(5):498-513. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70038-3. PMID: 23602163.

14. Jackson A.C. Rabies: a medical perspective // *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 2018, 37 (2), 569-580

15. Banyard A.C., Tordo N. Rabies pathogenesis and immunology // *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 2018, 37 (2), 323-330

16. World Health Organization. Weekly epidemiological record. Rabies vaccines: WHO position paper. April 2018 [internet publication].

17. Rupprecht C.E., Briggs D., Brown C.M. et al. Centers for Disease Control and Prevention. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices // *MMWR Recomm Rep.* 2010. 59:1-9.

18. Ledesma L.A., Lemos E.R.S., Horta M.A. Comparing clinical protocols for the treatment of human rabies: the Milwaukee protocol and the Brazilian protocol (Recife) // *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020 Nov 6. 53:e20200352. doi: 10.1590/0037-8682-0352-2020. PMID: 33174958, PMCID: PMC7670764.

#### References:

1. Malii V.P. Skaz [Rabies]. *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya* [Clinical immunology. Allergology. Infectology]. 2016. № 3 (92). pp. 26-33. [in Ukrainian]

2. Kiselik I.O., Zinchuk O.M. Osoblivosti kliniki ta diagnostiki skazu (oglyad literatury ta vlasni sposterezhennya) [Features of the clinic and diagnosis of rabies (literature review and own observations)]. *Suchasni infektsii* [Modern infections]. 2010. №3. pp. 87–91. [in Ukrainian]

3. Oliinik N.M., Pokrishko O.V. Laboratorna diagnostika skazu – realii ta perspektivi (oglyadova stattya) [Human rabies: vicissitudes of specific prevention]. *Veterinarna biotekhnologiya* [Infectious diseases], 2018. 32 (2), pp. 397-404. [in Ukrainian]

4. Kopcha V.S., Burak N. Skaz lyudini: peripetii spetsifichnoi profilaktiki [Human rabies: vicissitudes of specific prevention]. *Infektsiini khvorobi* [Infectious diseases]. 2013. 1. pp.60-66. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2011.1.558> (accessed: 01.09.2023). [in Ukrainian]

5. *Informatsiya dlya naseleण्या. DU «Vinnits'kii oblasnii tsentr kontrolyu ta profilaktiki khvorob MOZ Ukraїni»* [Information for the population. DU "Vinnytsia Regional Center for Disease Control and Prevention of the Ministry of Health of Ukraine"]. 01.09.2023. – [http://cgz.vn.ua/nformatsya-dlya-naseleण्या/nformatsya-dlya-naseleण्या\\_2032.html#8](http://cgz.vn.ua/nformatsya-dlya-naseleण्या/nformatsya-dlya-naseleण्या_2032.html#8) (accessed: 10.10.2023). [in Ukrainian]

6. *Nakaz MOZ Ukraїni vid 15.04.2004 № 205 «Pro udoskonalennya zakhodiv profilaktiki zakhvoryuvan' lyudei na skaz»* [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated April 15, 2004 No. 205 "On improvement of measures to prevent human rabies diseases"]. [Elektronnii resurs] Rezhim dostupu: [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20040415\\_205.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20040415_205.html) (accessed: 10.10.2023). [in Ukrainian]

7. *Nakaz MOZ Ukraїni vid 29.11.2007 № 757 «Pro vnesennya zmin do nakazu MOZ Ukraїni vid 15.04.2004 № 205 «Pro udoskonalennya zakhodiv profilaktiki zakhvoryuvan' lyudei na skaz»* [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 29.11.2007 No. 757 "On Amendments to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 205 dated 15.04.2004 "On Improvement of Measures for the Prevention of Human Rabies Diseases"]. [Elektronnii resurs] Rezhim dostupu: [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20040415\\_205.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20040415_205.html) (accessed: 10.10.2023). [in Ukrainian]

8. *Organizatsiya ta nadannya antirabichnoi dopomogi* [Organization and provision of anti-rabies assistance]. [Elektronnii resurs] Rezhim dostupu: <http://www.mif-ua.com/frmtext/blanki/imunoprofi/143-146.pdf> (accessed: 10.10.2023). [in Ukrainian]

9. *Tlumachennya polozhen' instruktzii shchodo zastosuvannya vaksini antirabichnoi kul'tural'noi ochishchenoi kontsentrovanoї inaktivovanoї sukhoї (KoKAV)* [Interpretation of the provisions of the instructions for the use of the cultured purified concentrated inactivated dry rabies vaccine (KoKAV)]. [Elektronnii resurs] Rezhim dostupu: <http://ukrmedserv.com/content/view/695/439/lang.uk> (accessed: 19.08.2023). [in Ukrainian]

10. *Skazu mozhna uniknuti, yakshcho pislya ukusu vchasno zvernutisya po medichnu dopomogu* [Rabies can be avoided if you seek medical help in time after being bitten]. [Elektronnii resurs] Rezhim dostupu: <https://phc.org.ua/news/smert-vid-skazu-neminucha-u-razi-zvolikannya-z-otrimannyam-medichnoi-dopomogi> (accessed: 06.09.2023). [in Ukrainian]

#### Authors:

**Dmytro V. Palii** - Epidemiology Department Chair, MD, PhD, Associate Professor. National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6537-6912>, Scopus Author ID: 55986438100

**Galyna O. Mohniy** - MD, Professor assistant at Epidemiology Department. National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine;

**Olena O. Voinalovych** - MD, Professor assistant at Epidemiology Department. National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine.

Received: 14 October 2023 / Accepted: 20 February 2024 / Published online: 28 February 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.030

UDC 616.71-007.234

## ACTIVATION OF OPPOSITE PROCESSES – OSTEOPOROSIS AND OSTEOGENESIS IN ANKYLOSING SPONDYLITIS USING THE CLINICAL CASES

**Madina R. Madieva**<sup>1\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

**Alida Sh. Kaskabaeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

**Tamara Kh. Rymbaeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3769-6796>

**Gulzhan B. Bersimbekova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9416-5054>

**Gulnur B. Kanapiyanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8102-5220>

**Arai K. Mukanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5603-0207>

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

### Abstract

Ankylosing spondylitis (AS), despite the development of modern science of rheumatic diseases, remains an insufficiently studied pathology. Paradoxical for AS is the simultaneous activation of two opposing processes: osteoneogenesis and osteoporosis (OP). We have described two clinical cases of patients with AS, diagnosed in the cardio-rheumatology department of the University Hospital of Semey Medical University, where the opposing processes of osteoneogenesis and OP coexist and predispose to pathological fracture of the spine.

Risk factors for OP such as duration of the disease, persistent high activity, C-reactive protein, BASDAI and BASFI indices and reduced bone density values, along with a high process of osteogenesis - an immobilized spine due to ankylosis, prolonged use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the lack of effect of basic therapy led to a fracture spine in the clinical case of patient C. and suggests a high risk of fracture in the case of patient M.

To address the problem of pathological fractures in AS patients, early monitoring of bone mineral density, further studies of the clinical use of DXA to assess the risk of fractures, and timely use of medications for the prevention and treatment of OP in AS are required.

