



**ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ
АКАДЕМИЯСЫ**

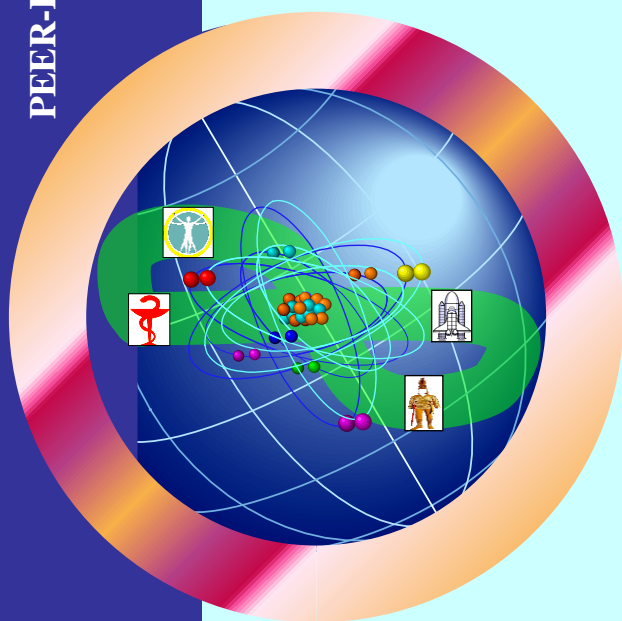
**РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

**Наука и
Здравоохранение**
**Ғылым және
Денсаулық Сақтау**

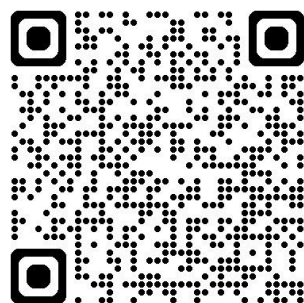
**РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ
ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ**

Science & Healthcare

PEER-REVIEWED MEDICAL SCIENTIFIC JOURNAL



**Volume 26,
Issue 5
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 изданий,
рекомендуемых Комитетом по
обеспечению качества в сфере науки и
высшего образования МНиВО
Республики Казахстан для публикации
основных результатов научной
деятельности (Приказ №603 от
12.07.2024г.)

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

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



При цитировании материалов
ссылка на журнал обязательна.
Отпечатано в типографии
Медицинского университета Семей
Подписано в печать: 30.10.2024г.
Формат 60x90/8.
Печать цифровая. Усл.п.л 30,8
Тираж 500 экз., зак.184

Online ISSN: 3007 – 0244
Print ISSN: 2410 – 4280

НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 26 №5, 2024

Журнал «Наука и Здравоохранение» - рецензируемый медицинский 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 медицинское 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: **Д.М. Шабдарбаева**
доктор медицинских наук, профессор

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 12.07.2024 №603**)

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

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



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 October 2024

Format 60x90/8. 30,8 Digital printing.

Circulation 500 copies, ord. 184

Online ISSN: 3007 – 0244

Print ISSN: 2410 – 4280

SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-PRACTICAL
MEDICAL JOURNAL

Volume 26 №5, 2024

«Science & Healthcare» is a peer-reviewed scientific-practical medical 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 medical 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:

D.M. Shabdarbayeva

Doctor of medical science, Professor

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 (Barcelona, 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)

Trincherio 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 №603 12.07.2024ж.)

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

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



Материалдарды дәйектеу кезінде журналға сілтеме жасау міндетті.

Семей медицина университетінің баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 30.10.2024.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 30,8

Таралуы 500 дана. Зак.184

Online ISSN: 3007 – 0244

Print ISSN: 2410 – 4280

ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

Том 26 №5, 2024

«Ғылым және денсаулық сақтау» журналы - рецензияланатын медициналық 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. Медициналық 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: Д.М. Шабдарбаева,

медицина ғылымдарының докторы, профессор

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

- Zhautikova S.B., Abikenova F.S., Zhiembayeva K.M., Bakaramova G.A., Kim V., Volodina A., Dosanova A.** 7-15
Analysis of correlation and regression relationships between thyroid dysfunction, adrenal dysfunction and cardiopulmonary disorders in patients with diabetes mellitus
- Казарян С.У., Базарбекова Р.Б., Джунусбекова Г.А., Досанова А.К., Кайнарбекова Н.Б.** 16-24
Состояние коронарного русла у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне впервые выявленных нарушений углеводного обмена
- Rakhmankulova A.M., Pak L.A., Romyantsev P.O., Pivina L.M., Esbolatova N.S., Bolsynbekova S.O., Seitkhanova D.M., Bakhtiyar A.S., Baurzhan A., Zharlyganova D.S.** 25-32
The clinical features of radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer in patients of the republic of Kazakhstan: preliminary results
- Оразбаева Д.Р., Кенсарина А.Н., Орындыбаева А.К., Ахметов Е.А., Манатова А.М., Куаныш Ж.М., Жарлыганова Д.С.** 33-40
Анализ результатов ультразвуковой диагностики с доплерографией при доброкачественных и злокачественных опухолях щитовидной железы
- Еспенбетова М.Ж., Бидахметова А.М., Баймуханова А.А., Крыкпаева А.С., Уашева Л.Б.** 41-46
Частота встречаемости узловых форм щитовидной железы по Семейскому региону
- Turmanbayeva A.A., Sadykova K.Zh., Nuskabayeva G.O., Nurdinov N.S., Sarsenbayeva G.Zh., Kemelbekov K.S., Seidakhmetova A.A.** 47-54
The relationship between the main lifestyle factors and metabolic syndrome
- Bekenova N.B., Aitkaliev A.D., Kassiyeva B.S., Vochshenkova T.A., Suleimenova A.B., Benberin V.V.** 55-61
Relationship of the rs564398 polymorphism of the ANRIL gene (CDKN2B) with complications of type 2 diabetes, particularly with the cardiovascular form of diabetic neuropathy
- Sarshayev M.A., Berdikhojayev M.S., Karibayev K.R., Turdaliyeva B.S., Tanbayeva G.Z., Makhanbetkhan S.S., Biniyazova A.A., Lupezhova A.D., Zhumabekov A.K.** 62-71
Risk factors for mortality after stenting of symptomatic atherosclerotic stenoses in intra- and extracranial arteries: a cross-sectional study
- Kussainova Zh., Bulegenov T., Zhapar Zh., Abralina Sh., Abiltayev A., Tashtemirova O., Abilmazhinova G.** 72-78
Organization of preventive measures for infective endocarditis in Kazakhstan: a cross-sectional study among cardiologists

Table Of Contents

ORIGINAL ARTICLES

- Жаутикова С.Б., Абикенова Ф.С., Жиенбаева К.М., Бакарамова Г.А., Ким В., Володина А., Досанова А.** 7-15
Анализ корреляционных и регрессионных связей между нарушением функции щитовидной железы, надпочечников и кардиопульмональными нарушениями у больных сахарным диабетом
- Kazaryan S.U., Bazarbekova R.B., Dzhunusbekova G.A., Dosanova A.K., Kainarbekova N.B.** 16-24
Condition of coronary arteries in patients with acute coronary syndrome caused by newly identified disorders of carbohydrate metabolism
- Рахманкулова А.М., Пак Л.А., Румянцев П.О., Пивина Л.М., Есболатова Н.С., Болсынбекова С.О., Сейтханова Д.М., Бахтияр А.С., Бауржан А.Б., Жарлыганова Д.С.** 25-32
Клинические особенности радиойодрезистентного дифференцированного рака щитовидной железы у пациентов Республики Казахстан: предварительные результаты
- Orazbaeva D.R., Kensarina A.N., Oryndybaeva A.K., Akhmetov E.A., Manatova A.M., Kuanysh Zh.M., Zharlyganova D.S.** 33-40
Analysis of the results of ultrasound diagnostics with Dopplerography for benign and malignant tumors of the thyroid gland
- Espenbetova M.Zh., Bidakhmetova A.M., Vaimukhanova A.A., Krykpaeva A.S., Uasheva L.B.** 41-46
Prevalence of Nodular Thyroid Forms in the Semey Region
- Турманбаева А.А., Садыкова К.Ж., Нускабаева Г.О., Нурдинов Н.С., Сарсенбаева Г.Ж., Кемельбеков К.С., Сейдахметова А.А.** 47-54
Взаимосвязь между основными факторами образа жизни и метаболическим синдромом
- Бекенова Н.Б., Айткалиев А.Д., Касиева Б.С., Воценоква Т.А., Сулейменова А.Б., Бенберин В.В.** 55-61
Связь полиморфизма rs564398 гена ANRIL (CDKN2B) с осложнениями сахарного диабета 2 типа, в частности с сердечно-сосудистой формой диабетической нейропатии
- Саршаев М.А., Бердиходжаев М.С., Карибаев К.Р., Турдалиева Б.С., Танбаева Г.З., Маханбетхан Ш.С., Биниязова А.А., Лупежова А.Д., Жумабеков А.К.** 62-71
Факторы риска смертности после стентирования симптоматических атеросклеротических стенозов в интра- и экстракраниальных артериях: поперечное исследование
- Құсаинова Ж., Булегенов Т., Жапар Ж., Абралина Ш., Абильтаяев А., Таштемирова О., Абильтаяева Г.** 72-78
Организация профилактических мер при инфекционном эндокардите в Казахстане: поперечное исследование среди кардиологов

Оразбаева Д.Р., Иса Г., Сагындыков И.К., Ахметов Е.А., Манатова А.М., Жарлыганова Д.С.
Роль ультразвукового исследования в выявлении сосудистых осложнений у реципиентов трансплантата печени

Skenderova A.A., Nuskabayeva G.N., Tatykayeva U.B., Sarsenbayeva G.Zh., Kemelbekov K.S., Seidakhmetova A.A.
Therapeutic effects of melatonin in an ethanol-induced gastric ulcer model

Bedel H.-A., Bedel C., Selvi F., Zortuk Ö., Karancı Yu.

Effect of Seasonal Changes on scorpion poison
Абуова А.С., Мейрамова Ә.М., Абдахина Б.Б., Бокаева А.А., Цой Т.Т., Бикташев Д.Б., Айнабекова Б.А.

Особенности течения анкилозирующего спондилоартрита в казахстанской популяции в зависимости от гендерной принадлежности

Apbassova M., Apbassova S.A., Shabdarbayeva D.M., Chaizhunusova N.Zh., Bulegenov T.A., Mutig K., Mussina A.A., Baurzhan A.B., Assubayev O.B., Dyusembayev A.K., Lepesbayev M.N., Amantayeva G.K., Tatykayeva U.B., Svitich T.N., Shalgumbayeva G.M., Dyussupov A.A.

Suicide rate forecasting in the cities of Ust-Kamenogorsk, Semey, and Pavlodar region using a mathematical model

Byltash S., Brimzhanova M., Faizullina K., Akhtayeva N., Alekenova N., Kosherbayeva L., Nurbaulina E.

Current practice in caring for people with dementia
Akyzhanova Zh.E., Tanysheva G.A., Gasanova E.Z., Bilyalova G.T., Nurmagambetova D.M., Akhmetova A.B., Suleimenova A.P., Ulan S.M., Nurmakhan N.S.
Using the Robson classification to estimate the caesarean section rate and look for ways to reduce it

COVID-19 - АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Дюсупов А.А., Жуманбаева Ж.М., Кайрханова Ы.О., Досбаева А.Д., Крыкпаева А.С., Серикбаев А.С., Амренова К.Ш., Сеиткабылов А.А., Кудайбергенов Р.Н.
Пост-COVID-19-синдром: симптомы и факторы риска

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Shokenov R.D., Shakhmarova T.K., Mirmanova Zh.Zh., Chamoieva A.Ye., Zhalbinova M.R., Rakhimova S.E., Bekbossynova M.S., Akilzhanova A.R.
Characterizing the Role of ABCG5/G8 in Sitosterolemia: Diagnostic Challenges in Differentiating from Familial Hypercholesterolemia

Samatova N.E., Kamalbekova G.M., Jaxalykova K.K., Mussina A.A., Karin B.T.
The main tools of the confidential audit of perinatal mortality: a review

79-84 **Orazbaeva D.R., Isa G., Sagyndykov I.K., Akhmetov E.A., Manatova A.M., Zharlyganova D.S.**
The role of ultrasound in identifying vascular complications in liver transplant recipients

85-92 **Скендерова А.А., Нускабаева Г.О., Татыкаева У.Б., Сарсенбаева Г.Ж., Кемельбеков К.С., Сейдахметова А.А.**
Терапевтические эффекты мелатонина на модели язвы желудка, вызванной этанолом

93-98 **Бедел Х.-А., Бедел Дж., Сельви Ф., Зортук О., Каранджи Ю.**

Влияние сезонных изменений на яд скорпиона
Abuova A.S., Meiramova A.M., Abdakhina B.B., Vokayeva A.A., Tsoy T.T., Biktashev D.B., Ainabekova B.A.

Features of the ankylosing spondylitis course depending on gender in the Kazakh population

108-114 **Апбасова М., Апбасова С.А., Шабдарбаева Д.М., Чайжунусова Н.Ж., Булегенов Т.А., Мутиг К., Мусина А.А., Бауржан А.Б., Асубаев О.Б., Дюсембаев А.К., Лепесбаев М.Н., Амантаева Г.К., Татыкаева У.Б., Свитич Т.Н., Шалгумбаева Г.М., Дюсупов А.А.**

Прогнозирование уровня суицида в городах Усть-Каменогорск, Семей и Павлодарской области с помощью математической модели

115-120 **Былташ С., Бримжанова М., Файзуллина К., Ахтаева Н., Алеkenова Н., Кошербаева Л., Нурбаулина Э.**

Существующая практика ухода за людьми с деменцией
121-128 **Акылжанова Ж.Е., Танышева Г.А., Гасанова Э.З., Билялова Г.Т., Нурмагамбетова Д.М., Ахметова А.Б., Сулейменова Ә.С., Ұлан С.М., Нурмахан Н.С.**
Применение классификации Робсона для оценки показателя частоты кесарева сечения и поиска возможностей его снижения

COVID-19 - TOPICAL SUBJECT

129-140 **Dyussupov A.A., Zhumanbayeva Zh.M., Kairkhanova Y.O., Dosbayeva A.M., Krykpaeva A.S., Serikbayev A.S., Amrenova K.Sh., Seitkabylov A.A., Kudaibergenov R.N.**
Post-COVID-19 syndrome: symptoms and risk factors

REVIEWS

141-149 **Шокенов Р.Д., Шахмарова Т.К., Мирманова Ж.Ж., Чамойева А.Е., Жалбинова М.Р., Рахимова С.Е., Бекбосынова М.С., Акильжанова А.Р.**
Характеристика роли ABCG5/G8 при ситостеролемии: диагностические трудности в дифференциации от семейной гиперхолестеринемии

150-159 **Саматова Н.Е., Камалбекова Г.М., Джаксалыкова К.К., Мусина А.А., Карин Б.Т.**
Основные инструменты конфиденциального аудита перинатальной смертности: обзор литературы

Ракишева Ж.В.

Актуальное состояние проблемы нарушения развития нервной системы в раннем возрасте и последующее вмешательство. Обзор литературы

Kussainova A.A., Adilzhanov A.B., Adilgozhin M.S., Shalgumbayeva G.M., Derbissalina G.A., Bekbergenova Zh.B., Umbetzhanova A.T., Kozhakhmetova D.K., Zhokebaeva M.S., Shamshudinov T.M., Kassym L.T.

Tuberculosis: prevalence, risk factors, and first-line drug resistance

Ibraeva A.K., Latypova N.A., Kushugulova A.R., Meiramova A.M., Adilbekova B.B., Isilbaeva A.A., Kozhakhmetov S.S.

Probiotics as additional treatment of Rheumatoid arthritis. A review

Канапиянов Б., Нуртазина А., Даутов Д., Тойшиманов М., Войцеховский И., Нургалиева Б.

Распространенность предиабета в азиатской популяции: Обзор литературы

Espenbetova M.Zh., Bidakhmetova A.M., Krykraeva A.S., Uasheva L.B., Syzdykbaev M.K., Vaimukhanova A.A., Baurzhan A.B.

Prognostic Significance of Genetic Tumor Markers in Thyroid Neoplasms: Literature Review

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Абдикаримов А.М., Омаров Е.Д., Сабербеков С.О., Мукантаев Е.Т., Ерпашов А.П., Төлегенұлы А.

Первый опыт и успешное хирургическое лечение рака левой почки с протяженным опухолевым венозным тромбозом нижней полой вены и правого предсердия [IV уровня] в Республике Казахстан

Tunyshtykbaeva N.Ye., Aitkulova A.M., Kadenova T.B., Rakhimova S.Ye., Samatkyzy D., Rogounovitch T.I., Kukanova A.M., Begimbetova D.A., Yermekbayeva B.A., Kozhamkulov U.A., Yerezhevov D.A., Akilzhanova A.R., Sarbassov D.D.

Clinical relevance of KRAS mutation testing in metastatic colorectal using different sequencing platforms: a case report

Рустамова Ф.Е., Мухамбетова Р.У., Иминова Ш.И., Баймолда А.Е., Әбдіхалық Н.А., Сқақбаев Ш.Е.

Описание клинического случая генерализованной лимфаденопатии неясной этиологии

Akylzhanova Zh.E., Tanysheva G.A., Тультаев Р.Б., Bilyalova G.T., Nurmagambetova D.M., Шаймуханова З.С., Турсынбаева А.М.

Embolization of the uterine arteries for late postpartum hemorrhage due to metroendometritis: a clinical case

160-176 Rakisheva Zh.V.

The current state of the problem of impaired development of the nervous system at an early age and subsequent intervention. Review

177-187 Кусаинова А.А., Адилжанов А.Б., Адильгожин М.С., Шалгумбаева Г.М., Дербисалина Г.А., Бекбергенова Ж.Б., Умбетжанова А.Т., Кожаметова Д.К., Жокебаева М.С., Шамшудинов Т.М., Касым Л.Т.

Туберкулез: распространенность, факторы риска и устойчивость к препаратам первой линии

188-197 Ибраева А.К., Латыпова Н.А., Кушугулова А.Р., Мейрамова А.М., Адильбекова Б.Б., Исильбаева А.А., Кожаметов С.С.

Пробиотики как дополнительное лечение ревматоидного артрита. Обзор литературы

198-203 Канариянов В., Нуртазина А., Даутов Д., Тоishimanov M., Voitsekhovskiy I., Nurgaliyeva B.

Prevalence of prediabetes in the Asian population: Literature review

204-212 Еспенбетова М.Ж., Бидахметова А.М., Крыкпаева А.С., Уашева Л.Б., Сыздыкбаев М.К., Баймуханова А.А., Бауржан А.Б.

Прогностическая значимость генетических онкомаркеров новообразований щитовидной железы: обзор литературы

CLINICAL CASE

213-220 Abdikarimov A.M., Omarov Y.D., Saberbekov S.O., Mukantayev Y.T., Yerpashov A.P., Tolegenuly A.

First experience and successful surgical treatment of left kidney cancer with extended tumor venous thrombosis of the inferior vena cavity and right atrium [level IV] in the Republic of Kazakhstan

221-229 Тыныштыкбаева Н.Е., Айткулова А.М., Каденова Т.Б., Рахимова С.Е., Саматкызы Д., Рогунович Т.И., Куканова А.М., Бегимбетова Д.А., Ермекбаева Б.А., Кожамкулов У.А., Ережепов Д.А., Акильжанова А.Р., Сарбасов Д.Д.

Клиническая значимость тестирования мутаций KRAS при метастатическом колоректальном раке с использованием различных платформ секвенирования: клинический случай

230-235 Rustamova F.Y., Mukhambetova R.U., Iminova Sh.I., Vaimolda A.Y., Abdykhalyk N.A., Skakbayev Sh.Y.

Description of a clinical case of generalized lymphadenopathy of unknown etiology

236-242 Акылжанова Ж.Е., Танышева Г.А., Тультаев Р.Б., Билялова Г.Т., Нурмагамбетова Д.М., Шаймуханова З.С., Турсынбаева А.М.

Эмболизация маточных артерий при позднем послеродовом кровотечении на фоне метроэндометрита: клинический случай

Received: 05 July 2024 / Accepted: 02 October 2024 / Published online: 31 October 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.001

UDC 616.379-008.64-06:616.1:616.45



ANALYSIS OF CORRELATION AND REGRESSION RELATIONSHIPS BETWEEN THYROID DYSFUNCTION, ADRENAL DYSFUNCTION AND CARDIOPULMONARY DISORDERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Saule B. Zhautikova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1173-490X>

Fatima S. Abikenova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6871-303X>

Kimbat M. Zhienbayeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-0563-7214>

Gulnur A. Bakaramova¹, **Victoria Kim**¹,

Anna Volodina¹, **Amina Dosanova**¹

¹ NJSC « Karaganda Medical University», Karaganda, Republic of Kazakhstan;

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus is a widespread non-communicable disease with a significant impact on public health. The study aimed to investigate the interrelationships between hormonal-metabolic and cardiorespiratory disorders in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods: Study design - longitudinal cohort study of correlation and regression analyses to assess the relationship between various morphometric parameters of the thyroid gland, adrenal glands and respiratory function. A total of 175 patients with T2DM were included in the study, classified into subgroups based on body mass index (BMI). Research period: 03.01.2024-02.05.2024.

Results: The study revealed strong correlations between thyroid and adrenal gland parameters in all patient groups. Additionally, significant associations were found between lung function indicators and insulin resistance index (IRI). Regression analysis confirmed these relationships and provided insights into the functional dependencies between these parameters.

Conclusions: The findings highlight the complex interplay between hormonal-metabolic and cardiorespiratory systems in T2DM. These interrelationships emphasize the importance of a comprehensive approach to managing diabetes, considering not only metabolic control but also the impact on other organ systems. Further research is needed to elucidate the underlying mechanisms and develop targeted interventions.

Keywords: *Diabetes mellitus, correlation analysis, morphometric indicators, thyroid hormones, adrenal hormones, echocardiography, normal weight and obesity.*

Резюме

АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ И РЕГРЕССИОННЫХ СВЯЗЕЙ МЕЖДУ НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, НАДПОЧЕЧНИКОВ И КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Сауле Б. Жаутикова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1173-490X>

Фатима С. Абикенова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6871-303X>

Кымбат М. Жиенбаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-0563-7214>

Гульнур А. Бакарамова¹, **Виктория Ким**¹,

Анна Володина¹, **Амина Досанова**¹

¹ НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан.

Введение: Сахарный диабет — широко распространенное неинфекционное заболевание, оказывающее значительное влияние на общественное здоровье. **Целью исследования** было изучение взаимосвязи между гормонально-метаболическими и кардиореспираторными нарушениями у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Материалы и методы: Дизайн исследования — продольное когортное исследование корреляционного и регрессионного анализов для оценки взаимосвязи между различными морфометрическими параметрами щитовидной железы, надпочечников и дыхательной функцией. В исследование было включено 175 пациентов с СД2,

которые были разделены на подгруппы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Период проведения исследования: 03.01.2024-02.05.2024гг.

Результаты: Исследование выявило сильные корреляции между параметрами щитовидной железы и надпочечников во всех группах пациентов. Кроме того, были обнаружены значимые связи между показателями функции легких и индексом инсулинорезистентности (ИРИ). Регрессионный анализ подтвердил эти взаимосвязи и дал представление о функциональных зависимостях между этими параметрами.

Выводы: Результаты подчеркивают сложное взаимодействие гормонально-метаболической и кардиореспираторной систем при СД2. Эти взаимосвязи подчеркивают важность комплексного подхода к лечению диабета, учитывающего не только метаболический контроль, но и влияние на другие системы органов. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения базовых механизмов и разработки целевых вмешательств.

Ключевые слова: Сахарный диабет, корреляционный анализ, морфометрические показатели, гормоны щитовидной железы, гормоны надпочечников, эхокардиография, нормальный вес и ожирение.

Түйіндеме

ҚАНТ ДИАБЕТИМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА ҚАЛҚАНША БЕЗІНІҢ ДИСФУНКЦИЯСЫ, БҮЙРЕК ҮСТІ БЕЗІНІҢ ДИСФУНКЦИЯСЫ ЖӘНЕ ЖҮРЕК-ӨКПЕ АУРУЛАРЫ АРАСЫНДАҒЫ КОРРЕЛЯЦИЯЛЫҚ ЖӘНЕ РЕГРЕССИЯЛЫҚ ҚАТЫНАСТАРДЫ ТАЛДАУ

Сауле Б. Жаутикова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1173-490X>

Фатима С. Абикенова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6871-303X>

Кымбат М. Жиенбаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-0563-7214>

Гульнур А. Бакарамова¹, Виктория Ким¹

Анна Володина¹, Амина Досанова¹

¹ «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Қант диабеті – халықтың денсаулығына айтарлықтай әсер ететін кең таралған жұқпалы емес ауру. **Зерттеудің мақсаты** 2 типті қант диабеті (ҚД2) бар науқастарда гормоналды-метаболикалық және жүрек-тыныс алу бұзылыстары арасындағы байланысты зерттеу болды.

Материалдар мен әдістері: Зерттеу дизайны – қалқанша бездің, бүйрек үсті бездерінің және тыныс алу функциясының әртүрлі морфометриялық параметрлері арасындағы байланысты бағалау үшін корреляциялық және регрессиялық талдауларды бойлық когорталық зерттеу. Зерттеуге дене салмағының индексіне (ДСИ) байланысты кіші топтарға бөлінген 175 ҚД2 пациенттері енгізілді. Зерттеу жүргізу кезеңі: 03.01.2024-02.05.2024 жж.

Нәтижелер: Зерттеу барлық пациенттер топтарында қалқанша безі мен бүйрек үсті безінің параметрлері арасындағы күшті корреляцияны анықтады. Сонымен қатар, өкпе функциясының параметрлері мен инсулинге төзімділік индексі (ИТИ) арасында маңызды байланыстар анықталды. Регрессиялық талдау осы қатынастарды растады және осы параметрлер арасындағы функционалдық тәуелділіктер туралы түсінік берді.

Қорытындылар: Нәтижелер ҚД2 кезінде гормоналды-метаболикалық және кардиореспираторлық жүйелердің күрделі өзара әрекеттесуін көрсетеді. Бұл қарым-қатынастар метаболизмді бақылауды ғана емес, сонымен қатар басқа органдар жүйелеріне әсерін де қарастыратын қант диабетін басқаруға кешенді көзқарастың маңыздылығын көрсетеді. Негізгі механизмдерді түсіндіру және мақсатты араласуды әзірлеу үшін қосымша зерттеулер қажет.

Түйінді сөздер: Қант диабеті, корреляциялық талдау, морфометриялық көрсеткіштер, қалқанша безінің гормондары, бүйрек үсті безінің гормондары, эхокардиография, қалыпты салмақ және семіздік

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Zhautikova S.B., Abikenova F.S., Zhienbayeva K.M., Bakaramova G.A., Kim V., Volodina A., Dosanova A. Analysis of correlation and regression relationships between thyroid dysfunction, adrenal dysfunction and cardiopulmonary disorders in patients with diabetes mellitus // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp. 7-15. doi 10.34689/SH.2024.26.5.001

Жаутикова С.Б., Абикенова Ф.С., Жиенбаева К.М., Бакарамова Г.А., Ким В., Володина А., Досанова А. Анализ корреляционных и регрессионных связей между нарушением функции щитовидной железы, надпочечников и кардиопульмональными нарушениями у больных сахарным диабетом // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (5). С. 7-15. doi 10.34689/SH.2024.26.5.001

Жаутикова С.Б., Абикенова Ф.С., Жиенбаева К.М., Бакарамова Г.А., Ким В., Володина А., Досанова А. Қант диабетімен ауыратын науқастарда қалқанша безінің дисфункциясы, бүйрек үсті безінің дисфункциясы және жүрек-өкпе аурулары арасындағы корреляциялық және регрессиялық қатынастарды талдау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (5). Б. 7-15. doi 10.34689/SH.2024.26.5.001

Introduction

Diabetes mellitus is called a "non-communicable epidemic" due to its rapid spread and the large number of people affected. In 2006, at the initiative of the International Diabetes Federation, a UN resolution (No. 61/225 of December 30, 2006) was adopted aimed at combating diabetes mellitus [3, 4, 15]. In addition to the cardiovascular system, DM is associated with significant changes in the respiratory tract: increased bronchial reactivity, impaired elasticity of the lungs and bronchi [16,17], as well as disorders in the pulmonary vascular system [5]. It is known that hyperglycemia, endothelial dysfunction and the mechanical effect of visceral obesity [8, 18] play a role in the development of ventilation disorders and respiratory diseases in DM. However, issues of diabetological control, metabolism and its disorders in DM require further study due to numerous contradictory research results. It is important to understand that type 2 diabetes is a chronic disease that requires constant monitoring and compliance with all doctor's recommendations. Therefore, it is necessary to determine the relationship between hormonal-metabolic and cardiorespiratory disorders during the course of the disease.

It is important to understand that type 2 diabetes is a chronic disease that requires constant monitoring and compliance with all doctor's recommendations. Therefore, it is necessary to determine the relationship between hormonal-metabolic and cardiorespiratory disorders during the course of the disease.

The mechanisms of the relationship can be classified as follows:

- 1) Insulin resistance and inflammation,
- 2) Oxidative stress,
- 3) Autonomic neuropathy,
- 4) Changes in the lipid profile,
- 5) Left ventricular hypertrophy.

At the same time, these mechanisms are clinically manifested through cardiovascular diseases, arterial hypertension, respiratory disorders, sleep apnea. Among these clinical manifestations, we considered the presence or absence of coronary heart disease. Patients with and without this concomitant factor were considered.

The aim of the present study was to investigate the relationship between hormonal-metabolic and cardiorespiratory disorders in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). To interpret the results obtained, correlation and regression relationships were constructed for clinical manifestations of hormonal-metabolic disorders affecting the state of the cardiovascular and respiratory systems in patients with diabetes mellitus.

Materials and methods

The study group of patients included 175 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM group). Research period: 03.01.2024-02.05.2024. The research topic was approved at the meeting of the Ethics Committee (Protocol No. 3 dated 03.01.2024). All study participants signed voluntary informed consent. All patients were classified as follows:

1. Subgroup T2DMn - 36 patients with normal BMI (20.6%);
2. Subgroup T2DMo - 139 people (56 men and 83 women) suffering from obesity, whose BMI was 35-39.9 kg/m² (79.4%).

Correlation and regression analyses were constructed for all types of clinical abnormalities. In this case,

relationships were found between the levels of various hormones produced by the thyroid gland and the adrenal glands. We determined the type of correlation and, based on the Pearson correlation coefficient (r), deciphered hypotheses about the presence or absence of a relationship between the studied features.

The types of relationships were determined using graphs to visually assess how the data points were distributed relative to each other. These graphs had different shapes (linear, parabolic, exponential), directions (positive or negative slope) and strength of the relationship (shows how closely two variables are related to each other). This method allowed us to get a general idea of the nature of the relationship between the variables without complex mathematical calculations. The correlation coefficient is calculated using formula 1:

$$r = \frac{\sum(x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x - \bar{x})^2 \sum(y - \bar{y})^2}}, \tag{1}$$

$$\sum(x - \bar{x})^2 = \sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}; \tag{2}$$

$$\sum(y - \bar{y})^2 = \sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n}. \tag{3}$$

where: n - is the number of observations.

The strength of the relationship was assessed using Pearson and Spearman coefficients.

A regression analysis was performed for the most significant relationships. The formulas for the most probable value of y corresponding to a given value of x are as follows [9]:

$$y = a + b(x - \bar{x}) \tag{4}$$

$$a = \frac{\sum y}{n}; \tag{5}$$

$$b = \frac{\sum(x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sum(x - \bar{x})^2}; \tag{6}$$

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}, \tag{7}$$

where: a - is the bias coefficient,
b is the regression coefficient.

The value of the standard deviation σ_r of the scatter of points on both sides of the regression line, which is a measure of the usefulness of the regression line equation in predicting y values given x values, is determined by the following formula:

$$\sigma_r = \sqrt{1 - r^2} \sqrt{\frac{\sum(y - \bar{y})^2}{N}} \tag{8}$$

The confidence interval on both sides of the regression line, within which all points were located, was 95%.

We established linear relationships between two variables, for which:

- the correlation coefficient r and the corresponding number of degrees of freedom are a convenient measure of the strength of the relationship;

- the regression coefficient b is a measure of the slope of the regression line, that is, the average increment of y per unit increment of x ;

- the residual variance σ_r is a measure of the spread of y values around the regression line, i.e. a measure of the reliability of the estimate of y for given values of x along the regression line.

The regression equation can only be used within the range of the independent variable, including the data used in the calculation.

The study of all the obtained indicators was carried out for the following groups of patients according to Figure 1.

All correlation values were divided into 3 groups:

1. Weak relationship ($0.5 < r \leq 0.7$).
2. Moderate relationship ($0.7 < r \leq 0.9$).
3. Strong relationship ($r > 0.9$).

The results of the research are described below.