**Keywords.** Osteoporosis, ankylosing spondylitis, bone mineral density, dual-energy x-ray absorptiometry (DXA), pathological vertebral fracture.

### Резюме

## АКТИВАЦИЯ ПРОТИВОПОЛОЖНЫХ ПРОЦЕССОВ – ОСТЕОПОРОЗА И ОСТЕОГЕНЕЗА ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

**Мадина Р. Мадиева**<sup>1\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

**Алида Ш. Каскабаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

**Тамара Х. Рымбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3769-6796>

**Гульжан Б. Берсимбекова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9416-5054>

**Гульнур Б. Кананиянова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8102-5220>

**Арай К. Муканова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5603-0207>

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

Анкилозирующий спондилит (АС) несмотря на развитие современной науки ревматических заболеваний остается недостаточно изученной патологией. Парадоксальным для АС является одновременная активизация двух противоположных процессов: остеонеогенеза и остеопороза (ОП). Нами описаны два клинических случая пациентов с АС, диагностированным в условиях кардиоревматологического отделения Университетского госпиталя НАО «Медицинский Университет Семей», где представленные противоположные процессы остеонеогенеза и ОП сосуществуют и предрасполагают к патологическому перелому позвоночника. Такие факторы риска ОП как длительность болезни, персистирующая высокая активность, С-реактивный белок, индексы BASDAI и BASFI и сниженные величины костной плотности наряду с высоким процессом остеогенеза – обездвиженным позвоночником вследствие анкилозов, продолжительного приема нестероидных противовоспалительных препаратов и отсутствия эффекта базисной терапии привел к перелому позвоночника в клиническом случае пациентки С. и предполагает высокий риск перелома в случае пациента М. Для решения проблемы патологических переломов у пациентов АС требуется ранний мониторинг минеральной плотности костной ткани, дальнейшие исследования клинического

применения DXA для оценки риска переломов и своевременное применение медикаментозных средств для профилактики и лечения ОП при АС.

**Ключевые слова.** Остеопороз, анкилозирующий спондилит, минеральная плотность кости, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, патологический перелом позвонка.

Түйіндеме

## КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ МЫСАЛЫНДАҒЫ АНКИЛОЗДАУШЫ СПОНДИЛИТ КЕЗІНДЕГІ ОСТЕОПОРОЗ БЕН ОСТЕОГЕНЕЗ – ҚАРАМА-ҚАРСЫ ҮРДІСТЕРДІҢ БЕЛСЕНДІРІЛУІ

**Мадина Р. Мадиева**<sup>1\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

**Алида Ш. Каскабаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

**Тамара Х. Рымбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3769-6796>

**Гульжан Б. Берсимбекова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9416-5054>

**Гульнур Б. Канапиянова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8102-5220>

**Арай К. Муканова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5603-0207>

Анкилоздаушы спондилоартрит (АС) ревматикалық аурулардың заманауи ғылымының дамуына қарамастан толық зерттелмеген патология болып есептеледі. АС үшін қарама-қарсы екі үрдістің: остеогенез бен остеопороздың бір мезеттегі белсендірілуі парадоксальды болып табылады. Біздің мақалада КеАҚ «Семей медицина университетінің» Университеттік госпиталінде анықталған АС екі науқас сипатталған, онда омыртқаның патологиялық сынығына әкеліп соқтырған қарама-қарсы екі үрдіс – остеогенез бен остеопороздың бір мезетте дамуының әсері ретінде көрініс тапқан. Остеопороздың ауру ұзақтығы, персистирлеуші жоғарғы белсенділік, С-реактивті белок, BASDAI және BASFI индекстері, сүйек тығыздығының төмендеуі тәрізді қауіп факторларымен остеогенездің жоғарылаған үрдісі – анкилоз салдарынан омыртқа қозғалғыштығының жойылуы, стероидты қабынуға қарсы препараттарды ұзақ уақыт қабылдау және базисті емнің тиімсіздігі С. науқаста омыртқаның сынуына және М. науқаста сынудың жоғарғы қауіптілігіне әкеледі. Патологиялық сынықтың АС науқастарында алдын алу үшін сүйек тінінің тығыздығын ерте мониторлау, сыну қаупін бағалау мақсатында DXA клиникалық қолданылуын ары қарай зерттеу және остеопороздың алдын алу мақсатында емдік препараттарды уақытылы қабылдау шараларын жүргізу қажет.

**Түйінді сөздер.** Остеопороз, анкилоздаушы спондилоартрит, сүйектің минеральды тығыздығы, екіэнергетикалық рентгендік абсорбциометрия, омыртқаның патологиялық сынығы.

### **Bibliographic citation:**

Madieva M.R., Kaskabaeva A.Sh., Rymbaeva T.Kh., Bersimbekova G.B., Kanapiyanova G.B., Mukanova A.K. Activation of opposite processes – osteoporosis and osteogenesis in ankylosing spondylitis using the clinical cases // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 253-258. doi 10.34689/SH.2024.26.1.030

Мадиева М.Р., Каскабаева А.Ш., Рымбаева Т.Х., Берсимбекова Г.Б., Канапиянова Г.Б., Муканова А.К. Активация противоположных процессов – остеопороза и остеогенеза при анкилозирующем спондилоартрите на примере клинических случаев // *Наука и Здравоохранение*. 2024. 4 (Т.26). С. 253-258. doi 10.34689/SH.2024.26.1.030

Мадиева М.Р., Каскабаева А.Ш., Рымбаева Т.Х., Берсимбекова Г.Б., Канапиянова Г.Б., Муканова А.К. Клиникалық жағдай мысалындағы анкилоздаушы спондилит кезіндегі остеопороз бен остеогенез – қарама-қарсы үрдістердің белсендірілуі // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. 1 (Т.26). Б. 253-258. doi 10.34689/SH.2024.26.1.030

### **Introduction**

Ankylosing spondylitis (AS), despite the development of modern science of rheumatic diseases, remains an insufficiently studied pathology. Open questions of the etiology of the disease, pathogenetic mechanisms of the development of chronic progressive inflammation of the axial skeleton, the development of enthesopathies, and systemic manifestations.

In later stages of the disease, the combination of persistent inflammation and structural damage can lead to decreased bone mass and disruption of bone microarchitecture, affecting bone strength. Pathological bone formation is one of the signs of spondyloarthritis. With AS, progressive ankylosis develops, which significantly

aggravates the course of the disease and leads to disability [1].

A feature of the pathomorphology of AS is the simultaneous activation of two opposing processes: osteoneogenesis and osteoporosis (OP). Inflammation in AS is associated with trabecular bone loss, leading to the development of OP, but also with bone formation, leading to the development of ankylosis in the spine and peripheral joints. So, what is primary in AS is inflammation or osteogenesis or is it a single pathogenetic mechanism with elements of a physiological protective response - a question that is still relevant today [2,4].