Results

Various types of statistical relationships were identified for all the morphometric parameters studied. Figure 2 shows the statistical relationships between the parameters of the thyroid gland and adrenal glands. The following relationships were identified: weak ($r > 0.5$; $p < 0.05$), moderate ($r > 0.7$; $p < 0.02$) and strong significance ($r > 0.9$; $p < 0.01$). The parameters studied were the morphometric indices of the adrenal glands and thyroid gland, presented in Table 1.

The analysis showed the presence of statistically significant and moderate correlations. The data are presented in Table 2. The table shows strong positive correlations ($r > 0.8$) between several parameters in both the DM2n and DM2o groups, suggesting a close relationship between the thyroid gland and adrenal glands in individuals with type 2 diabetes mellitus.

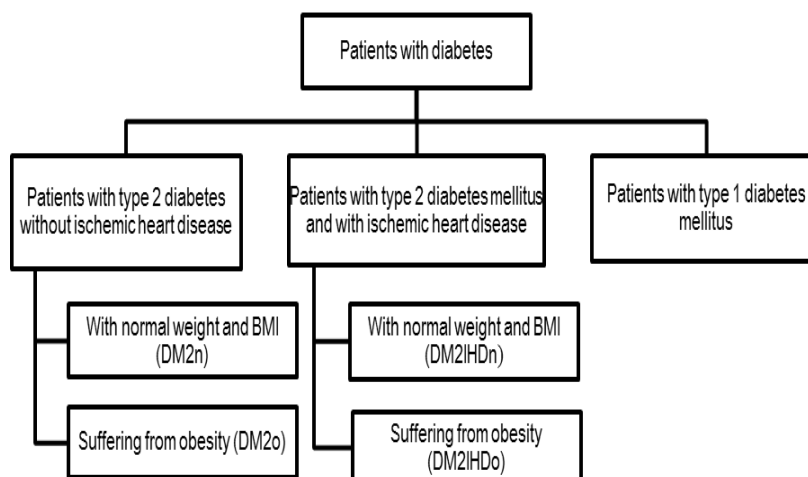


Figure 1. Research groups.

Table 1.

Morphometric indices of the adrenal glands and thyroid gland.

No	Parameter	Unit of Measurement
1	Volume	mm ³
2	Adrenal gland weight	g
3	Cortex width	μm
4	Zona glomerulosa width	μm
5	Zona fasciculata width	μm
6	Zona reticularis width	μm
7	Zona glomerulosa nuclei diameter	μm
8	Zona fasciculata nuclei diameter	μm
9	Zona reticularis nuclei diameter	μm
10	Epithelial cell volume fraction	%
11	Vascular bed volume fraction	%
12	C-cell volume fraction	%
13	Connective tissue volume fraction	%
14	Thyroid gland weight	g
15	% m of thyroid gland	%
16	Follicular cell height	μm
17	Nuclear diameter	μm
18	Follicle internal diameter	μm
19	Thyroid epithelium volume fraction	%
20	Volume fraction of vascular bed	%
21	Volume fraction of C-cells	%
22	Volume fraction of connective tissue	%

Table 2.

Determination of correlations between thyroid and adrenal parameters.

Group	Parameter 1	Parameter 2	Correlation Coefficient (r)	p-value
DM2n	Volume fraction of thyroid epithelium	Width of adrenal cortex	0.938	<0.01
DM2n	Volume fraction of thyroid epithelium	Width of glomerular zone	0.916	<0.01
DM2n	Volume fraction of thyroid epithelium	Width of fascicular zone	0.923	<0.01
DM2n	Diameter of thyroid nuclei	Thickness of adrenal cortex	0.841	<0.02
DM2n	Width of fascicular zone	Volume fraction of vascular bed	0.817	<0.02
DM2o	Volume fraction of thyroid epithelium	Width of adrenal cortex	0.922	<0.01
DM2o	Volume fraction of thyroid epithelium	Width of glomerular zone	0.908	<0.01
DM2o	Width of adrenal cortex	Diameter of thyroid nuclei	0.821	<0.02
DM2o	Width of fascicular zone	Volume fraction of vascular bed	0.773	<0.02

All these indices according to their ordinal numbers are presented in Figure 2.

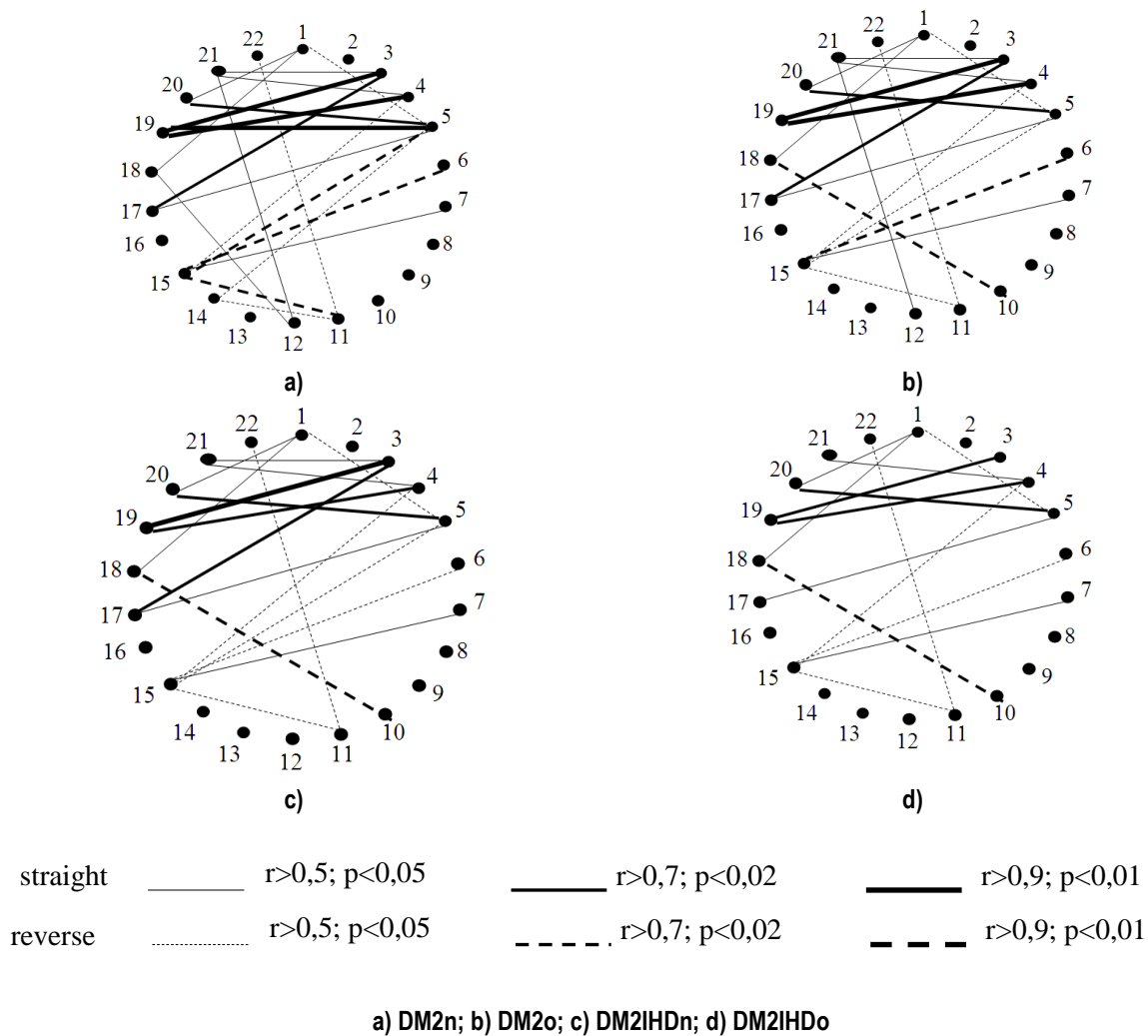


Figure 2. Results of correlation analysis of morphometric parameters of the adrenal glands and thyroid gland.

The study found that there is a link between the shape and size of the thyroid and adrenal glands in people with type 2 diabetes, with or without coronary heart disease. The

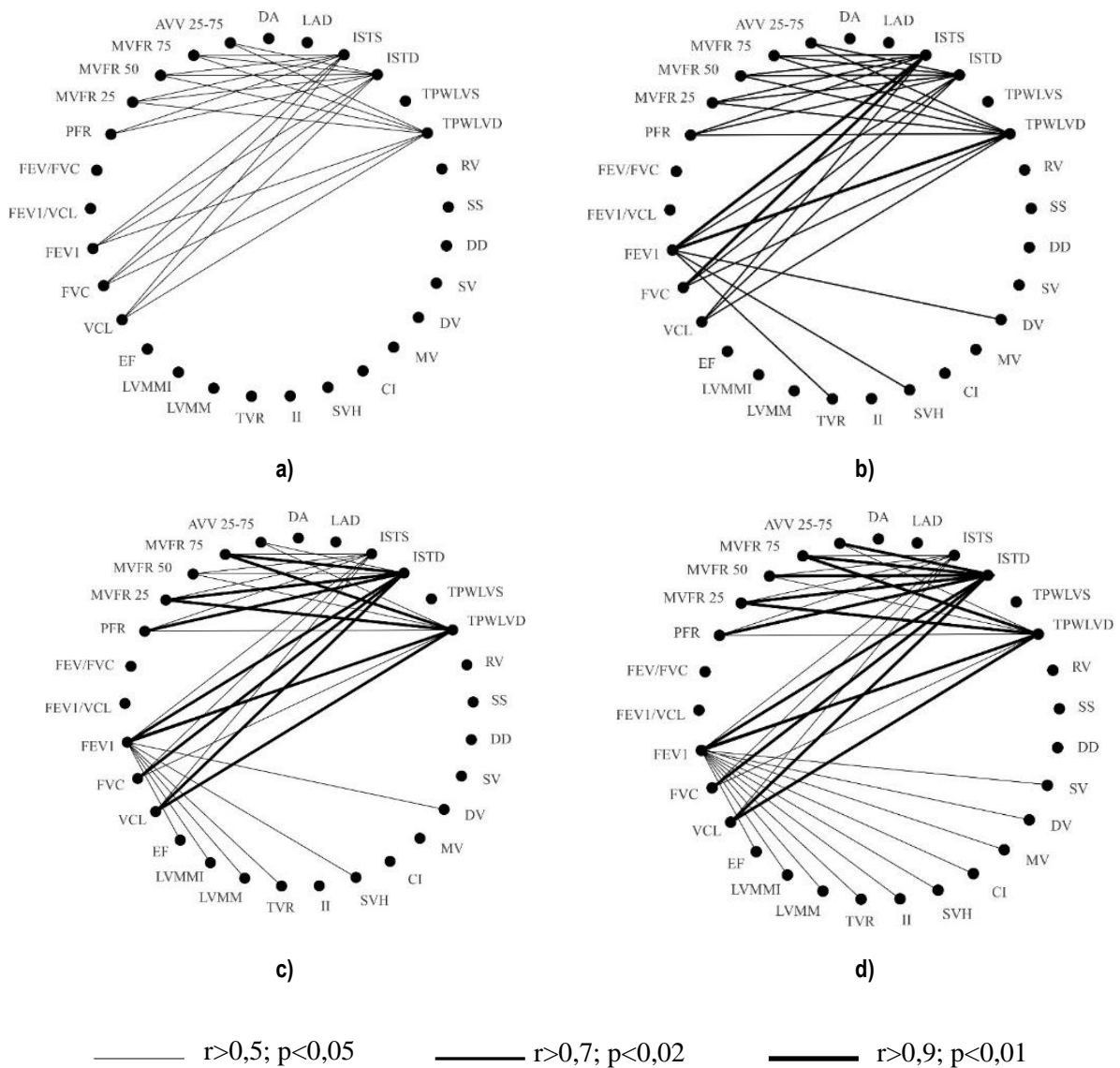
link is statistically significant, meaning it is not due to chance. The data for both DM2IHDn and DM2IHDo groups of patients are presented in Table 3.

Table 3.

Values of the correlation coefficients between parameters of the thyroid gland and adrenal glands.

Group name	Thyroid parameter	Adrenal parameter	r value	p value
DM2IHDn	volume fraction of thyroid epithelium	Thickness of the cortex	0,904	$p < 0,01$
	diameter of nuclei	Width of the cortex	0,721	$p < 0,02$
	volume fraction of vascular bed	Width of the fascicular zone	0,854	$p < 0,02$
	volume fraction of thyroid epithelium	Width of the cortex	0,722	$p < 0,02$
DM2IHDo	volume fraction of thyroid epithelium	Thickness of the cortex	$r = 0,775$	$p < 0,02$
	diameter of nuclei	Width of the cortex	$r = 0,714$	$p < 0,02$
	volume fraction of vascular bed	Width of the fascicular zone	$r = 0,764$	$p < 0,02$

Figure 3 shows relationships with moderate ($r > 0.5$; $p < 0.05$), medium ($r > 0.7$; $p < 0.02$) and high significance ($r > 0.9$; $p < 0.01$).



a) group DM2n; b) group DM2o; c) group DM2IHn; a) group DM2IHDo

Figure 3. Results of the correlation analysis of hemodynamic parameters in patients with diabetes (Doppler echocardiography data) with FVD parameters.

The results of the correlation analysis indicate the presence of strong relationships between the studied parameters in both studied groups of DM2IHn and DM2IHDo, and in the DM2IHDo group there is an increase in the relationship between the indicators of TPWLVD ($r = 0.75$; $p < 0.02$) with FEV1 ($r = 0.901$; $p < 0.01$) and VCL ($r = 0.706$; $p < 0.02$), ISTD with VCL ($r = 0.926$; $p < 0.01$), PFR ($r = 0.901$; $p < 0.01$), MVFR25 ($r = 0.917$; $p < 0.01$), MVFR50 ($r = 0.909$; $p < 0.01$), AVV 25-75 ($r = 0.916$; $p < 0.01$). The identified relationships made it possible to

conduct regression analysis and build reliable models. A regression analysis of the biochemical blood parameters in patients with diabetes mellitus with the parameters of the external respiration function and hemodynamics was carried out. The reliability of the obtained functions is not less than 0.99, therefore the graphs of the regression analysis equations have the form of a straight line, for example, Figure 4 shows the regression relationship between the IRI indicator and the parameters of the external respiration function and hemodynamics.

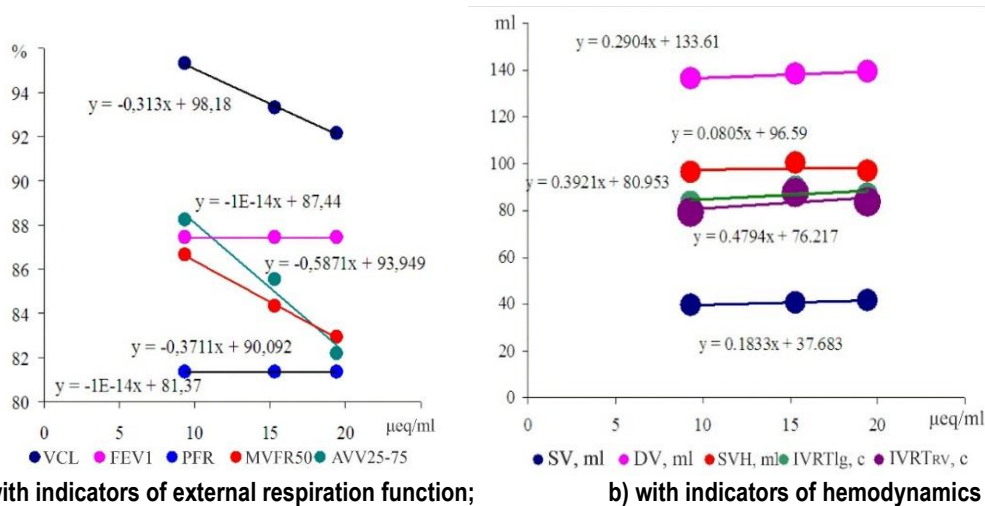
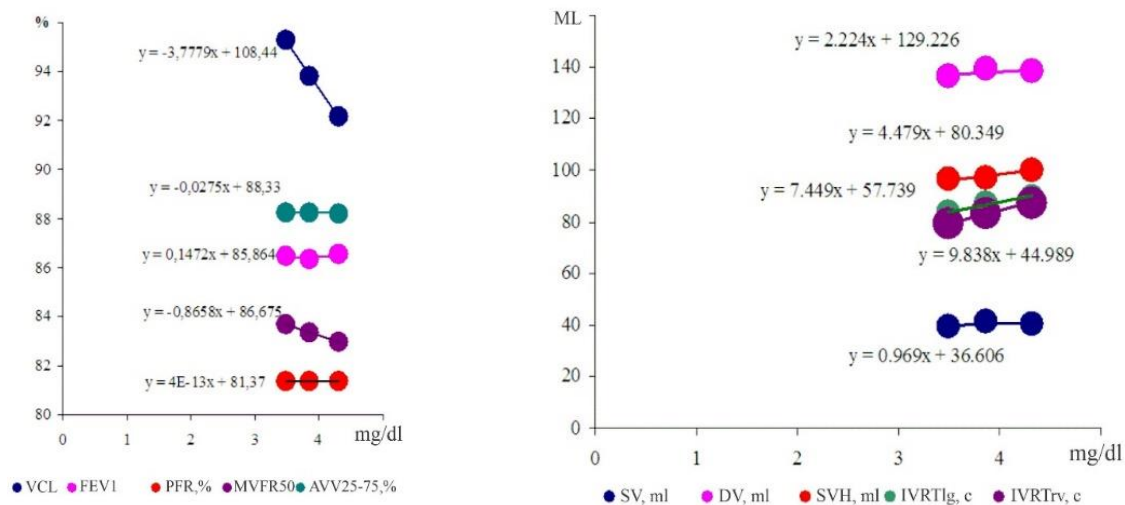
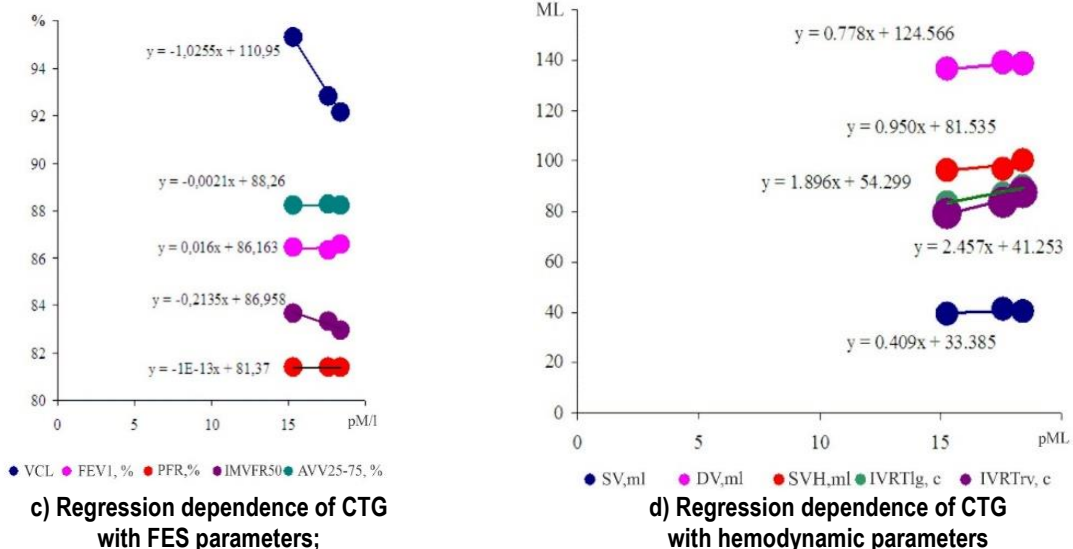


Figure 4. Regression dependencies of the IRI indicator with indicators of external respiration and hemodynamic functions.



a) Regression dependence of IA with FES parameters;

b) Regression dependence of TSH with hemodynamic parameters;



c) Regression dependence of CTG with FES parameters;

d) Regression dependence of CTG with hemodynamic parameters

Figure 5. Regression dependencies of IA, CTG and TSH parameters with parameters of external respiration and hemodynamic functions.

For the VCL indicator $y = -0.313x + 98.18$, -0.313 is the regression coefficient; 98.18 is the bias coefficient. For the SV indicator $y = -0.29x + 133.61$, -0.29 is the regression coefficient; 133.61 is the bias coefficient. The results indicate a close correlation relationship between the

specified indicators for the studied groups of patients with diabetes, which is confirmed by the regression model.

Diabetes mellitus affects the entire body, and for its effective treatment it is necessary to take into account the relationships between various systems: biochemical blood

parameters, hemodynamics and external respiration parameters. Figure 5 shows their functional dependencies.

Discussion

In summary, our studies have shown that the thyroid gland and adrenal glands work together and influence each

other. This is very important because it helps to better understand how various diseases associated with these organs develop. Highly significant relationships were found between thyroid and adrenal gland parameters in the DM2n, DM2o, and DM2IHDo groups, according to Figure 6.

group DM2n	group DM2o	group DM2IHDo
high degree of significance between the indicators of the volume fraction of thyroid epithelium of the thyroid gland and the indicators of the width of the cortical layer ($r=0.938$; $p<0.01$), the width of the glomerular zone ($r=0.916$; $p<0.01$), the width of the fascicular zone ($r=0.923$; $p<0.01$) of the adrenal glands	high degree of significance between the indicators of volume fractions of thyroid epithelium of the thyroid gland and the indicators of the width of the cortical layer ($r=0.922$; $p<0.01$), the width of the glomerular zone ($r=0.908$; $p<0.01$) of the adrenal glands	high degree of significance between the indicators of volumetric proportions of thyroid epithelium of the thyroid gland and indicators of the width of the cortical layer ($r=0.904$; $p<0.01$) of the adrenal glands

Figure 6. Highly significant relationships were found between thyroid and adrenal gland parameters in the DM2n, DM2o, and DM2IHDo groups.

Table 4 shows significant correlations between various lung function parameters and insulin resistance index (IRI) in the DM2o and DM2IHDo groups.

Table 4.

Correlation Parameters between Lung Function and Insulin Resistance Index.

Group	Parameter 1	Parameter 2	Correlation Coefficient (r)	p-value
DM2o	TPWLVD	FEV1	0.901	<0.01
DM2o	ISTD	VCL	0.926	<0.01
DM2o	PFR	VCL	0.901	<0.01
DM2o	MVFR 25	VCL	0.917	<0.01
DM2o	MVFR 50	VCL	0.909	<0.01
DM2o	IRI	VCL	0.798	<0.02
DM2o	IRI	FEV/VCL	0.83	<0.02
DM2IHDo	IRI	VCL	-0.864	<0.02
DM2IHDo	IRI	FEV/VCL	-0.805	<0.02
DM2o	AT	VCL	-0.745	<0.02
DM2o	AT	FEV1	-0.798	<0.02
DM2o	AT	MVFR 25	-0.775	<0.02
DM2o	AT	MVFR 50	-0.724	<0.02
DM2IHDo	AT	MVFR 50	-0.945	<0.01

As can be seen from Table 4, respiratory functions influence the metabolic parameters of the thyroid and adrenal glands. There is a negative correlation in the DM2IHDo group, indicating a potential link between obesity and respiratory failure in diabetes.

Several studies have highlighted the intricate relationship between these two endocrine glands. This aligns with our findings, which show strong correlations between various morphometric parameters of both glands [2, 6, 7, 10, 14]. Moreover, our results are consistent with the growing body of evidence suggesting that diabetes mellitus is associated with alterations in both thyroid and adrenal function [1, 11, 12, 13].

While our study provides valuable insights, it is important to acknowledge its limitations. The sample size was relatively small. Longitudinal studies are required to investigate the temporal relationship between changes in thyroid and adrenal function and the development of diabetes complications.

Future studies should focus on exploring the underlying mechanisms that drive the observed correlations between thyroid, adrenal, and respiratory parameters. This may involve investigating the role of neuroendocrine factors, inflammatory markers, and genetic factors.

Conclusions

1. A correlation relationship was established between pathogenetic disorders of carbohydrate metabolism, hormonal status and disorders of the thyroid-adrenal system during the development and progression of diabetes both in patients and in the model of experimental diabetes.

2. Calculation of linear regression analysis allowed us to obtain linear equations of the functional relationship between the thyroid-adrenal and cardiorespiratory systems in diabetes mellitus, which can be used in clinical and experimental conditions.

3. The established regression dependencies allow us to better understand the pathophysiological mechanisms of interaction between these systems in diabetes mellitus. The data obtained can be used to develop new approaches to the diagnosis and treatment of complications associated with diabetes, which will potentially improve the quality of life of patients and increase the effectiveness of medical interventions.

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, read and approved the text.

The authors state that the data presented in the manuscript have not been published and are not under consideration elsewhere.

References:

1. Biondi B., Kahaly G.J., Robertson R.P. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr Rev.* 2019. №40(3). P.789-824. doi: 10.1210/er.2018-00163. PMID: 30649221; PMCID: PMC6507635.
2. Brown E.D.L., Obeng-Gyasi B., Hall J.E., Shekhar S. The Thyroid Hormone Axis and Female Reproduction. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023. №24(12). P.9815. <https://doi.org/10.3390/ijms24129815>
3. Budyal S., Jadhav S.S., Kasaliwal R., et al. Is it worthwhile to screen patients with type 2 diabetes mellitus for subclinical Cushing's syndrome? *Endocr Connect.* 2015. №4(4). P.242. doi: 10.1530/EC-15-0078.
4. Davis T.M.E., Drinkwater J.J., Davis W.A. Pulmonary Function Trajectories Over 6 Years and Their Determinants in Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study Phase II. *Diabetes Care.* 2024 №47(3). P. 483-490. doi: 10.2337/dc23-1726.
5. Deed G., Atherton J.J., d'Emden M., Rasalam R., Sharma A., Sindone A. Managing Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes: What Do the Cardiovascular Outcome Trials Mean for Australian Practice? *Diabetes Ther.* 2019. №10(5). P. 1625-1643. doi: 10.1007/s13300-019-0663-x.
6. Feher J. 9.1 - General Principles of Endocrinology. *Quantitative Human Physiology.* 2012. P. 761-776
7. Harhaun O. Study of Morphofunctional Relationships Between Adrenal Pathology and Hypothyroidism and Iodine Deficiency (Review). *Archive of Clinical Medicine.* 2024. P. 10. doi: 16. 10.21802/acm.2023.2.5.
8. Maimaitiuerxun R., Chen W., Xiang J., Xie Y., Xiao F., Wu X.Y., Chen L., et al. Predictive model for identifying mild cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: A CHAID decision tree analysis. *Brain Behav.* 2024. №14(3). P. 3456. doi: 10.1002/brb3.3456.
9. Mamaev A.N., Kudlai D.A. Statistical models in medicine: Textbook. manual. - M.: Practical medicine, 2020.-- 136 p.
10. Ogbonna S., Ezeani I. Risk Factors of Thyroid Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology.* 2019. №10. P.1-8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00440>
11. Pillay M., Mosili P., Akinnuga A., Sibiyi N., Ngubane P., Khathi A. Association between Altered Thyroid Function and Prediabetes in Diet-Induced Prediabetic Male Sprague Dawley Rats. *Diabetology.* 2023. № 4(3). P.406-417. <https://doi.org/10.3390/diabetology4030034>
12. Popoviciu M.S., Kaka N., Sethi Y., Patel N., Chopra H., Cavalu S. Type 1 Diabetes Mellitus and Autoimmune Diseases: A Critical Review of the Association and the Application of Personalized Medicine. *Journal of Personalized Medicine.* 2023. №13(3). P.422. <https://doi.org/10.3390/jpm13030422>
13. Roa Dueñas O., Van der Burgh A., Ittermann T., Ligthart S., et al. Thyroid Function and the Risk of Prediabetes and Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2022. №6 (107). P.1789–1798. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac006>
14. Ryabukha O., Greguš M. Correlation Analysis as a Thyroid Gland, Adrenal Glands, and Liver Relationship Tool for Correcting Hypothyroidism with Organic and Inorganic Iodine. *Procedia Computer Science.* 2019. №160. P.598-603. doi:10.1016/j.procs.2019.11.041.
15. Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Bezdenezhnykh A.V., Artamonova G.V. Cardio-Ankle Vascular Index in the Persons with Pre-Diabetes and Diabetes Mellitus in the Population Sample of the Russian Federation. *Diagnostics (Basel).* 2021. №11(3). P.474. doi: 10.3390/diagnostics11030474.
16. Zelenskaya V., Seisembekov T., Zhautikova S. et al. Content of total lipids in the exhaled breath condensate in type 1 diabetic mellitus patients with different level HbA1c. 14th ERS Annual Congress. 2004. P. 556.
17. Zhautikova S.B., Seisembekov T.Z., Zelenskaya V.N., Bjiul E.V. The characteristic of exhaled brath condensate in patients with diabetes mellitus. *European Respiratory Journal.* - 13th ERS Annual Congress. - Vienna, 2003. P. 210.
18. Yuzhakova A.E., Nelaeva A.A., Khasanova Yu.V. The role of adipose tissue in maintaining homeostasis of carbohydrate metabolism. *Effective pharmacotherapy. Endocrinology.* 2019. № 1 (5).

Information about the authors:

Zhautikova Saule - Professor of the Department of Physiology, NJSC «Karaganda Medical University», Karaganda, Republic of Kazakhstan; <https://orcid.org/0000-0003-1173-490X>

Abikenova Fatima – ass. Professor of the Department of Physiology, NJSC «Karaganda Medical University», Karaganda, Republic of Kazakhstan; <https://orcid.org/0000-0001-6871-303X>

Zhienbayeva Kimbat – ass. Professor of the Department of Physiology, NJSC «Karaganda Medical University», Karaganda, Republic of Kazakhstan; <https://orcid.org/0000-0003-0563-7214>

Bakaramova Gulnur - Department of Physiology, NJSC «Karaganda Medical University», Karaganda, Republic of Kazakhstan

Kim Victoria - student of the NJSC «Karaganda Medical University», Karaganda, Republic of Kazakhstan

Volodina Anna - student of the NJSC «Karaganda Medical University», Karaganda, Republic of Kazakhstan

Dosanova Amina- student of the NJSC «Karaganda Medical University», Karaganda, Republic of Kazakhstan

Corresponding author:

Abikenova Fatima – ass. Professor of the Department of Physiology, NJSC «Karaganda Medical University», Karaganda, Republic of Kazakhstan; <https://orcid.org/0000-0001-6871-303X>

Mailing Address: 1000008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogol str. 40

E-mail: f.abikenova@qmu.kz

Tel.: 8 702 779 51 88

Получена: 01 Августа 2024 / Принята: 27 Сентября 2024 / Опубликовано online: 31 Октября 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.002

UDC 616.379-008.64-06:616.1:616.45



СОСТОЯНИЕ КОРОНАРНОГО РУСЛА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Светлана У. Казарян^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-8511-2567>

Римма Б. Базарбекова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0470-7594>

Гульнара А. Джунусбекова³, <https://orcid.org/0000-0001-7452-5625>

Айнур К. Досанова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0565-9651>

Назгуль Б. Кайнарбекова^{1,3}, <https://orcid.org/0009-0002-1485-9177>

¹ НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», г. Алматы, Республика Казахстан;

² НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;

³ КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №7», г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. По данным International Diabetes Federation (IDF) в 2021 году число больных СД составляло 536,6 млн человек, предиабетом - 464 млн [16]. СД является одним из самых распространенных коморбидных состояний пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Частота ИБС у пациентов с СД 2 типа составляет ~21%, а частота СД среди пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) варьирует от 25 до 30% [13, 7].

Цель. Оценить состояние коронарного русла у пациентов с ОКС на фоне впервые выявленных нарушений углеводного обмена (НУО).

Материалы и методы. Проведено количественное, поперечное исследование 200 пациентов с острым коронарным синдромом без НУО в анамнезе. По результатам исследования пациенты были разделены на 3 группы: с СД2, с предиабетом, без НУО – контрольная группа. Статистический анализ выполнен с помощью статистической программы IBM SPSS Statistics 23. Использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. НУО были выявлены у 63% обследованных пациентов. Многососудистое поражение коронарного русла достоверно чаще встречалось в группе пациентов с НУО (81,48%) и составляло у лиц с СД2 - 44,44%, предиабетом - 37,03%.

Выводы. Проведенное нами исследование подтвердило, что наличие НУО является тяжелым фактором риска поражения коронарных артерий. Предиабет и СД2 являются серьезными предикторами развития кардиоваскулярных осложнений.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, сахарный диабет, предиабет, коронароангиография.

Abstract

CONDITION OF CORONARY ARTERIES IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME CAUSED BY NEWLY IDENTIFIED DISORDERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM

Svetlana U. Kazaryan^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-8511-2567>

Rimma B. Bazarbekova¹, <https://orcid.org/0000-0002-0470-7594>

Gulnara A. Dzhunusbekova², <https://orcid.org/0000-0001-7452-5625>

Ainur K. Dosanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-0565-9651>

Nazgul B. Kainarbekova^{1,3}, <https://orcid.org/0009-0002-1485-9177>

¹ NUO "Kazakh-Russian Medical University", Almaty, Republic of Kazakhstan;

² NAO "Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov", Almaty, Republic of Kazakhstan;

³ City clinical Hospital No. 7, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Introduction. According to the International Diabetes Federation (IDF), in 2021 the number of people with diabetes was 536.6 million people, with prediabetes - 464 million [2]. Diabetes is one of the most common comorbid conditions in patients

with coronary heart disease (CHD). The incidence of CHD in patients with type 2 diabetes is ~21%, and the incidence of DM among patients with acute coronary syndrome (ACS) varies from 25 to 30% [3, 4].