The pathogenesis of bone loss at local and systemic levels predominantly involves inflammatory status, cytokine

release, and autoantibody production. Indeed, inflammation of the spine leads to loss of trabecular bone mass and leads to an increased risk of fractures. Briot K. *et al.* determined that the presence of MRI changes defined as osteitis increased the risk of low bone mineral density (BMD) fivefold in the spine, and was also the single best determinant of low BMD in the hip [12,18].

An increased risk of vertebral fractures has been described among patients with AS [12], with an estimated prevalence of morphometric vertebral fractures as high as 31% [18]. These high rates have been associated with inflammatory activity and structural damage, which can lead to overall bone loss especially in areas affected by bone marrow edema and osteitis [10], leading to decreased spinal flexibility [15,17]. Davey-Ranasinghe *et al.* suggested that all patients with AS should undergo DXA examination of the femoral neck or lateral pelvis within the first 10 years after diagnosis, since new bone formation and systemic osteoporosis co-occur in patients with ASA [3].

Thus, osteoporotic vertebral fractures should be considered in any ASA patient with neck and/or back pain that has changed in intensity or pattern from baseline.

We have described two clinical cases of patients with AS, diagnosed in the cardiorheumatology department of the University Hospital of Semey Medical University, where the opposing processes of osteoneogenesis and osteoporosis coexist and predispose to pathological fracture of the spine.

#### Clinical case 1.

Patient C., 70 years old. Upon admission, complaints of pain in large joints, mainly in the hip, limitation of movements due to pain, heaviness when walking, pain in the spine, general weakness.

History of the disease. According to the patient, articular syndrome has occurred since 2011. In 2015, a diagnosis was made: Ankylosing spondylitis, Grade 3. Systemic osteoporosis. HLA-B 27 positive. Periodically receives treatment from a local doctor: NSAIDs in the form of tablets, calcium supplements, chondroprotectors, B vitamins. She does not take basic medications, she stopped them on her own.

Musculoskeletal system: "posture of the supplicant", moves with the help of a cane. Severe kyphoscoliotic deformity of the spine, limited range of motion in the cervical, thoracic, and lumbar regions, palpation of the spinous processes and paravertebral points is painful. The intercostal spaces are narrowed, the course of the ribs is oblique. Joints of the hands without visible deformation, palpation is painless. The shoulder joints are painful on palpation, with severe stiffness. Pain in the hip joints and iliosacral joints. The knee joints are deformed and moderately painful on palpation.

Disease Activity Index (BASDAI) – 5; functional disease index (BASFI) – 8, disease activity index (ASDAS) – 2.5; presence of human leukocyte antigen B27 (HLA-B27) – positive; erythrocyte sedimentation rate (ESR) – 35 mm/hour and C-reactive protein (CRP) – 25.5 mg/L. This patient underwent radiography of the thoracolumbar and cervical spine in direct and lateral projection (Fig. 1,2).

**Conclusion based on radiography of the thoracolumbar spine.** Spondylopathy due to systemic osteoporosis. Pathological fracture of bodies Th7-Th8-

Th10, L5, (Genant-2). Fish-like deformation of all vertebrae. Ankylosing spondylitis, Grade 3. Bilateral sacroiliitis.

**X-ray densitometry:** BMD of the femoral neck – 0.41 mg/m, BMD of the lumbar spine – 0.71 mg/m.



**Figure 1. X-ray of the thoracic spine.**

Kyphotic curvature of the thoracic region, changes in the shape of the vertebrae like "fish" and wedge-shaped deformities in the T7-T10 segment. The height of the intervertebral discs is sharply reduced in all segments; between the vertebral bodies in T7-T12, brackets are identified that block the motion segments, osteoporosis.

(Figure 1. An x-ray of the thoracic spine in 2 projections No. 4257-8 reveals kyphotic curvature of the vertebrae, fish-shaped changes in the shape of the vertebrae and wedge-shaped deformity in the Th7-T10 segment. The height of the intervertebral discs is sharply reduced in all segments; between the vertebral bodies in Th7-Th12, brackets are identified that block the motion segments, osteoporosis)

#### Clinical case 2.

Patient M., 45 years old. Upon admission, complaints of pain along the entire spine, limitation of movements due to pain in all parts of the spine, mostly in the cervical spine, morning stiffness during the day, pain in the shoulder joints, more on the right, pain in and swelling of the right knee joint, weight loss

**History of the disease.** According to the patient, the disease began with pain in the cervical spine. Previously, he received treatment from a neurologist with a diagnosis of spondylosis, and took NSAIDs. Diagnosis: Ankylosing spondylitis was diagnosed in 2016. He received hospital treatment for the first time in 2019, due to increased pain, limited movement in the spine, pain in the knee joints (dz: Ankylosing spondylitis, peripheral form, late stage, high activity, with extra-axial (arthritis of the left knee joint) manifestations, x-ray stage IV. Osteoporosis). He took Sulfasalazine from 2019-2022, without effect. Constantly took NSAIDs in various dosages.

Musculoskeletal system: Movement is difficult, he has a limp. The "posture of the supplicant". Severe thoracic kyphosis, cervical lordosis.



**Figure 2. X-ray of the lumbar spine.**

Diffuse osteoporosis. The height of the intervertebral discs is reduced in all segments, the L5 body has a wedge-shaped deformity. The endplates of the vertebral bodies are sclerotic, brackets are defined between the bodies of all vertebrae L1-L4, blocking the motion segments, the sacroiliac joints are narrowed and sclerotic. (Figure 2. Diffuse osteoporosis. The height of the intervertebral discs is reduced in all segments, the L5 body has a wedge-shaped deformity. The endplates of the vertebral bodies are sclerotic, between the bodies of all vertebrae L1-L4 there are brackets blocking the motion segments, the sacroiliac joints are narrowed and sclerotic).

Pain on palpation of the cervical, thoracic, lumbar spine. Sharply limited movement in all planes in the cervical, thoracic, lumbar spine, positive "platform" symptom, smoothness of lumbar lordosis, defence of the back muscles. Soreness of the sternoclavicular joints. Pain on palpation of the left shoulder joint, limitation of movement due to pain in the form of severe stiffness.

The head is in a forced position, tilted to the left. Pain on palpation and swelling of the right knee joint.

Disease Activity Index (BASDAI) – 6; disease functional index (BASFI) - 9, disease activity index (ASDAS) - 3; presence of human leukocyte antigen B27 (HLA-B27) – positive; erythrocyte sedimentation rate (ESR) – 17 mm/hour and C-reactive protein (CRP) – 18.87 mg/L. This patient underwent radiography of the thoracolumbar and cervical spine in direct and lateral projection (Fig. 3,4,5).



**Figure 3. X-ray of the cervical spine:**

Reduction of the height of the intervertebral discs in all segments of the spine; brackets are determined between the vertebral bodies, blocking the motion segments. The joints of the spine are narrowed and sclerotic. (Figure 3. Reduction of the height of the intervertebral discs in all segments of the spine; brackets are determined between the vertebral bodies, blocking the motion segments. The joints of the spine are narrowed and sclerotic).