Aim. To assess the condition of the coronary bed in patients with ACS against the background of newly diagnosed carbohydrate metabolism disorders (CMD).

Materials and methods: a quantitative, cross-sectional study was conducted in 200 patients with acute coronary syndrome without a history of CMD. Based on the results of the study, patients were divided into 3 groups: with T2DM, with prediabetes, and without - the control group. Statistical analysis was performed using the statistical program IBM SPSS Statistics 23. Methods of parametric and nonparametric statistics were used. Differences between groups were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. NDEs were identified in 63% of the examined patients. Multivessel coronary lesions were significantly more common in the group of patients with NUD (81.48%) and amounted to 44.44% in patients with T2DM and 37.03% in prediabetes.

Conclusions. Our study confirmed that the presence of NDO is a severe risk factor for coronary artery disease. Prediabetes and T2DM are serious predictors of the development of cardiovascular complications.

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, unstable angina, diabetes mellitus, prediabetes, coronary angiography.

Түйіндеме

АЛҒАШ РЕТ АНЫҚТАЛҒАН КӨМІРСУ АЛМАСУ БҰЗЫЛЫСТАРЫ ФОНЫНДАҒЫ ЖЕДЕЛ КОРОНАРЛЫҚ СИНДРОМЫ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ КОРОНАРЛЫҚ АРТЕРИЯЛАР ЖАҒДАЙЫ

Светлана У. Казарян^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-8511-2567>

Римма Б. Базарбекова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0470-7594>

Гульнара А. Джунусбекова², <https://orcid.org/0000-0001-7452-5625>

Айнур К. Досанова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0565-9651>

Назгуль Б. Кайнарбекова^{1,3}, <https://orcid.org/0009-0002-1485-9177>

¹ "Қазақстан-Ресей медициналық университеті" МЕМБМ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² "С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

³ "№7 Қалалық клиникалық аурухана", Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Халықаралық қант диабеті федерациясының (IDF) мәліметтері бойынша 2021 жылы қант диабетімен ауыратындар саны 536,6 миллион адамды, ал диабеталды жағдай саны 464 миллион адамды құрады [2]. Қант диабеті - жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) бар науқастарда жиі кездесетін ілеспелі аурулардың бірі. 2 типті қант диабетімен ауыратын науқастарда ЖИА жиілігі ~21% құрайды, ал жедел коронарлық синдромы (ЖКС) бар науқастар арасында ҚД жиілігі 25-30% аралығында ауытқиды [3, 4].

Мақсаты. Алғаш анықталған көмірсу алмасуының бұзылы фондында ЖКС бар науқастардың коронарлық қан тамыр жүйесінің жағдайын бағалау.

Материалдар мен тәсілдер. Анамнезінде көмірсулар алмасуының бұзылысы (КАБ) жоқ жедел коронарлық синдромымен 200 науқастарда сандық, көлденең қималық зерттеу жүргізілді. Зерттеу нәтижелері бойынша науқастар 3 топқа бөлінді: ҚД2 бар, диабеталды жағдай және КАБ жоқ - бақылау тобы. Статистикалық талдау IBM SPSS Statistics 23 статистикалық бағдарламасы арқылы орындалды. Параметрлік және параметрлік емес статистика әдістері қолданылды. Топтар арасындағы айырмашылықтар $p < 0,05$ кезінде статистикалық маңызды деп саналды.

Нәтижелер. Қаралған пациенттердің 63%-да КАБ анықталды. Көп тамырлы коронарлық зақымданулар КАБ бар емделушілер тобында айтарлықтай жиірек болды (81,48%) және ҚД 2 тип бар науқастарда 44,44% және диабеталды жағдай 37,03% құрады.

Қорытындылар. Біздің зерттеуіміз КАБ коронарлық артериялар ауруы үшін ауыр қауіп қатер факторы екенін растады. Диабеталды жағдай және ҚД 2 жүрек-қан тамырлары асқынуларының дамуында маңызды болжаушылар болып табылады.

Түйінді сөздер: жедел коронарлық синдром, миокард инфарктісі, тұрақсыз стенокардия, қант диабеті, диабеталды жағдай, коронарангиография.

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Казарян С.У., Базарбекова Р.Б., Джунусбекова Г.А., Досанова А.К., Кайнарбекова Н.Б. Состояние коронарного русла у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне впервые выявленных нарушений углеводного обмена // Наука и Здоровоохранение. 2024. Т.26 (5). С. 16-24. doi 10.34689/SH.2024.26.5.002

Kazaryan S.U., Bazarbekova R.B., Dzhunusbekova G.A., Dosanova A.K., Kainarbekova N.B. Condition of coronary arteries in patients with acute coronary syndrome caused by newly identified disorders of carbohydrate metabolism // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp. 16-24. doi 10.34689/SH.2024.26.5.002

Казарян С.У., Базарбекова Р.Б., Джунусбекова Г.А., Досанова А.К., Кайнарбекова Н.Б. Алғаш рет анықталған көмірсу алмасу бұзылыстары фонындағы жедел коронарлық синдромы бар науқастардың коронарлық артериялар жағдайы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (5). Б. 16-24. doi 10.34689/SH.2024.26.5.002

Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) в мире неуклонно растет, реальные темпы прироста опережают все прогнозы [17]. По данным International Diabetes Federation (IDF) в 2021 году число больных СД составляло 536,6 млн человек, предиабетом - 464 млн. К 2024 году ожидается увеличение этих показателей до 783 и 638 млн соответственно [16]. СД является одним из самых распространенных коморбидных состояний пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), которое определяет тяжесть состояния и выбор дальнейшей стратегии ведения. Клинико-эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что частота ИБС у пациентов с СД 2 типа составляет ~21%, а частота СД среди пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) варьирует от 25 до 30% [13, 7].

По данным метаанализа, проведенного J. Yang и соавторами в 2020 году, распространенность предиабета у пациентов с ОКС варьировала от 26% до 38% [28].

Исследование, опубликованное L. Nguyen и коллегами в 2020 году, показало, что примерно 34% пациентов с ОКС имеют предиабет [22].

Следовательно, предиабет является не просто фактором риска развития СД, а имеет самостоятельное патогенетическое значение. Доказано, что у пациентов с предиабетом отмечаются повышение жесткости артериальной стенки [4,14], гемоконцентрация [21], выраженное поражение коронарного и каротидного русла [22], увеличение толщины комплекса интима-медиа [21] чаще в сравнении с лицами без нарушений углеводного обмена выявляется диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) [12, 27]. О повреждающем действии гипергликемии, обусловленной предиабетом, свидетельствуют также данные о том, что в момент диагностики СД2 у пациентов нередко уже имеются как микро-, так и макроангиопатии [12], в том числе поражение коронарных, мозговых и периферических артерий [12, 30].

Учитывая высокую распространенность сочетания НУО и ИБС, представляется актуальным выявление клинических особенностей острых форм ИБС в зависимости от состояния углеводного обмена.

Цель исследования – оценить состояние коронарного русла у пациентов с ОКС на фоне впервые выявленных нарушений углеводного обмена (НУО).

Материалы и методы

Было проведено количественное поперечное исследование 200 пациентов в возрасте от 29 до 90 лет

с ОКС без указаний на НУО в анамнезе. Работа проводилась в период с октября 2020 года по декабрь 2022 года на базе отделения кардиологии, интервенционной кардиологии и эндоваскулярной хирургии Клинической больницы №7 г.Алматы, Республика Казахстан. Тема исследования утверждена на заключительном заседании Локальной Этической Комиссии КМУ «Высшая школа общественного здравоохранения», IRB№15-2023 от 25 января 2023 г.

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика пациентов / (Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients)

Количество пациентов (всего)	200
Возраст, лет: mean±SD	63,26±0,733
Число пациентов ≥ 60 лет, n (%)	142 (71,0)
Количество мужчин, %	68
Количество женщин, %	32
ИМТ, кг/м2: mean±SD	26,42 (23,65;29,80)
Количество пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м2, n (%)	59 (29,5)
ОТ, см: mean±SD	99,8±3,7
ОТ у мужчин, см: mean±SD	98± 2,9
ОТ у женщин, см: mean±SD	86±1,8
Количество пациентов, n (%):	
с нестабильной стенокардией	86 (43%)
с ИМ с подъемом сегмента ST	86 (43%)
с ИМ без подъема сегмента ST	28 (14%)
Количество пациентов с АГ, n (%)	166 (83)
САД, мм рт ст: mean±SD	128,42±1,10
ДАД, мм рт ст: mean±SD	83,87±0,66
Антигипертензивная терапия, n (%)	24 (12)

Как следует из таблицы №1, большая часть пациентов была представлена лицами старше 60 лет. Преобладали лица мужского пола. Почти треть (29.5%) пациентов имела абдоминальное ожирение различной степени выраженности. Только 12% пациентов с АГ получали антигипертензивную терапию.

Для диагностики ОКС использовались рекомендации ESC по менеджменту ИМ с подъемом [29] и без подъема сегмента ST, 2020 [31]. Оценивались клинические проявления, данные ЭКГ, динамика уровня высокочувствительного тропонина в крови и результаты коронароангиографии (КАГ). Ангиографическая оценка сужений производилась в соответствии с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации (ACC/AHA) [8]. Гемодинамически значимыми считались сужения КА более 70%.

С целью определения риска и анатомической сложности поражений коронарных артерий использовалась шкала SYNTAX [8]. Согласно данной шкале, все пациенты были разделены на 3 группы с учетом типа и характера поражения коронарного русла: группу низкого – с SYNTAX Score до 22 баллов; среднего - 23-32 балла; высокого риска - >32 баллов.

Эхокардиографически определялись линейные и объемные параметры, оценивались систолическая и диастолическая функции ЛЖ [24].

У всех пациентов были исследованы уровни холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП), рассчитаны индексы ЛПнеВП и TuG.

Диагностика НУО осуществлялась с учетом уровня гликемии и HbA1c в соответствии с рекомендациями ADA, 2017 г. По результатам исследования пациенты были разделены на 3 группы: с СД2, с предиабетом, без НУО – контрольная группа.

Каждый участник исследования подписал письменное информированное согласие на проведение обследования.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью IBM SPSS Statistics for Windows 23.0. Использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Нормальность распределения данных проверяли по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Результаты исследований, которые подчинялись нормальному распределению, представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). При отсутствии нормального распределения - в виде медианы (Me) и квартилей (Q1–Q3). Для оценки достоверности различий между группами использовали U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился с использованием ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Из рисунка 1 следует, что преобладающим вариантом ОКС в нашем исследовании была нестабильная стенокардия – 86 (43%) пациентов. Вторым по частоте был ОКС с подъемом сегмента ST – 62 (31%). Меньше всего пациентов пришлось на ОКС без подъема сегмента ST – 52 (26%).

НУО были выявлены у 63% обследованных пациентов (рисунок 2). Почти половина обследованных

имела предиабет – 45,5%, СД 2 был выявлен у 17,5%. Лишь у 37% пациентов не было выявлено никаких НУО.

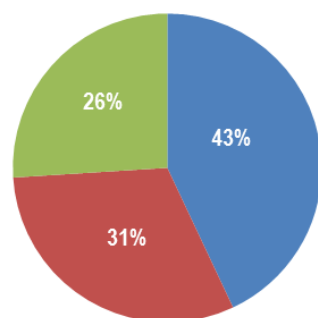


Рисунок 1. Структура ОКС / (Figure 1. Structure of the ACS).

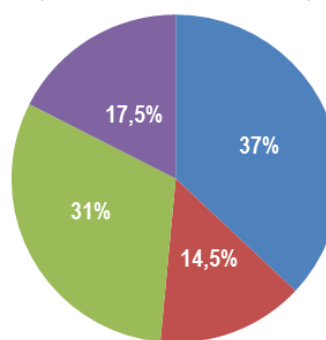


Рисунок 2. Удельный вес отдельных вариантов НУО у пациентов с ОКС (n=200) / (Figure 2. The proportion of individual variants of HMD in patients with ACS (n=200)).

Рисунок 2. Удельный вес отдельных вариантов НУО у пациентов с ОКС (n=200) / (Figure 2. The proportion of individual variants of HMD in patients with ACS (n=200)).

НУО регистрировались при всех вариантах ОКС (рисунок 3). Однако меньше всего их было зафиксировано у лиц с НС (44,2%). При ОКС с подъемом сегмента ST НУО встречались у 80,6%, без подъема - у 73,1%. Обращает на себя внимание, что преобладающим вариантом НУО во всех исследуемых группах был предиабет. На его долю при НС приходилось 32,6%, что в 2,8 раза больше случаев СД2 в данной группе. У пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST предиабет встречался в 2,1, а при ОКС без подъема сегмента ST - в 3,2 раза чаще, чем СД2.

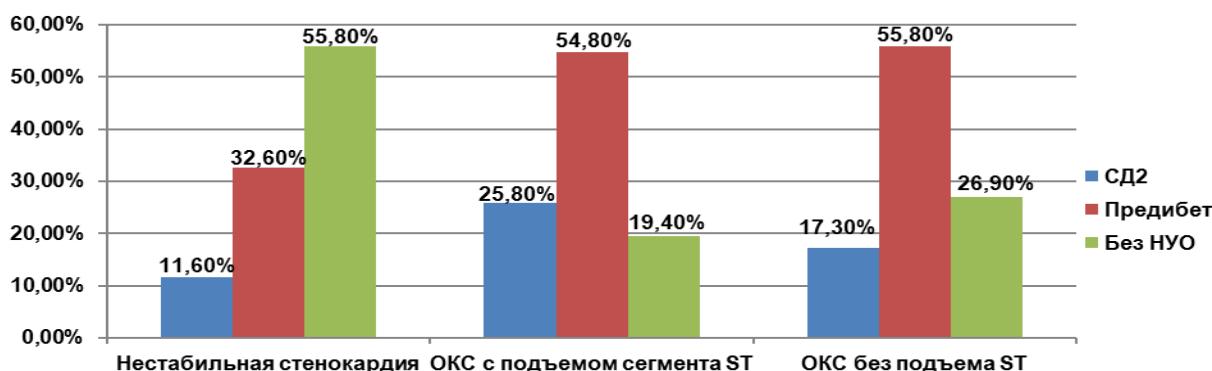


Рисунок 3. Варианты НУО у пациентов с ОКС / (Figure 3. Variants of HMD in patients with ACS).

Пациенты различались и по показателям липидного обмена, причем, не только в зависимости от наличия НУО, но и от его варианта. Как и ожидалось, у пациентов с НУО отмечалась более выраженная дислипидемия, чем в контроле. Наиболее высокие показатели холестерина, триглицеридов, ЛПНП имелись у пациентов с СД2. У лиц же с предиабетом эти показатели были несколько ниже, но достоверно

выше при сравнении с группой контроля. Следует отметить, что такие показатели как ЛПнеВП и индекс ТyG оказались достоверно выше у пациентов с диабетом и предиабетом, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Различия в группах наблюдались и по уровню тропонина. Уровень тропонина в группах с диабетом и предиабетом был достоверно выше, чем у пациентов без НУО (Таблица 2).

Таблица 2.

Лабораторная характеристика обследованных пациентов /

(Table 2. Laboratory characteristics of the examined patients)

Показатель	Группа			p
	СД2 (n = 35)	Предиабет (n = 91)	Контрольная группа, (n = 74)	
Холестерин, ммоль/л	5,68 (4,64; 6,06)	5,10(4,14; 5,82)	4,6 (3,97; 5,49)	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	3,10 (2,40; 4,20)	2,90 (2,17;3,80)	1,82 (0,99; 2,60)	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,52 (2,50; 4,27)	3,60 (3,19; 4,12)	3,34 (2,26; 3,98)	0,030
ЛПВП, ммоль/л	1,28 (1,17; 1,45)	1,13 (0,99; 1,30)	1,20 (0,99; 1,53)	0,014
ЛПнеВП, ммоль/л	4,28 (3,07; 4,80)	3,82 (3,04; 4,58)	3,26 (2,59; 4,11)	<0,001
Индекс ТyG	4,46 (4,37; 4,64)	4,35 (4,19; 4,43)	4,05 (3,77; 4,27)	<0,001
Тропонин, мЕд/л	3,05 (0,88; 15,62)	3,47 (0,30; 12,07)	0,55 (0,13; 12,88)	0,018
SYNTAX score, балл	27,82±1,55	23,71±0,76	17,78±0,051	<0,001

При оценке показателей внутрисердечной гемодинамики были выявлены статистически значимые различия как линейных параметров, так и параметров систолической и диастолической функций ЛЖ. Хотя статистических различий в группах по уровню АД получено не было, такие показатели как ТЗСЛЖ, ММЛЖ значимо различались у пациентов в зависимости от

состояния углеводного обмена – линейно увеличивались по мере нарастания гликемии. По данным ЭхоКГ у пациентов с СД2 и предиабетом отмечалось более выраженное снижение ФВ в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Остальные показатели функционального состояния миокарда оказались сопоставимыми в обеих группах. (Таблица 3).

Таблица 3.

Гемодинамические показатели пациентов /

(Table 3. Hemodynamic parameters of patients).

Параметры	Пациенты с СД2 (n=35)	Пациенты с предиабетом (n=91)	Пациенты без НУО (n=74)	Достоверность различий, p
maxСАД, мм рт ст	176,86±4,28	171±4,09	176,75±3,62	0,621
maxДАД, мм рт ст	96,29±1,09	94,68±1,75	96,12±1,11	0,543
ЛП,	3,29±0,05	3,70±0,08	3,44±0,06	0,001
ТЗСЛЖ, мм*	2,16±0,41	1,13±0,04	1,00±0,03	0,000
ТМЖП, мм**	1,21±0,23	0,96±0,03	1,45±0,31	0,604
ММЛЖ, мг***	199,54±6,5	160,73±2,25	150,61±2,02	0,000
КДР ЛЖ, мм****	5,01±0,08	4,99±0,08	4,91±0,11	0,087
КСР ЛЖ, мм****	3,99±0,07	4,02±0,08	3,89±0,07	0,079
ФВ ЛЖ, %*****	50,11±1,51	47,0±1,03	51,73±1,06	0,044

ТЗСЛ * – толщина задней стенки левого желудочка,

ТМЖП ** – толщина межжелудочковой перегородки,

ММЛЖ *** – масса миокарда левого желудочка,

КДР ЛЖ **** – конечный диастолический размер левого желудочка,

КСР ЛЖ **** – конечный диастолический размер левого желудочка,

ФВ ЛЖ ***** – фракция выброса левого желудочка

По данным КАГ общее количество пациентов с многососудистым поражением коронарного русла составило 27 человек (13,5%). Этот вариант поражения коронарного русла достоверно чаще встречался в группе пациентов с НУО (81,48%) и составлял у лиц с СД2 - 44,44%, предиабетом - 37,03%. У пациентов же

без НУО данный показатель составил 18,52% ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание, что количество пациентов без гемодинамически значимых стенозов было значительно выше в контрольной группе. Достоверных различий по поражению 1-2-х сосудов в группах получено не было (Таблица 4).

Таблица 4.

Результаты КАГ в зависимости от состояния углеводного обмена.

(Table 4. Results of CAG depending on the state of carbohydrate metabolism).

Параметры	Пациенты с СД2 (n=35)	Пациенты с предиабетом (n=91)	Пациенты без НУО (n=74)	Достоверность различий, p
Без значимых стенозов, n (%)	9 (10,72)	26 (30,95)	49 (58,33)	0,001
Стеноз 1 сосуда, n (%)	7 (12,28)	38 (66,67)	12 (21,05)	0,067
Стеноз 2 сосудов, n (%)	7 (21,88)	17 (53,12)	8 (25,0)	0,071
Стеноз 3 сосудов, n (%)	12 (44,44)	10 (37,04)	5 (18,52)	0,001

Большую тяжесть поражения коронарного русла пациентов с предиабетом и СД2 подтверждает и оценка по шкале SYNTAX (p=0,001).

При проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная (p<0,05) прямая сильная корреляционная связь (Po = 0.780) между такими показателями как баллы по Шкале SYNTAX и уровнем HbA1c. Прямая средней силы связь между показателями гликемии натощак (Po = 0.554), через 2 часа после нагрузки (Po = 0.600), уровнем TyG (Po = 0.560) и количеством баллов по Шкале SYNTAX (p<0,05).

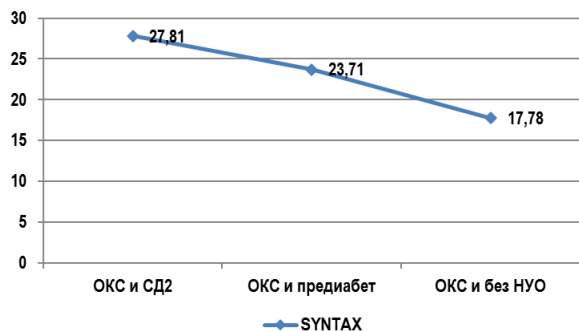


Рисунок 4. Сравнение групп пациентов по анатомической шкале SYNTAX SCORE

(Figure 4. Comparison of patient groups according to the SYNTAX SCORE anatomical scale).

Примечание: * - p<0,05 достоверность различий между группами

Сокращения:

ОКС – острый коронарный синдром,

СД2 – сахарный диабет 2 типа,

НУО – нарушения углеводного обмена

Обсуждение

Исследования, посвященные проблеме ОКС на фоне НУО, демонстрируют наличие взаимосвязи между вариантом ОКС и выраженностью гипергликемии [2]. Метаанализ нескольких проспективных исследований [11] выявил значимо более высокий показатель смертности больных при наличии СД по сравнению с пациентами без диабета. Selvin E. и соавторы проанализировали показатели более 10 тыс. пациентов с ИБС и СД и выявили, что у 11% больных в последующие 6 лет наблюдения отмечалось прогрессирование ишемии миокарда. Данная тенденция сопровождалась превалированием частоты развития СН, ИБС и смертности [26].

Польским национальным регистром ОКС была оценена 12- и 36-месячная смертность пациентов с инфарктом миокарда с СД и без СД. Самая высокая 36-месячная летальность (46,6%) была в группе пациентов СД и сниженной фракцией выброса (ФВ) <40% [23].

Предиабет также характеризуется хронической гипергликемией, хотя не настолько выраженной как при СД, однако данного уровня гликемии достаточно для увеличения сердечно-сосудистого риска [30,25].

По результатам мета-анализа 102 исследований установлено, что риск развития ИБС увеличивается параллельно нарастанию уровню глюкозы натощак. Так, при показателях гликемии 3,90-5,59 ммоль/л он составляет - 1,07 (95% 0,97-1,18), при уровне гликемии 5,60-6,09 ммоль/л - 1,11 (95%ДИ 1,04- 1,18), при уровне 6,10-6,99 ммоль/л – 1,17 (95% 1,08-1,26) [25].

Анализ 53 проспективных когортных исследований с медианой наблюдения 9,5 лет [15] продемонстрировал, что предиабет ассоциировался со значительным повышением риска развития ССЗ в целом (ОШ 1,13-1,30), ИБС (ОШ 1,10-1,20), инсульта (ОШ 1,06-1,20) и общей смертности (ОШ 1,13-1,32) в сравнении с лицами без НУО. Риск отличался в зависимости от варианта предиабета, но всегда оставался значимо повышенным [15].

Целью нашего исследования являлась оценка состояния коронарного русла у пациентов с ОКС на фоне впервые выявленных нарушений углеводного обмена. В исследовании преобладали лица мужского пола. Преобладали лица старше 60 лет.

Больше половины обследованных пациентов имели ИМ (57%). НУО имели 63%. Наиболее распространенным вариантом НУО был предиабет (72%).

В нашем исследовании при наличии НУО у больных с ОКС имела место более выраженная дислипидемия, которая характеризовалась достоверным повышением уровней ТГ, ХС и снижением концентрации ХС ЛВП. У пациентов также были значительно повышены такие параметры как Индекс TyG и ЛПнеВП. Примечательно, что по данным некоторых исследователей индекс TyG, в отличие индекса HOMA-IR, позволяет спрогнозировать развитие и прогрессирование атеросклероза [19]. Показатель был более информативен и при оценке прогрессирования кальциноза коронарных артерий [10]. Следует отметить, что в новых шкалах SCORE2 и SCORE2-OP показатели ЛПнеВП используются в качестве стартовых данных. Доказано, что наличие дислипидемии у пациентов с СД в 2-4 раза увеличивает риск ССЗ и смертности [20].

В нашем исследовании достоверных различий в группах по распространенности АГ получено не было. Не было выявлено различий и по максимальным уровням повышения АД в исследуемых группах. В результатах же исследования ЭССЕРФ и Национального регистра АГ продемонстрирована

высокая распространенность СД среди больных гипертонией, составляющая ~14%, что значительно выше, чем в популяции. При этом среди больных СД повышенный уровень АД имеют >60% пациентов [5,3]. Показатели внутрисердечной гемодинамики достоверно различались в сравниваемых группах на фоне АГ у пациентов с СД2 и предиабетом - имелись УЗ-признаки ремоделирования миокарда.

При оценке показателей внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ОКС на фоне НУО нами были выявлены статистически значимые различия как линейных параметров, так и показателей систолической и диастолической функций ЛЖ. В то же время в исследовании *Марданова Б. и коллег* изучение взаимосвязи СД и выраженности стенокардии не выявило значимых различий в группах зависимости от наличия НУО [1].

В проведенном нами исследовании атеросклеротическое поражение коронарного русла по данным КАГ имело 116 пациентов (58%). При этом многососудистое поражение коронарного русла в сравнении с контрольной группой достоверно чаще встречалось у пациентов с НУО, причем, не только у пациентов с СД2 – 44,44%, но и с предиабетом – 37,03% ($p < 0,001$). Количество пациентов с трехсосудистым поражением коронарного русла составило 13,5% из общей популяции обследованных. Данный тип поражения коронарного русла был практически сопоставим по частоте встречаемости в группах с СД2 и предиабетом. У пациентов из этих же групп было подтверждено более тяжелое поражение коронарного русла согласно шкалы SYNTAX: у пациентов с СД2 – 27,82 баллов, с предиабетом – 23,71 балла; у пациентов же без НУО данный показатель составил 17,78 баллов ($p < 0,05$). В исследовании *В. Асар и соавторов*, количество баллов у пациентов с СД2 по шкале SYNTAX составило 22,5, с предиабетом – 21,9, без НУО - 17,4 балла [9].

Ограничения исследования. Ограничением настоящего исследования является количество пациентов и выбор только одной клинической базы.

Заключение

Проведенное исследование подтвердило, что наличие НУО является тяжелым фактором риска поражения коронарных артерий. Предиабет и СД являются серьезными предикторами развития кардиоваскулярных осложнений. Полученные результаты подтверждают важность коррекции факторов риска, сопутствующих заболеваний и комплексной оценки состояния КА при выборе тактики лечения больных с ИБС и НУО.

Выводы:

1. У 63% пациентов с ОКС нами впервые были выявлены нарушения углеводного обмена
2. Предиабет имели 72% пациентов с нарушениями углеводного обмена
3. Для пациентов с нарушениями углеводного обмена было характерно более тяжелое поражение коронарного русла. Наибольший удельный вес пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST пришелся на лиц с СД2 – 45,7%. Нестабильная стенокардия чаще встречалась у пациентов без НУО – 64,9%. При оценке

по шкале SYNTAX наибольшее количество баллов имели пациенты с СД2 (27,83±1.55) и предиабетом (23,71±0.76).

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось

Литература:

1. *Марданов Б.У., Кокожева М.А., Шукуров Ф.Б., Руденко Б.А., Мамедов М.Н.* Особенности клинико-гемодинамических параметров и коронарного кровотока больных хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2021. 26(12):4639. doi:10.15829/1560-4071-2021-4639 ISSN 1560-4071
2. *Мехдиев С.Х., Мустафаев И.И., Мамедов М.Н.* Особенности факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, поражений органов-мишеней у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией. Кардиология. 2019. 59(9):20-8. doi:10.18087/cardio.2019.9.10271.
3. *Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Чазова И.Е.* Особенности клиники и лечения больных артериальной гипертензией с ожирением (по данным Национального регистра артериальной гипертензии). Терапевтический архив. 2018. 90(9):15-26. doi:10.26442/terarkh20180908-14.
4. *Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Федорова Н.В. и др.* Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс и его связь с сахарным диабетом 2 типа и предиабетом по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области. Артериальная Гипертензия. 2016. 22(6):571-83]. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-571-583.
5. *Шальнова С.А., Дранкина О.М.* Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. 19(3):2602. doi:10.15829/1728-8800-2020-2602.
6. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes - 2022. Diabetes Care. 2022 Jan 1. 45(Suppl 1): S17-S38. doi: 10.2337/dc22-S002
7. *Babes E.E., Bustea C., Tapan Behl T. et al.* Acute coronary syndromes in diabetic patients, outcome, revascularization, and antithrombotic therapy. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2022. 148:112772. doi:10.1016/j.biopha.2022.112772
8. *Bundhun P.K., Yanamala C.M., Huang F.* Percutaneous Coronary Intervention, Coronary Artery Bypass Surgery and the SYNTAX score: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2017. 7:43801. doi:10.1038/srep43801.
9. *Burak Açar, Ozcan Ozeke, Mustafa Karakurt.* Association of Prediabetes with Higher Coronary Atherosclerotic Burden Among Patients with First Diagnosed Acute Coronary Syndrome. Angiology. 2019 Feb. 70(2):174-180. doi: 10.1177/0003319718772420

10. Cho Y.K., Lee J., Kim H.S., Kim E.H., Lee M.J., Yang D.H., Kang J.W., Jung C.H., Park J.Y., Kim H.K. et al. Triglyceride glucose-waist circumference better predicts coronary calcium progression compared with other indices of insulin resistance: a longitudinal observational study. *J Clin Med*. 2020. 10(1):92.
11. Davis T.E., Coleman R.L., Holman R.R. UKPDS Group. Prognostic Significance of Silent Myocardial Infarction in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2013. 127(9):980-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000908.
12. Di Pino A., Mangiafico S., Urbano F., et al. HbA1c Identifies Subjects with Prediabetes and Subclinical Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017. 102(10):3756-64. doi:10.1210/je.2017-00954
13. Einarson T.R., Acs A., Ludwig C. et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018. 17(1):83. doi:10.1186/s12933-018-0728-6.
14. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013. 34(39):3035-87
15. Huang Y., Cai X., Mai W., Li M., Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Nov 23. 355:i5953. doi:10.1136/bmj.i5953
16. Hong S., Pouya S., Suvi K. et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research Clinical Practice*. 2022 Jan; 183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
17. IDF Diabetes Atlas. – 10 th edition. – International Diabetes Federation, 2021.
18. Koton S., Sang Y., Schneider A.L.C. et al. Trends in Stroke Incidence Rates in Older US Adults: An Update from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort Study. *JAMA Neurol*. 2020. 77(1):109-13. doi:10.1001/jamaneurol.2019.3258.
19. Li-Chan Tao, Jia-ni Xu, Ting-ting Wang, Fei Hua. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 May 6;21(1):68. doi: 10.1186/s12933-022-01511-x.
20. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020. 41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
21. Marini M.A., Fiorentino T.V., Andreozzi F., et al. Hemorheological alterations in adults with prediabetes identified by hemoglobin A1c levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017. 27(7):601-8. doi:10.1016/j.numecd.2017.04.001.
22. Nguyen L., Borghi C., Evans M. et al. Prevalence and impact of newly diagnosed dysglycaemia in acute coronary syndrome: Insights from the Euroaspire v survey. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(1):8-19. doi:10.1177/2047487319881446.
23. Niedziela J.T., Hiczkiewicz J., Kleinrok A. et al. Prevalence, characteristics, and prognostic implications of type 2 diabetes in patients with myocardial infarction: the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS) annual 2018 report. *Kardiol Pol*. 2020. 78(3):243-6. doi:10.33963/KP.15189.
24. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr. 29(4):277-314
25. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010. 375(9733):2215-22. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
26. Selvin E., Lazo M., Chen Y. et al. Diabetes Mellitus, Prediabetes, and Incidence of Subclinical Myocardial Damage. *Circulation*. 2014. 16(130):1374-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010815
27. Tabák A.G., Herder C., Rathmann W., et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012. 379(9833):2279-90. doi:10.1016/S0140-6736(12)60283-9.
28. Yang J., Chen S., Wang Y. et al. Prevalence of prediabetes among patients with coronary heart disease in China: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020. 165:108233. doi:10.1016/j.diabres.2020.108233
29. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2017. 00 C.1–66.
30. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020 Jan 7. 41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
31. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2021. 7. 42(14). C.1289-1367.