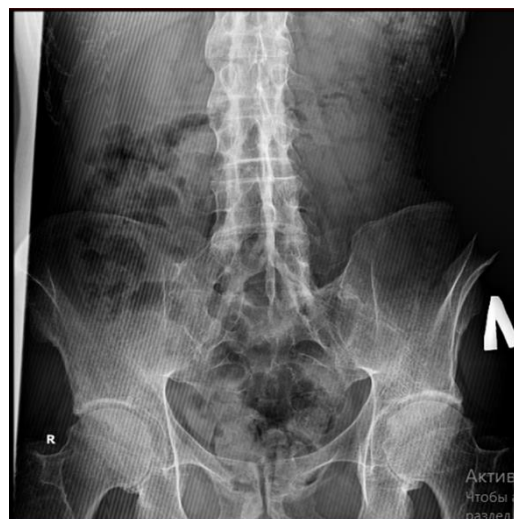




**Figure 4. X-ray of the thoracic spine.**

Kyphotic curvature of the thoracic region, decreased height of the intervertebral discs in all segments, brackets are identified between the vertebral bodies, blocking the motion segments. Osteoporosis.

*(Figure 4. Kyphotic curvature of the thoracic region, decreased height of the intervertebral discs in all segments, brackets are identified between the vertebral bodies, blocking the motion segments. Osteoporosis).*



**Figure 5. X-ray of the sacroiliac joints.**

Ankylosis of the joints on both sides, the L1-L4 vertebral bodies are connected with staples, the height of the intervertebral spaces is reduced.

*(Figure 5. X-ray of the pelvis: ankylosis on both sides, the L1-L4 vertebral bodies are connected with staples, the height of the intervertebral spaces is reduced).*

Conclusion based on radiography of the cervical, thoracolumbar spine and sacroiliac joints: straightening of physiological lordosis and severity of thoracic kyphosis, reduction in the height of intervertebral discs in all segments of the spine, brackets are identified between the vertebral bodies, blocking the motion segments. The joints of the spine are narrowed and sclerotic. Osteoporosis. Ankylosis of the sacroiliac joints on both sides.

X-ray densitometry: BMD of the femoral neck – 0.76 mg/m, BMD of the lumbar spine – 0.92 mg/m.

**Discussion.**

In the presented clinical cases in patients with active ASA, the disease is characterized by two paradoxical processes - AP and increased bone formation (syndesmophytes and ankylosis). AP, which led to pathological fractures in patient S., has a complex genesis and is considered both a manifestation of ASA disease and as postmenopausal. The standard method for assessing a vertebral fracture is x-ray of the thoracolumbar spine. However, there is no gold standard for defining osteoporotic vertebral fracture [7].

A number of methods have been developed for interpreting spinal radiographs, including the semi-quantitative Guenant method [8], which has been used as the standard in a number of key osteoporosis studies. However, the current preference is for DXA, which has much less radiation than standard radiography, and a number of studies have shown good agreement between the two methods [15].

Several cross-sectional studies have shown that hip bone density is associated with osteoporotic fractures independent of lumbar spine BMD measurements in postmenopausal women. Prospective studies have also shown that hip bone density predicts fractures in postmenopausal women and older men [5].

In the presented clinical cases, both patients underwent DCA in two anatomical zones - the lumbar spine and the femoral neck. It is necessary to take into account the presence of syndesmophytes, which can cause a pseudo-increase in

mineral density, and extraspinal bone can level out osteoporosis in the spine.

It is known from the literature that vertebral fractures do not occur uniformly along the spine, but, as shown in postmenopausal and senile osteoporosis, they occur more often in the midthoracic and thoracolumbar regions. In addition to load (height, weight, muscle forces, movements such as bending), other factors play a role in fracture, for example: spinal curvature and heterogeneity of BMD between vertebrae, and spinal stiffness in ASA may also contribute to the risk of fracture [6,11].

Risk factors for AP such as duration of the disease, persistent high activity, C-reactive protein, BASDAI and BASFI indices and reduced bone density values, along with a high process of osteogenesis - an immobilized spine due to ankylosis, prolonged use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the lack of effect of basic therapy led to a fracture spine in the clinical case of patient S. and suggests a high risk of fracture in the case of patient M. Thus, OP and osteogenesis coexist in AS and solving the problem of pathological fractures requires early monitoring of bone mineral density with the use of medications for the prevention and treatment of OP.

The densitometry results of our clinical cases are consistent with the studies of Kang KY et al. High disease activity associated with inflammation and new bone formation, spinal dysfunction and mobility as assessed by BASFI and BASMI was found to be associated with low levels of bone density at the femoral neck (DXA of the hip) in patients with AS [18].

However, the clinical use of DXA to assess fracture risk in patients with AS has not been well studied. Based on a meta-analysis [19] of prospective population-based cohorts from countries around the world studying hip DXA in predicting fracture risk, a threshold value for bone degradation was determined. However, it is unclear whether this threshold can be used in patients with AS of any ethnicity, since ethnicity influences the predictive ability of hip DXA for fracture [14].

We think that further research is needed into the clinical use of hip joint DXA to assess fracture risk in patients with AS.

**Limitations of the study.** We did not examine the influence of treatment and laboratory parameters on the development of osteoporosis in patients with AS.

**Conflict of interest:** The authors declare that there is no conflict of interest, and that no part of this article has been published in the open press and is not under consideration by other publishers.

**Financing.** The work was carried out within the framework of a scientific grant on the topic IRN AP19680262 "Clinical and epidemiological characteristics of risk factors for the prevalence of osteoporosis in different age periods with assessment of the quantitative composition of bone tissue using dual-energy X-ray absorptiometry", funded by the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan.

#### Literature:

- Adami G., Fassio A., Rossini M. et al. Osteoporosis in Rheumatic Diseases // *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 22. 20(23):5867. doi: 10.3390/ijms20235867. PMID: 31766755, PMCID: PMC6928928.
- Briot K., Durnez A., Paternotte S. et al. Bone Oedema on MRI is Highly Associated with Low Bone Mineral Density in Patients with Early Inflammatory Back Pain: Results from the DESIR Cohort // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. 72:1914–1919. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201845
- Davey-Ranasinghe N., Deodhar A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis // *Current Opinion in Rheumatology*, 2013. 25(4), 509–516. doi:10.1097/bor.0b013e3283620777
- Dougados M., Baeten D. Spondyloarthritis // *Lancet.* 2011 Jun 18. 377(9783):2127–37. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60071-8. PMID: 21684383.
- Eugene V. McCloskey, Anders Odén, Nicholas C. Harvey et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2734>
- Geusens P., de Winter L., Quaden D. et al. The prevalence of vertebral fractures in spondyloarthritis: relation to disease characteristics, bone mineral density, syndesmophytes and history of back pain and trauma // *Arthritis Res Ther.* 2015. 17. 294. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0809-9>
- Ghozlani I., Ghazi M., Nouijai A. et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.12.028>
- Harry K. Genant, Jiao Li et al. Vertebral Fractures in Osteoporosis: A New Method for Clinical Assessment. *Journal of Clinical Densitometry* Volume 3, Issue 3, Autumn 2000, Pages 281-290, <https://doi.org/10.1385/JCD:3:3:281>
- Kang K.Y., Ju J.H., Park S.H. et al. Longitudinal association between trabecular bone loss and disease activity in axial spondyloarthritis: A 4-year prospective study. *J. Rheumatol.* 2020. 47(9):1330–1337.
- Spoorenberg A., Van Der Slik B.P.G. et al. Clinical Risk Factors for the Presence and Development of Vertebral Fractures in Patients with Ankylosing Spondylitis // *Arthritis Care Res.* 2017. 69:694–702. doi: 10.1002/acr.22980
- Malochet-Guinamand S., Pereira B., Tatar Z. et al. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in spondyloarthritis and prevalence of vertebral fractures // *BMC Musculoskelet Disord.* 2017 Aug 22. 18(1):357. doi: 10.1186/s12891-017-1718-7.
- Muñoz-Ortego J., Vestergaard P., Rubio J.B., et al. Ankylosing spondylitis is associated with an increased risk of vertebral and nonvertebral clinical fractures: a population-based cohort study // *J Bone Miner Res.* 2014. 29(8):1770–1776. doi: 10.1002/jbmr.2217
- Pannarat S., Ajanee M., Chatlert P. et al. Prevalence of low trabecular bone score and its association with disease severity and activity in patients with axial spondyloarthritis // *Sci Rep.* 2023. 13: 16258. doi: 10.1038/s41598-023-43321-5
- Piet G., De Winter L., Quaden D. et al. The prevalence of vertebral fractures in spondyloarthritis: relation to disease characteristics, bone mineral density, syndesmophytes and history of back pain and trauma // *Arthritis Res Ther.* 2015. 17: 294. doi:10.1186/s13075-015-0809-9
- Pray C., Feroz N.I., Nigil H.N. Bone mineral density and fracture risk in ankylosing spondylitis: a meta-analysis // *Calcif Tissue Int.* 2017. 101(2):182–192. doi:10.1007/s00223-017-0274-3.
- Prieto-Alhambra D., Muñoz-Ortego J., De Vries F. et al. Ankylosing spondylitis confers substantially increased risk of clinical spine fractures: A nationwide case-control study // *Osteoporos.* 2015. 26(1):85–91.
- Ramírez J., Nieto-González J.C., Curbelo Rodríguez R. et al. Prevalence and risk factors for osteoporosis and fractures in axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis // *Semin Arthritis Rheum.* 2018. 48(1):44–52. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.001
- Ulu M.A., Batmaz I., Dilek B. et al. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures and related factors in patients with ankylosing spondylitis // *Chin Med J. (Engl).* 2014. 127(15):2740–2747
- Valls-Pascual E., Orenes-Vera A.V., Sendra-García A., et al. Relationship between trabecular bone score, bone mineral density and vertebral fractures in patients with axial spondyloarthritis // *BMC Musculoskelet Disord.* 2023 Apr 22. 24(1):316. doi: 10.1186/s12891-023-06431-9.

#### Authors:

- \* **Madiyeva Madina Rashidovna** - Head of the Department of radiology of NCJSC "Semey Medical University", Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, [m.madiyeva@mail.ru](mailto:m.madiyeva@mail.ru), 8 708 524 4745;
- Kaskabaeva Alida Sharipovna** - Head of the Department of Internal Diseases and Rheumatology, of NCJSC "Semey Medical University". Candidate of Medical Sciences, [alida.71@mail.ru](mailto:alida.71@mail.ru), 8 777 267 5521;
- Rymbaeva Tamara Khamitovna** - candidate of medical sciences, acting Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Rheumatology of NCJSC "Semey Medical University», [t\\_rymbaeva@mail.ru](mailto:t_rymbaeva@mail.ru), 8 777 999 91 59;
- Bersimbekova Gulzhan Baltabekovna** - Assistant of the Department of Internal Diseases and Rheumatology of NCJSC "Semey Medical University", [gulzhan.b88@mail.ru](mailto:gulzhan.b88@mail.ru), 8 702 372 84 12;
- Kanapiyanova Gulnur Bolatbekovna** - Assistant of the Department of Internal Diseases and Rheumatology of NCJSC "Semey Medical University", [gulnur.kgb@mail.ru](mailto:gulnur.kgb@mail.ru), 8 775 177 93 75;
- Mukanova Aray Kuanyshevna** - Assistant of the Department of Radiology of NCJSC "Semey Medical University", [mukanova.arai@mail.ru](mailto:mukanova.arai@mail.ru), 8 777 367 88 98.

**Юбилейная дата – 70 лет!!!****АЙНАБЕКОВА БАЯН АЛЬКЕНОВНА**

**К ЮБИЛЕЮ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОРА, ЗАВЕДУЮЩЕЙ КАФЕДРОЙ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ С КУРСАМИ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ, ЭНДОКРИНОЛОГИИ И ПУЛЬМОНОЛОГИИ НАО «МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ АСТАНА»**

*Наша страна богата замечательными врачами. Имена многих из них вошли в историю медицины, являются примером честного служения своему долгу, своей профессии, своей Родине. Каждая эпоха, каждый период истории рождает новые имена знаменитых медиков. Одним из них является Баян Алькеновна Айнабекова*

Айнабекова Баян Алькеновна родилась 5 марта 1954 года в Акмолинской области. В 1977 окончила лечебный факультет Целиноградского Государственного медицинского института. Прошла обучение в клинической ординатуре, а затем в очной аспирантуре по внутренним болезням в г. Москве. Кандидатская диссертация Айнабековой Б.А., посвященная изучению нарушений микроциркуляции у больных ХПН, была успешно защищена в 1988г. в 1-ой Московской медицинской академии им. Сеченова. Вернувшись в родную «Алматы», с 1988 по 1991 годы работала доцентом кафедры внутренних болезней, с 1991 по 2004 год заведующей кафедрой пропедевтики внутренних болезней. В 2002 году защитила докторскую диссертацию. В период с 2004-2007 года была заведующей кафедрой внутренних болезней, проректором по учебной работе. В 2009 году ею была организована кафедра внутренних болезней по интернатуре АО «Медицинский университет Астана», которая впоследствии была переименована в кафедру внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии. В этом году кафедра отмечает свой 15 летний юбилей

Значителен и весом вклад Баян Алькеновны в дело подготовки высококвалифицированных научных и врачебных кадров Республики Казахстан.

В северном регионе Казахстана ею подготовлена целая плеяда учеников, единомышленников: резиденты, магистранты, PhD-доктора, кандидаты наук по внутренним болезням и смежным специальностям, которые успешно трудятся на ответственных направлениях медицинского образования, науки и практического здравоохранения.

Профессор Айнабекова Б.А. автор более трехсот научных работ, в том числе двух монографий, пяти методических пособий и двух методических рекомендаций. Имеет восемь инновационных патентов, два авторских свидетельства.