References: [1-5]

1. Mardanov B.U., Kokozheva M.A., Shukurov F.B., Rudenko B.A., Mamedov M.N. Osobennosti kliniko-gemodinamicheskikh parametrov i koronarnogo krovotoka bolnykh khronicheskoi ishemicheskoi boleznyu serdtca i sakharnym diabetom 2 tipa [Features of clinical and hemodynamic parameters and coronary blood flow in patients with chronic ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian journal of cardiology] 2021. 26(12):4639. doi:10.15829/1560-4071-2021-4639 ISSN 1560-4071 [in Russian]
2. Mehdiiev S.H., Mustafaev I.I., Mamedov M.N. Osobennosti faktorov riska razvitiya serdechno-sosudistykh zabolevaniy, porazhenii organov-mishenei u bolnykh sakharnym diabetom 2-go tipa i arterialnoi gipertenziei [Features of risk factors for the development of cardiovascular diseases, target organ damage in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension.].

Kardiologiya [Cardiology]. 2019. 59(9): 20-8. doi:10.18087/cardio.2019.9.10271 [in Russian]

3. Oshepkova E.V., Lazareva N.V., Chazova I. E. Osobennosti kliniki i lecheniya bolnyh arterialnoj gipertoniej s ozhireniem (po dannym Nacionalnogo registra arterialnoj gipertonii) [Clinical features and treatment of patients with arterial hypertension and obesity (according to the National Registry of Arterial Hypertension)]. *Terapevticheskii arhiv* [Therapeutic archive]. 2018;90(9):15-26. doi:10.26442/terarkh20189098-14. [in Russian]

4. Sumin A.N., Bezdenezhnyh N.A., Fedorova N.V., i dr. Serdechno-lodyzhechnyi sosudisty indeks i ego svyaz s sakharnym diabetom 2 tipa i prediabetom po dannym issledovaniya ESSE-RF v Kemerovskoi oblasti [Cardio-

ankle vascular index and its relationship with type 2 diabetes mellitus and prediabetes according to the ESSE-RF study in the Kemerovo region. *Arterial Hypertension*. *Arterialnaya Gipertenziya* [Arterial hypertension]. 2016 22(6):571-83]. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-571-583. [in Russian]

5. Shalnova S.A., Drapkina O.M. Znachenie issledovaniya ESSE-RF dlya razvitiya profilaktiki v Rossii [The importance of the ESSE-RF study for the development of prevention in Russia]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2020. 19(3):2602. doi:10.15829/1728-8800-2020-2602 [in Russian]

Сведения об авторах

Казарян Светлана Усиковна – старший преподаватель кафедры эндокринологии НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», врач-эндокринолог, г. Алматы, Республика Казахстан; E-mail: svetakazaryan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8511-2567>

Базарбекова Римма Базарбековна – зав кафедрой эндокринологии НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», профессор, г. Алматы, Республика Казахстан; e-mail: rimma.bazarbekova@gmail.com; ORCID 0000-0001-8959-587X;

Джунусбекова Гульнара Алдешовна - доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии НАО “Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова”, г.Алматы, Республика Казахстан; email: gulnara_1010@mail.ru; ORCID 0000-0001-7452-5625;

Досанова Айнур Касимбекова – ассоциированный профессор кафедры эндокринологии НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», г. Алматы, Республика Казахстан; E-mail: ak.dossanova@gmail.com; ORCID 0000-0001-8959-587X;

Кайнарбекова Назгуль Бектеновна - старший преподаватель кафедры эндокринологии НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», врач-эндокринолог, г. Алматы, Республика Казахстан; E-mail: kainarbek_nazgul@mail.ru; ORCID 0009-0002-1485-9177

Контактная информация:

Казарян Светлана Усиковна – преподаватель кафедры эндокринологии НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», докторант КМУ «Высшая школа общественного здравоохранения», врач-эндокринолог, <https://orcid.org/0000-0002-8511-2567>; г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, микрорайон Калкаман, 20

E-mail: svetakazaryan@mail.ru

Телефон: +7 747 953 18 53

Received: 08 June 2024 / Accepted: 14 October 2024 / Published online: 31 October 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.003

UDC 616.441-006.6:159.944.4



THE CLINICAL FEATURES OF RADIOIODINE-RESISTANT DIFFERENTIATED THYROID CANCER: PRELIMINARY RESULTS

Aidana M. Rakhmankulova¹, <https://orcid.org/0000-0003-3307-413X>**Laura A. Pak**^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5249-3359>**Pavel O. Rumyantsev**⁴, <https://orcid.org/0000-0001-6998-7171>**Lyudmila M. Pivina**¹, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>**Nazigul S. Esbolatova**³, <https://orcid.org/0009-0005-3957-724X>**Saltanat O. Bolsynbekova**², <https://orcid.org/0009-0002-2462-1883>**Dana M. Seitkhanova**¹, <https://orcid.org/0009-0002-1331-7798>**Azhar S. Baktiyar**¹, <https://orcid.org/0009-0002-2075-4953>**Arailym Baurzhan**³, <https://orcid.org/0000-0003-0279-6607>**Dinara S. Zharlyganova**², <https://orcid.org/0000-0001-6383-4035>¹ NCJSC "Semey Medical University," Semey, the Republic of Kazakhstan;² National Research Oncology Center, Astana, the Republic of Kazakhstan;³ The center for Nuclear Medicine and Oncology, Semey, the Republic of Kazakhstan;⁴ "Beloostrov" High Technology Clinic, Saint Petersburg, Russian Federation.

Abstract

Introduction. According to global statistics, thyroid cancer is the seventh most common cancer among all types of cancer. Thyroid cancer treatment using radioactive iodine effectively eliminates the remnants of thyroid tissue that accumulate I131. It is worth noting that some patients may experience disease progression even with treatment. Radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer is a complex malignancy with limited treatment options, making early diagnosis a key priority for physicians.

Aim: To investigate clinical features of radioiodine resistance in patients with highly differentiated thyroid cancer.

Materials and methods of the study. The study design is a retrospective study. A database of patients from all over Kazakhstan treated in the radionuclide therapy department of the Center for Nuclear Medicine and Oncology of the Abay region from January to December 2023 was formed. 445 medical records were analyzed. A representative sample of 229 patients was selected using Epi Info v5.5.15 software from those records. This sample has high reliability (97%) with an expected frequency of 50% and an error of 5%.

Results of the research and conclusion. In the study, 9.4% of 229 patients showed signs of refractoriness to radioiodine therapy. As a result, 4.5% of patients showed no radioiodine uptake in the areas of regional recurrence. Structural tumor progression was observed in 81%. Also, 9% of patients had tumors after radioiodine therapy without signs of remission. In addition, 4.5% of cases showed "Mismatch between I131 uptake on radioiodine SPECT/CT and 18F-FDG PET/CT". It is essential to continue research in the direction of studying the resistance of patients to radioiodine therapy in order to clarify the influence of genetic factors on the response to I131 therapy. Further studies of these parameters remain relevant and require in-depth analysis.

Keywords: Highly differentiated thyroid cancer, radioiodine therapy, radioiodine resistance, molecular genetic testing.

Резюме

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАДИОЙОДРЕЗИСТЕНТНОГО ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Айдана М. Рахманкулова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3307-413X>**Лаура А. Пак**^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5249-3359>**Павел О. Румянцев**⁴, <https://orcid.org/0000-0001-6998-7171>**Людмила М. Пивина**¹, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>**Назигуль С. Есболатова**³, <https://orcid.org/0009-0005-3957-724X>**Салтанат О. Болсынбекова**², <https://orcid.org/0009-0002-2462-1883>**Дана М. Сейтханова**¹, <https://orcid.org/0009-0002-1331-7798>**Ажар С. Бактияр**¹, <https://orcid.org/0009-0002-2075-4953>

Арайлым Б. Бауржан³, <https://orcid.org/0000-0003-0279-6607>

Динара С. Жарлыганова², <https://orcid.org/0000-0001-6383-4035>

¹ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

² Национальный научный онкологический центр, г. Астана, Республика Казахстан;

³ Центр ядерной медицины и онкологии, г. Семей, Республика Казахстан;

⁴ Клиника высоких технологии "Белоостров", г. Санкт-Петербург, Российская федерация.

Введение. По данным всемирной статистики, рак щитовидной железы занимает седьмое место среди наиболее распространенных форм рака. Лечение рака щитовидной железы с использованием радиоактивного йода эффективно ликвидирует остатки тиреоидной ткани, которые накапливают I¹³¹. Стоит отметить, что у некоторых пациентов может наблюдаться прогрессирование болезни даже при осуществлении лечения. Радиойодрезистентный дифференцированный рак щитовидной железы представляет собой сложное злокачественное заболевание с ограниченными вариантами лечения, что делает раннюю диагностику ключевым приоритетом для врачей.

Цель: Изучить клинические особенности радиойодрезистентности у пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы.

Материалы и методы исследования. Дизайн исследования – ретроспективное исследование. Сформирована база данных пациентов со всего Казахстана, проходивших лечение в отделении радионуклидной терапии Центра ядерной медицины и онкологии области Абай в период с января по декабрь 2023 года. Анализу подверглись 445 историй болезней. Из них с помощью программного обеспечения Epi Info v5.5.15 была отобрана репрезентативная выборка из 229 пациентов. Данная выборка имеет высокую надежность (97%) с ожидаемой частотой 50% и погрешностью 5%.

Результаты исследования и выводы. В рамках исследования среди 229 пациентов 9,4% проявили признаки рефрактерности к радиойодтерапии. В результате, 4,5% пациентов не показали поглощения радиоактивного йода в зонах регионарных рецидивов. У 81% наблюдалось структурное прогрессирование опухоли. Также 9% пациентов продемонстрировали наличие опухоли после радиойодтерапии, без признаков ремиссии. Кроме того, 4,5% случаев показали «Несоответствие между накоплением I¹³¹ по результатам ОФЭКТ/КТ с радиоактивным йодом и ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ». Важно продолжить исследование в направлении изучения резистентности пациентов к радиойодтерапии, чтобы прояснить влияние генетических факторов на ответ терапией I¹³¹. Последующие исследования указанных показателей остаются актуальными и требуют углубленного анализа.

Ключевые слова: Высокодифференцированный рак щитовидной железы, радиойодтерапия, радиойодрезистентность, молекулярно-генетическое исследование.

Түйіндеме

ҚАЛҚАНША БЕЗІНІҢ РАДИОЙОДҚА ТӨЗІМДІ САРАЛАНҒАН ОБЫРЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ: АЛДЫН АЛА НӘТИЖЕЛЕРІ

Айдана М. Рахманкулова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3307-413X>

Лаура А. Пак^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5249-3359>

Павел О. Румянцев⁴, <https://orcid.org/0000-0001-6998-7171>

Людмила М. Пивина¹, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

Назигуль С. Есболатова³, <https://orcid.org/0009-0005-3957-724X>

Салтанат О. Болсынбекова², <https://orcid.org/0009-0002-2462-1883>

Дана М. Сейтханова¹, <https://orcid.org/0009-0002-1331-7798>

Ажар С. Бактияр¹, <https://orcid.org/0009-0002-2075-4953>

Арайлым Б. Бауржан³, <https://orcid.org/0000-0003-0279-6607>

Динара С. Жарлыганова², <https://orcid.org/0000-0001-6383-4035>

¹ КеАҚ «Семей Медицина Университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

³ Ядролық медицина және онкология орталығы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ "Белоостров" жоғарғы технологиялар клиникасы, Санкт-Петербург қ., Ресей федерациясы.

Кіріспе. Қалқанша безінің қатерлі ісігі әлемдік статистикаға сәйкес, қатерлі ісік ауруларының ішінде жетінші орында тұр. Радиоактивті йодты қолдану арқылы қалқанша безінің обырын емдеу қалқанша без тінінің қалдықтарын және I¹³¹ жинақталатын ықтимал ісік ошақтарын тиімді түрде жояды. Айта кететін жағдай, кейбір науқастарда емделген күннің өзінде, аурудың одан әрі өршіп кетуі мүмкін. Радиойодқа төзімді сараланған

қалқанша безінің қатерлі ісігі – емдеу мүмкіндіктері шектеулі, ерте анықтау дәрігерлердің басты мақсаты болып табылатын күрделі қатерлі ісік түрі болып табылады.

Зерттеудің мақсаты. Қалқанша безінің жоғары сараланған обыры бар науқастардағы радиойодқа төзімділіктің клиникалық ерекшеліктерін зерттеу.

Зерттеудің материалдары мен әдістері. Зерттеудің дизайны - ретроспективті зерттеу. 2023 жылдың қаңтар және желтоқсан айлары аралығында Абай облысының Ядролық медицина және онкология орталығының радионуклидті терапия бөлімшесінде емделген Қазақстан бойынша барлық науқастардың деректер базасы жасалды. Зерттеу аясында 445 ауру тарихы талданды. Олардың ішінен Ері Info v5.5.15 бағдарламалық құралының көмегімен 229 науқастың репрезентативтік үлгісі таңдалды. Бұл үлгі 50% күтілетін жиілікпен және 5% қателік шегімен жоғары сенімділікке ие (97%).

Зерттеу нәтижелері мен қорытындылары. Зерттеу нәтижесінде 229 науқастың 9,4%-ы радиойодты терапияға төзімділік белгілерін көрсетті. Нәтижесінде радиойодқа төзімділігі бар науқастардың 4,5% жергілікті рецидив аймақтарында радиоактивті йодтың қабылданбағанын көрсетті. 81% науқас емдеуден кейін ісіктің құрылымдық прогрессиясын көрсетті. Сондай-ақ, науқастардың 9%-ында радиойодты терапия алғанына қарамастан, ремиссия белгілерінсіз ісіктің болуын көрсетті. Сонымен қатар, 4,5% жағдайда «радиоактивті йодпен ОФЭКТ/КТ және 18F-FDG-мен ПЭТ-КТ нәтижелері бойынша ¹³¹I қабылдау арасындағы сәйкессіздікті» көрсетті. ¹³¹I терапиясына генетикалық факторлардың әсерін түсіндіру үшін науқастардың радиойодты терапияға төзімділігін зерттеуді жалғастыру маңызды. Бұл көрсеткіштерді алдағы уақытта зерттеу өзекті болып қала береді және терең талдауды қажет етеді.

Түйінді сөздер: *Қалқанша безінің жоғары сараланған обыры, радиойодты терапия, радиойодқа төзімділік, молекулалық-генетикалық зерттеу.*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Rakhmankulova A.M., Pak L.A., Rummyantsev P.O., Pivina L.M., Esbolatova N.S., Bolsynbekova S.O., Seitkhanova D.M., Baktiyar A.S., Baurzhan A., Zharlyganova D.S. The clinical features of radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer: preliminary results // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp. 25-32. doi 10.34689/SH.2024.26.5.003

Рахманкулова А.М., Пак Л.А., Румянцев П.О., Пивина Л.М., Есболатова Н.С., Болсынбекова С.О., Сейтханова Д.М., Бактияр А.С., Бауржан А.Б., Жарлыганова Д.С. Клинические особенности радиодрезистентного дифференцированного рака щитовидной железы: предварительные результаты // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (5). С. 25-32. doi 10.34689/SH.2024.26.5.003

Рахманкулова А.М., Пак Л.А., Румянцев П.О., Пивина Л.М., Есболатова Н.С., Болсынбекова С.О., Сейтханова Д.М., Бактияр А.С., Бауржан А.Б., Жарлыганова Д.С. Қалқанша безінің радиойодқа төзімді сараланған обырының клиникалық ерекшеліктері: алдын ала нәтижелері // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (5). Б. 25-32. doi 10.34689/SH.2024.26.5.003

Introduction

According to GLOBOCAN's global statistics for 2022, thyroid cancer is one of the most common types of cancer. This type of cancer is the seventh most common in the world. This disease prevails most frequently in women. On the contrary, thyroid cancer is three times less expected in men [3]. The most familiar histological type of thyroid cancer is differentiated thyroid cancer (DTH) [12]. It can include papillary and follicular cancers. Both variants of thyroid cancer have a favorable course and, with timely treatment, allow patients to achieve high survival rates. According to the approved clinical protocol of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, dated 2021, radioiodine therapy is the most effective treatment of highly differentiated thyroid cancer. This type of treatment is based on using the radiopharmaceutical sodium iodide I131. Highly differentiated cells retain the ability to absorb iodine, which makes RIT highly effective. Treatment of thyroid cancer with radioactive iodine has a targeted effect on the affected tissues. The effectiveness of radioiodine therapy is based on its ability to be actively absorbed by thyroid

tissues. For successful radioiodine therapy in highly differentiated thyroid cancer (HDTC), it is necessary to perform surgical removal of the thyroid gland - total thyroidectomy - first of all. In addition, it is vital to increase the thyroid hormone (TSH) level in the blood to values exceeding 30 UI/l [1]. Treatment of highly differentiated thyroid cancer with radioactive iodine effectively eliminates residual thyroid tissue and potential tumor foci that accumulate I131. In addition, radioactive iodine therapy has a positive effect on metastatic processes in differentiated thyroid cancer, as the therapy reduces the probability of recurrence and contributes to the improvement of long-term treatment outcomes [2]. Nevertheless, it is worth emphasizing that 70% of patients with metastatic form of the disease have radioactive iodine uptake. At the same time, in the remaining patients, the progression of the disease may be observed, even with the implementation of treatment [9]. Radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer (RAIR-DTC) is a complex malignant disease with limited treatment options, which makes early diagnosis a key priority for physicians. Diagnostic methods today [8]

play a crucial role in determining the resistance of differentiated thyroid cancer to radioiodine therapy. Subsequently, according to the results of the study, patients are prescribed appropriate treatment and observation. Methods such as single-photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) in combination with computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) make it possible not only to evaluate but also to quantify lesions in the diagnosis of differentiated thyroid cancer resistant to radioiodine. To diagnose radioiodine resistance in differentiated thyroid cancer, diagnostic methods are used that allow not only to assess but also to quantify the lesions. These include techniques such as single photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) combined with computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI).