Она активно и плодотворно участвует в общественной и научно-организационной работе, в настоящее время являясь: членом Ученого совета НАО «Медицинский университет Астана», членом Академического совета НАО «Медицинский университет Астана», Заместителем Председателя комитета по клинической деятельности, членом редакционной коллегии журналов «Клиническая геронтология» и «Архив медицины» (Россия, Москва), членом редакционного совета журнала «Проблемы стандартизации в здравоохранении» (Россия, Москва), членом президиума Московского общества терапевтов, членом Европейского Респираторного общества, Председателем Экспертного Совета Национального Общества Респираторной Медицины.

Заслуги Баян Алькеновны признаны Государством. Профессор Айнабекова Б.А. – награждена нагрудными знаками «Отличник здравоохранения РК», «За заслуги в развитии науки РК», «За заслуги в развитии здравоохранения РК», по решению Президиума Ассоциации терапевтов РК в 2014 г.-знаком «Раушан», неоднократно награждалась Почетными грамотами и благодарностями Министерства здравоохранения и МОН РК.

В июне 2022г. за заслуги в развитии науки и образования, награждена орденом «Кұрмет».

Баян Алькеновна Айнабекова встречает свой юбилей в расцвете творческих сил, полна новых идей и активно участвует в их реализации. Пожелаем ей здоровья, благополучия и творческого долголетия!

**Коллектив кафедры терапии с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии НАО «Медицинский Университет Астана»**



## ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ»

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.

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. Обзор литературы 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> Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова, Кафедра организации здравоохранения, 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 serdza 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 zdavookhraneniya», 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)

## Содержание

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Chamoieva A.E., Zhalbinova M.R., Mirmanova Zh.Z., Rakhimova S.E., Abdрахманов A.S., Akilzhanova A.R. Mutations in cardiac ion channel genes in kazakhstani patients with long QT syndrome
- Эрмаханова Т.У., Базарбекова Р.Б., Досанова А.К., Жакебаева А.А., Нурлыкаимова Ж.А., Касымалиева Р.А. Генетические особенности врожденной дисфункции коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы, у лиц казахской национальности
- Калиева Д.Е., Тургамбаева А.К., Керимбаева З.А., Накипов Ж.Б., Саусакова С.Б. Сравнительное исследование лекарственной политики в отношении орфанных заболеваний в США, Европейском Союзе и Республике Казахстан
- Абдраимова С.О., Арыкбаева Г.М., Жаркинбекова Н.А. Анализ клинико-демографических показателей пациентов с болезнью Паркинсона в южном регионе Казахстана
- Утегенова А.Б., Ермагамбетова А.П., Кабдрахманова Г.Б., Хамидулла А.А., Урашева Ж.У. Немоторные симптомы при болезни Паркинсона на примере пациентов города Актобе
- Atabayeva A.K., Khismetova Z.A., Massalimov A.Ye., Kalbagayeva Zh.Y., Serikova-Esengeldina D.S., Borshchuk E.L. Assessment of the impact of medical and social factors on the quality of life of patients with malignant neoplasms of the blood system
- Машарипова А.В., Нурғалиева Н.К., Дербисалина Г.А. Оценка уровня подготовленности медицинских сестер организаций ПМСП к оказанию паллиативной помощи: поперечное исследование
- Жетписбаева И.А., Касымбекова Ф.Д., Миреева А.Э., Нурсейтова Л.А., Кадырбаева Г.К., Сармулдаева Ш.К., Глушкова Н.Е. Сравнительный анализ влияния работы медицинского персонала городской и сельской местности на приверженность женского населения к скринингу рака шейки матки
- Fayzullina K.M., Sultanbekova B.M., Akhmetzhan A.D., Akhtayeva N., Khamidullina Z.G., Tazhibaeva K.N., Zhorabek S.B. Analysis of the structure of hospitalization for gynecological disease in Almaty city
- Мырзабосынова А.К., Хисметова З.А., Искакова Н.С., Мукушева А.А., Ахметова К.М. Оценка удовлетворенности трудовой деятельностью врачей анестезиологов-реаниматологов города Астана
- Sabyrdilda Zh.S., Qumar A.B., Kosherbaeva L.K., Saduakassova Sh.M. Health indicators of first-year-of-life children in the Republic of Kazakhstan for 2013-2022

## Мазмұны

## БІРТУМА ЗЕРТТЕУЛЕР

- 7-14 Чамойева А.Е., Жалбинова М.Р., Мирманова Ж.Ж., Рахимова С.Е., Абдрахманов А.С., Акильжанова А.Р. Ұзартылған QT синдромы бар қазақстандық пациенттердегі жүректің иондық канал гендеріндегі мутациялары
- 15-21 Эрмаханова Т.У., Базарбекова Р.Б., Досанова А.К., Жакебаева А.А., Нурлыкаимова Ж.А., Касымалиева Р.А. Қазақтардағы 21-гидроксилаза тапшылығына байланысты бүйрек үсті безінің қыртысының туа біткен дисфункциясының генетикалық ерекшеліктері
- 22-30 Калиева Д.Е., Тургамбаева А.К., Керимбаева З.А., Накипов Ж.Б., Саусакова С.Б. АҚШ, Еуропалық Одақ және Қазақстан Республикасындағы орфандық ауруларға қатысты дәрілік саясатты салыстырмалы зерттеу
- 31-37 Абдраимова С.О., Арыкбаева Г.М., Жаркинбекова Н.А. Қазақстанның оңтүстік өңірінде Паркинсон ауруымен ауыратын науқастардың клиникалық-демографиялық көрсеткіштерін талдау
- 38-45 Утегенова А.Б., Ермагамбетова А.П., Кабдрахманова Г.Б., Хамидулла А.А., Урашева Ж.У. Ақтөбе қаласының пациенттері мысалында Паркинсон ауруының моторлы емес белгілер
- 46-52 Атабаева А.К., Хисметова З.А., Масалимов А.Е., Калбагаева Ж.Е., Серикова-Есенгельдина Д.С., Борщук Е.Л. Қан жүйесінің қатерлі ісігі бар пациенттердің өмір сапасына медициналық-әлеуметтік факторлардың әсерін бағалау
- 53-60 Машарипова А.В., Нурғалиева Н.К., Дербисалина Г.А. Алғашқы медициналық-санитарлық көмек ұйымдарындағы медбикелердің паллиативтік көмек көрсетуге дайындық деңгейі: көлденең зерттеу
- 61-70 Жетписбаева И.А., Касымбекова Ф.Д., Миреева А.Э., Нурсейтова Л.А., Кадырбаева Г.К., Сармулдаева Ш.К., Глушкова Н.Е. Қалалық және ауылдық елді мекендердегі медицина қызметкерлерінің жұмысының әйелдер халқының жатыр мойны обырына скринингтік тексеруден өтуіне әсерін салыстырмалы талдау
- 71-77 Файзуллина К.М., Султанбекова Б.М., Ахметжан А.Д., Ахтаева Н., Хамидуллина З.Г., Тажибаева К.Н., Жорабек С.Б. Алматы қаласының стационарларында гинекологиялық патологияға байланысты емдеуге жатқызу құрылымын талдау
- 78-86 Мырзабосынова А.К., Хисметова З.А., Искакова Н.С., Мукушева А.А., Ахметова К.М. Астана қаласының анестезиолог-реаниматолог дәрігерлерінің қызметіне қанағаттанушылығын бағалау
- 87-94 Сабырділдә Ж.С., Құмар А.Б., Кошербаева Л.К., Садуакасова Ш.М. Қазақстан Республикасындағы 2013-2022 жылдарға арналған өмірінің бірінші жылындағы балалардың денсаулық көрсеткіштері

**Messova A.M., Sanbayev M., Aubakirov M.T., Arintay A., Zhussupov S.M., Abdrakhmanov S.T.**  
Basics of rehabilitation of children after operations on the colon and anorectal area

**Имангазинов С.Б., Омаров Н.Б., Андасбеков Н.К., Қаирханов Е.К., Таштемирова О.Г., Казангапов Р.С., Имангазинова С.С.**

Оптимизация результатов аутодермопластики при лечении гранулирующих гнойных ран

**Оразғалиева М.Т., Аймағамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Масалов А.Е., Оразалина А.С., Акбаева М.М., Муратханова Ж.М., Тлеубаева М.Б.**

Механикалық сарғаю операциясы кезінде коагулопатиялық қан кетудің алдын алу әдісі

### COVID-19 - АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

**Batenova G.B., Pivina L.M., Sabitov Ye.T., Dedov E.I., Ygiyeva D.G., Jamedinova U.S., Alibayeva G.A., Aukanova Zh.T., Messova A.M., Pivin M.R., Urazalina Zh.M., Adilgozhina S.M., Kaskabayeva A.Sh., Musdubayeva Zh.Ye.**

In-stent thrombosis and restenosis of the coronary arteries in patients with coronary heart disease after coronavirus infection

**Abuova G.N., Khangeldy K.Zh., Shaimerdenova G.G., Zhorakhanova B.A., Sadykhova D.K.**

Efficacy of the antiviral drug enisamy iodide in severe adult acute respiratory infections in the COVID-19 era

**Altynbekova S., Abylayuly Zh., Bolshakova S.**

Current concepts and challenges of COVID-19 vaccine prophylaxis in patients with type 2 diabetes mellitus

**Omarbekov Ye.D., Tokanova Sh.E., Ospanov E.A., Nauryzbayev B.A., Zhakhiyanov A.Zh.**

Application of Artificial Intelligence in combating the COVID-19 pandemic: current trends and prospects. Review

**Zhumabekova I.K., Molotov-Luchanskiy V.B., Macievska L.L.**

Consequences of the coronavirus infection: the post-Covid syndrome and mental manifestations. Literature Review

**Ахметжанова Ш.К., Байдурын С.А., Жукушева Ш.Т., Казкенова С., Алияйдар Г.**

COVID-19 коронавирустық инфекциясының пандемиясы кезіндегі артериялық гипертензия мен семіздіктің ерекшеліктері (Әдеби шолу)

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Asamidanova S.G., Ogizbayeva A.V., Gritskova A.Yu., Turgunov Ye.M.**

Interrelation of intraabdominal hypertension and markers of gastrointestinal tract injury in patients with multiorgan dysfunction

**95-101 Месова А.М., Санбаев М., Аубакиров М.Т., Эринтай Ә., Жусупов С.М., Абдрахманов С.Т.**  
Жуан ішек пен аноректалды аймаққа операция жасаған балаларды реабилитациялау негіздері

**102-108 Имангазинов С.Б., Омаров Н.Б., Андасбеков Н.К., Қаирханов Е.К., Таштемирова О.Г., Казангапов Р.С., Имангазинова С.С.**

Түйіршіктелген іріңді жараларды аутотеріжамаумен емдеудің оңтайландыру нәтижелері

**109-117 Оразғалиева М.Т., Аймағамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Масалов А.Е., Оразалина А.С., Акбаева М.М., Муратханова Ж.М., Тлеубаева М.Б.**

Способ профилактики коагулопатического кровотечения во время операции при механической желтухе

### COVID-19 - ӨЗЕКТІ ТАҚЫРЫП

**118-124 Батенова Г.Б., Пивина Л.М., Сабитов Е.Т., Дедов Е.И., Ығиева Д.Г., Джамединова У.С., Алибаева Г.А., Әукенова Ж.Т., Месова А.М., Пивин М.Р., Уразалина Ж.М., Адильгожина С.М., Каскабаева А.Ш., Муздубаева Ж.Е.**

Коронавирустық инфекцияны өткерген, жүрек ишемиялық ауруы бар науқастардың коронарлық артерияларының ішіндегі стент тромбозы мен рестенозы

**125-131 Абуова Г.Н., Хангельды К.Ж., Шаймерденова Г.Г., Жораханова Б.А., Садыхова Д.К.**

COVID-19 дәуіріндегі ересектердегі ЖРВИ-дің ауыр формасында энисамия йодид препаратының вирусқа қарсы тиімділігі

**132-139 Алтынбекова С., Абылайұлы Ж., Большакова С.**

2 типті қант диабетімен ауыратын науқастарда COVID-19 вакцинасының алдын алудың заманауи тұжырымдамалары мен мәселелері

**140-146 Омарбеков Е.Д., Токанова Ш.Е., Оспанов Е.А., Нурызбаев Б.А., Жахиянов А.Ж.**

COVID-19 пандемиясымен күресуде жасанды интеллектті қолдану: қазіргі тенденциялар мен перспективалар. Әдебиетке шолу

**147-155 Жумабекова И.К., Молотов-Лучанский В.Б., Мациевская Л.Л.**

Коронавирустық инфекцияның салдары: ковидтан кейінгі синдромы және оның психикалық көріністері. Әдебиеттік шолу

**156-167 Ахметжанова Ш.К., Байдурын С.А., Жукушева Ш.Т., Казкенова С., Алияйдар Г.**

Особенности течения артериальной гипертензии и ожирения в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 (Обзор литературы)

### ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

**168-178 Асамиданова С.Г., Өгізбаева А.В., Грицкова А.Ю., Тұрғынов Е.М.**

Көп ағзалы дисфункциясы бар науқастардағы интраабдоминальды гипертензия мен асқазан-ішек жолдарының зақымдану маркерлерінің өзара байланысы

**Бедельбаева Г.Г., Рахметова В.С., Камалова Б.Б., Ужегова Е.Б., Ердаш Б.Е.**

Лекарственно-индуцированные поражения печени и гендерные различия

**Булгунова А.М., Адайбаев К.Т., Сайпиева Д.Т., Туганбеков Т.У., Аскарров М.Б., Омарбеков А.Ж.**

Качество жизни и методы его оценки при первичном билиарном холангите

**Семикина М.А., Кусаинов Т.А., Салыков А.С., Сыздықбаев М.К.**

Диагностическая и терапевтическая лапароскопия при травмах живота. Обзор литературы

**Ganiyeva A.A., Rakhimzhanova R.I., Dautov T.B., Kozhakhmetova Zh.Zh., Almussina A.K., Vimakhan A.Zh., Ignatyev V.S.**

Diagnostic methods for studying the common truncus arteriosus in radiology

### **МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ**

**Karazhigitova P.A., Kassym L.T., Kussainova A.A., Zhetmekova Zh.T., Kozhakhmetova D.K., Botabayeva A.S., Kussainov A.A., Zhunissova D.A., Derbissalina G.A.**

Comparative analysis of knowledge, attitudes, and behavior in evidence-based nursing practice among academic and applied bachelor's degree students

**Inoue K., Akkuzinova K., Toleuov E., Moldagaliev T., Noso Yo., Takeichi N., Fujimoto N., Hoshi M., Ospanova N., Seksenbayev N.**

Systemizing international academic exchanges and the enrollment of study abroad students and sustaining that approach: seeking to establish further cooperative frameworks in Semey and Japan (Kochi and Hiroshima)

**Дюсупов А.А., Смаилова Ж.К., Кайрханова Ы.О., Узбекова С.Е., Рахимжанова Ф.С., Малик М.М., Узбеков Д.Е., Темиршенова Ш.Н., Жумаева Г.А., Мұратбекова Д.А.**

Анализ итоговой оценки дисциплин обучающихся Школы общественного здравоохранения, стоматологии, фармации и сестринского дела в 2022-2023 учебном году

### **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

**Palii D.V., Mohniy G.O., Voinalovych O.O.**

Rabies - an infectious disease with a fatal outcome (clinical case)

**Madieva M.R., Kaskabaeva A.Sh., Rymbaeva T.Kh., Bersimbekova G.B., Kanapiyanova G.B., Mukanova A.K.**

Activation of opposite processes – osteoporosis and osteogenesis in ankylosing spondylitis using the clinical cases

### **ЮБИЛЕЙ**

**Айнабекова Баян Алькеновна – к 70 летию со дня рождения!**

**179-190 Бедельбаева Г.Г., Рахметова В.С., Камалова Б.Б., Ужегова Е.Б., Ердаш Б.Е.**

Бауырдың дәрілік-индукцияланған зақымдануы және гендерлік айырмашылықтар

**191-200 Булгунова А.М., Адайбаев К.Т., Сайпиева Д.Т., Туганбеков Т.У., Аскарров М.Б., Омарбеков А.Ж.**

Біріншілік билиарлы холангиті бар науқастардың өмір сапасы мен оны бағалаудың әдістері

**201-209 Семикина М.А., Кусаинов Т.А., Салыков А.С., Сыздықбаев М.К.**

Іш асуының зарақатындағы диагностикалық және емдеу лапароскопиясы. Әдебиеттерді шолу

**210-219 Ғаниева А.А., Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Кожаметова Ж.Ж., Альмусина А.К., Бимахан А.Ж., Игнатъев В.С.**

Радиологияда жалпы трункус артериозды зерттеудің диагностикалық әдістері

### **МЕДИЦИНАЛЫҚ БІЛІМБЕРУ**

**220-230 Каражигитова П.А., Касым Л.Т., Кусаинова А.А., Жетмекова Ж.Т., Кожаметова Д.К., Ботабаева А.С., Кусаинов А.А., Жунисова Д.А., Дербисалина Г.А.**

Академиялық және қолданбалы бакалавриат студенттері арасындағы дәлелді мейірбикелік практикадағы білім, көзқарас және мінез-құлқ домендерін салыстырмалы талдау

**231-236 Иноуэ К., Аккузинова К., Толеуов Е., Молдағалиев Т., Носо Й., Такейчи Н., Фуджимото Н., Хоши М., Оспанова Н., Сексенбаев Н.**

Халықаралық академиялық ұтқырлықты және шетелден студенттерді қабылдауды жүйелеу: Семей мен Жапонияда (Кочи және Хиросима) одан әрі бірлескен жұмыстарды орнатуға ұмтылу

**237-246 Дюсупов А.А., Смаилова Ж.К., Кайрханова Ы.О., Узбекова С.Е., Рахимжанова Ф.С., Малик М.М., Узбеков Д.Е., Темиршенова Ш.Н., Жумаева Г.А., Мұратбекова Д.А.**

2022-2023 оқу жылындағы Қоғамдық денсаулық сақтау, Стоматология, Фармация және Мейіргер ісі Мектебінің білім алушыларының пәндерін қорытынды бағалауды талдау

### **КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ**

**247-252 Палий Д.В., Мохний Г.О., Войналович О.О.**

Құтыру - өліммен аяқталатын жұқпалы ауру (клиникалық жағдай)

**253-258 Мадиева М.Р., Каскабаева А.Ш., Рымбаева Т.Х., Берсимбекова Г.Б., Канапиянова Г.Б., Муканова А.К.**

Клиникалық жағдай мысалындағы анкилоздаушы спондилит кезіндегі остеопороз бен остеогенез – қарама-қарсы үрдістердің белсендірілуі

### **МЕРЕЙТОЙ**

**259-259 Айнабекова Баян Алькенқызы – туғанына 70 жыл!**

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

Редакция журнала надеется, что строгое соблюдение этих требований авторами рукописей поможет существенно повысить качество журнала и его цитируемость отечественными и зарубежными исследователями.

**Рукописи, не соответствующие данным требованиям, редакцией журнала рассматриваться не будут.**

Все статьи, поступившие в редакцию, подвергаются тщательному рецензированию. Журнал практикует двойное слепое рецензирование, при котором рецензенту неизвестно имя автора, а авторам неизвестно имя рецензента. Рукопись, содержащая статистические данные, направляется помимо рецензента по специальности также и рецензенту по статистике. Если у рецензентов возникают вопросы, статья возвращается авторам на доработку. Редакция имеет право запросить исходную базу данных, на основании которой производились расчеты в случаях, когда возникают вопросы о качестве статистической обработки. Редакция также оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

**Импакт-фактор по РИНЦ (Российская Федерация) – 0,311**

**Импакт-фактор по КАЗ БЦ (Республика Казахстан) – 0,089**

**С ЕДИНЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ» можно ознакомиться на сайте <http://newjournal.ssmu.kz>**

Отклоненные статьи не возвращаются.

Информацию о стоимости публикации статей можно узнать в редакции журнала и на официальном сайте.

**Адрес редакции:**

Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103. НАО «Медицинский университет Семей», редакция журнала «Наука и Здравоохранение», каб. 212.

**Телефон редакции:**

+7(7222) 56-42-09 (вн. №1054), факс: +7(7222) 56-97-55;

**E-mail:**

selnura@mail.ru, elnura.sapargaliyeva@nao-mus.kz

**НАО «Медицинский университет Семей»**  
**Министерство здравоохранения Республики Казахстан**  
**Редакционно-издательский отдел.**  
**071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.**  
**Подписано в печать 28.02.2024 г.**  
**Формат 60x90/8. Печать цифровая.**  
**Усл. п. л. 33,8. Заказ 180.**  
**Тираж 500 экз.**