Aim: To investigate clinical features of radioiodine resistance in patients with highly differentiated thyroid cancer

Materials and methods. Study design: retrospective study. A database of patients from all over Kazakhstan who underwent treatment in the Radionuclide Therapy Department of the Center for Nuclear Medicine and Oncology of the Abay Regional Healthcare Institution from January to December 2023 was created. *Inclusion criteria* for the study group: patients of both sexes with well-differentiated thyroid cancer who received radionuclide therapy aged 18 to 80 years. *Exclusion criteria:* patients with medullary, poorly differentiated, and anaplastic thyroid cancer. A total of 445 medical records were analyzed. A representative sample of 229 patients was selected using Epi Info v5.5.15 software from these records. This sample has high reliability (97%) with an expected frequency of 50% and an error of 5%.

Ethical review. To conduct a study on this topic, approval was obtained from the Local Ethics Committee of the NCJSC "Semey Medical University" on November 02, 2023, extracted from protocol No.1b. Permission was also

taken from the management of the Center for Nuclear Medicine and Oncology of the Abay Region to work with patient case histories. The management is familiar with this work and does not object to further publication of this article in the open press. Informed consent was obtained from patients before admission to the hospital.

Study Results.

In this study, we used generally accepted international criteria [4,15] to define radioiodine resistance in patients with differentiated thyroid cancer. The presence of one or more of the following features indicated the patient's resistance to radioiodine treatment:

- Absence or progressive loss of radioactive iodine uptake during whole-body scanning after therapy;
- Absence of radioactive iodine uptake in primary regional recurrence or distant metastases without radioactive iodine uptake during whole-body scan after therapy;
- Structural tumor progression 12-16 months after radioactive iodine therapy despite the presence of iodine in the post-therapy scan;
- Presence of tumor in patients who have received radioiodine therapy with an activity of 600 millicuries (mCi)/22.2 gigabecquerel (GBq) or more but without evidence of remission;
- Inconsistency between I^{131} and 18F-FDG accumulation, that is, there is a negative result on SPECT/CT with radioactive iodine and a positive result on PET-CT with 18F-FDG.

Patients requiring radioiodotherapy were hospitalized in the specialized radionuclide therapy department of the Centre for Nuclear Medicine and Oncology of the Abay Regional Healthcare Institution. Hospitalization was carried out routinely in accordance with the radiation safety order. Before admission to the hospital, patients underwent a comprehensive examination, including instrumental and laboratory tests, according to the approved protocol of diagnosis and treatment (Figure 1).

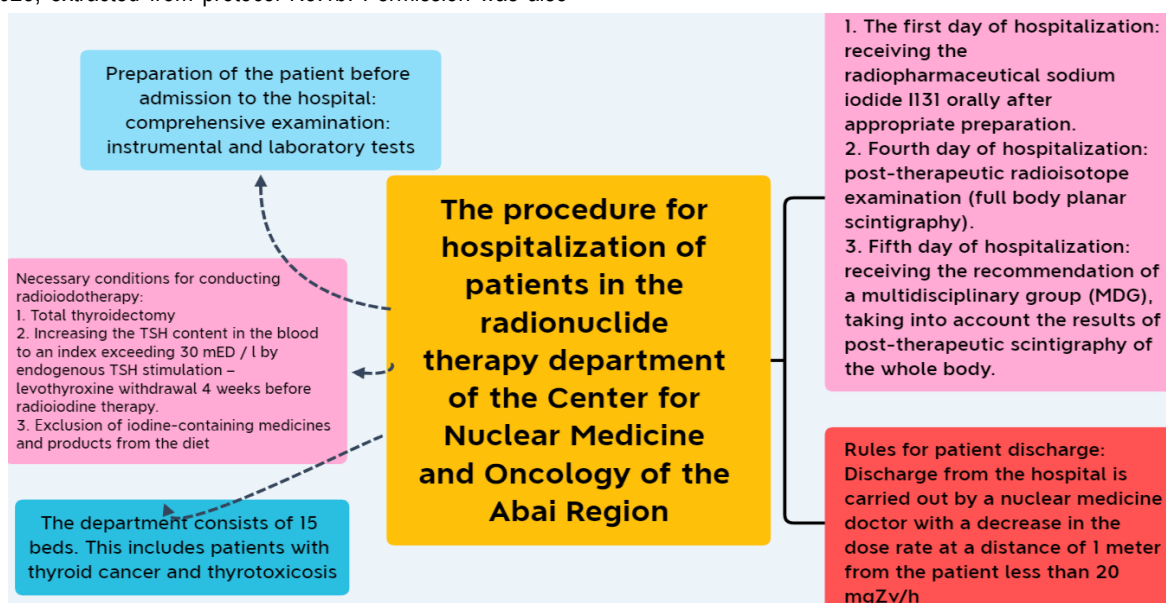


Figure 1. The main characteristics of the department of radionuclide therapy. (This drawing was made using the program XMind).

On the first day of hospitalization, patients received sodium iodide ¹³¹I radiopharmaceutical orally after appropriate preparation. On the fourth day of hospitalization, a post-therapy radioisotope examination (whole-body planar scintigraphy) was performed. After completion of radioiodine therapy, on the fifth day, patients received recommendations from the

multidisciplinary team (MDT), taking into account the results of post-therapy whole-body scintigraphy.

Between January and December 2023, the following recommendations were assigned to patients who underwent radioiodotherapy by the multidisciplinary team (MDT) (Figure 2):

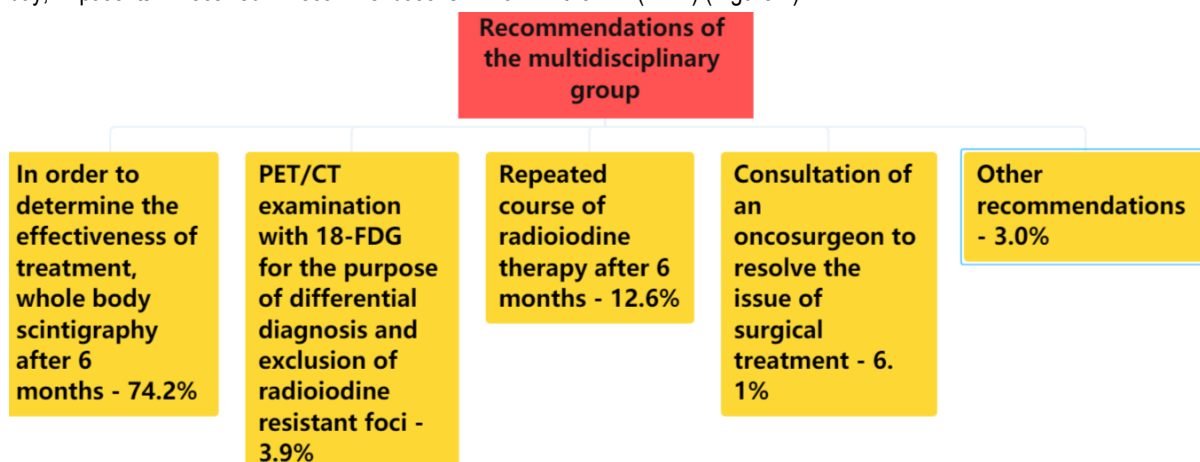


Figure 2: Recommendations of the multidisciplinary team: (This drawing was made using the program XMind).

A retrospective study showed the following results: The study included 229 patients (Table 1). (Of which 65 were men, 164 were women; the average age was 49 years). All patients had undergone total thyroidectomy, and all had histologically confirmed thyroid cancer. In the anamnesis, all had undergone radioiodine therapy in the conditions of the radionuclide therapy department of the Center for Nuclear Medicine and Oncology of the Abay Region.

According to preliminary data, out of 229 patients, signs of radioiodine resistance with differentiated thyroid cancer occurred in about 22 (9.6%) patients, the remaining 207 (90.4%) patients remained sensitive to radioiodine treatment.

By analyzing the radioiodine-resistant cases the following data were obtained:

- 4.5% has the relation 'Mismatch between ¹³¹I accumulation during SPECT/CT with radioactive iodine and PET-CT with 18F-FDG'. Patient G., 27 years old, was observed with the diagnosis of thyroid cancer St I pT1N0M0 since 2017, when surgical treatment in the scope of thyroidectomy was performed. Histological report: Papillary thyroid cancer, classic variant, with foci of invasion into the tumor capsule. In 2020 and 2021 she underwent surgery for the removal of the recurrence of the right lobe of the thyroid gland, and fascial excision of cervical lymph nodes on both sides. On 29.03.2021 in Obninsk, Russian Federation the patient received the first course of radioiodine therapy with activity ¹³¹I 81 mCi. From 20.12.2021 to 24.12.2021 she received the 2nd course of radioiodine therapy ¹³¹I with activity 124 mCi. Post-therapeutic SPECT from 23.12.2021 conclusion: SPECT/CT results: No accumulation of ¹³¹I isotope in the thyroid bed at the time of the study. Visualized upper paratracheal, lateral cervical nodes of altered shape, without isotope uptake. Single solid nodules in both lungs up to 3-4 mm, without isotope uptake. In the dynamics, the patient underwent PET-CT on 07.12.2022. Conclusion: the picture reveals reliable metabolically active changes in the thyroid gland bed on the right, and in the subclavian region on the left, in the sternum, characteristic of the secondary spread of the main oncological process. It should be noted that the patient's thyroglobulin level was high in dynamics - 223 ng/ml, antibody to thyroglobulin - 10 UI/ml. This phenomenon of discrepancy between ¹³¹I accumulation during SPECT/CT with radioactive iodine and PET-CT with 18F-FDG is called the flip-flop phenomenon. Therefore, this case can be attributed to refractoriness to radioiodine therapy [10], [5], [6]

Table 1.

Basic characteristics of the patients included in the study.

Basic characteristics of the patients included in the study	
Variables	Values
Gender	
Male	65 (28,3%)
Female	164 (71,6%)
The average age of the patient	
49 [18-80]	
Histological type of thyroid cancer	
Papillary	133 (58,1%)
Follicular	96 (41,9%)
TNM stage of disease	
I	85 (37,2%)
II	89 (38,9%)
III	49 (21,3%)
IV	6 (2,6%)
Presence of regional or distant metastases	
Yes	66 (28,9%)
No	163 (71,1%)
A recurrence	
Yes	31 (13,6%)
No	198 (86,4%)
Total number of radioiodine therapy courses	
First	161 (70,3%)
Second	33 (14,4%)
Third	20 (8,7%)
Fourth	8 (3,5%)
Fifth	7 (3,0%)

- In 9% of patients had evidence of tumor after radioiodine therapy with activity of 600 mCi or more, but without evidence of remission. Both patients were female, aged 36 and 65 years. Additionally, histological types were follicular carcinoma and papillary carcinoma, respectively. The patients received 5 courses of radioiodine therapy with activity of more than 600 mCi each. High thyroglobulin and thyroglobulin antibody levels persisted in both patients at follow-up. In the results of post-therapy whole body scintigraphy, there were SPECT/CT signs: multiple nodules of both lungs, with isotope accumulation (mts). In comparison with SPECT/CT of the previous study, no positive dynamics were noted.

- 4.5% of patients demonstrated a lack of radioactive iodine uptake by regional recurrence. Patient I. is 42 years old. On 17.08.2022, a thyroidectomy with cervical lymph dissection on the left was performed. Postoperative histology: Papillary carcinoma of the thyroid gland, in one lobe metastases to the parenchymatous goiter in the other lobe and the isthmus. She further received 1st course of radioiodine therapy with 150 mCi activity. Post-therapy whole body scan revealed an altered inferior jugular node on the right (IV) of rounded shape, 12 mm in size, without drug accumulation. Conclusion: Focus on isotope uptake in the area of the bed of the right thyroid lobe. Visualized altered inferior jugular node on the right side without I^{131} accumulation (susp. mts). A control ultrasound of the thyroid gland revealed regional metastasis and tumor recurrence. In dynamics, the patient underwent surgical treatment.

- In 81% of patients there was structural progression of the tumor 12-16 months after radioiodine therapy, despite the presence of iodine on scintigraphy. Twelve patients had papillary variant and the rest had follicular thyroid cancer. Most patients had progression at 12 months in the dynamics in the form of thyroglobulin and thyroglobulin antibody elevation. And also, on post-therapeutic scanning of the whole body in comparison with previous SPECT/CT there was a progression of the main disease in the form of the appearance of new pathological foci.

The criterion 'Absence or progressive loss of I^{131} uptake on post-therapy scan a few days after RAI therapy' was not encountered in the cases of the above patients.

Discussion

Radioiodine therapy is the main treatment method after surgery for thyroid cancer. It is called the gold standard of treatment in patients with differentiated thyroid cancer [9]. However, about two-thirds of patients with papillary thyroid cancer with distant metastases may be refractory to radioiodine therapy. Resistance to radioiodine therapy is one of the main causes of death in patients. The 10-year survival rate of patients is only 10% [7].

In a study by Li G., Lei J., Song L., and colleagues, the refractoriness rates to radioactive iodine were determined. The authors assessed the clinical characteristics of patients who did not respond to radioactive iodine therapy. The authors noted several factors that may influence the development of resistance to radioiodine therapy. These include smoking, tumor type, genetic changes, extrathyroidal extension, the number of lymph node metastases, the rate of lymph node metastasis, and the pN (N1) stage. However, no statistically significant differences

were found between such characteristics as tumor size, patient gender, body mass index, and TNM stage [11].

The study by N.P. Denisenko, G.N. Shuev, and their co-authors included 181 patients, among whom 37 (20.4%) were men and 144 (79.6%) were women. They analyzed the data of patients admitted to the radiology department of the Clinic named after Professor Y.N. Kasatkin from April to December 2021. In their study, they analyzed the role of several genes that can cause radioiodine resistance in patients. They studied single nucleotide polymorphisms of genes such as NFKB1, ATM, ATG16L2 and ATG10. According to the results of the study, resistance to radioiodine therapy was detected in 11 (6.1%) cases out of 181 observations. Unfortunately, the authors failed to identify significant associations between the development of resistance to radioiodine therapy and the carriage of individual polymorphisms $p > 0.05$ [2].

In recent decades, there has been a significant advancement in the study of molecular mechanisms contributing to the malignant evolution of differentiated thyroid cancer and the development of resistance to radioiodine therapy [15]. Molecular mechanisms leading to resistance to radioiodine therapy include gene mutations and gene fusions. In addition, the lack of transport of radioactive iodine into thyroid cancer cells and exposure of the tumor microenvironment also contribute to this problem. However, it is not clear whether the above factors are the key reasons why thyroid cancer patients fail to receive the expected benefit from radioiodine therapy [13].

Conclusion

In our study, we analyzed 229 patients, among whom 22 (9.4%) patients showed signs of resistance to radioiodine therapy. As a result, 4.5% of patients with radioiodine resistance did not show radioiodine uptake in areas of regional recurrence. In 81%, there was structural tumor progression within 12-16 months of therapy despite the presence of iodine detected in follow-up scans. Also, 9% of patients demonstrated tumor activity at 600 mCi or higher without evidence of remission. In addition, 4.5% of cases showed 'Inconsistency between I^{131} accumulation by SPECT/CT with radioactive iodine and PET-CT with 18F-FDG'. Most of these patients were women with papillary carcinoma. The above data are critical for tumor risk stratification and assessment of the development of resistance to radioiodine therapy. However, to fully determine cases of resistance to radioiodine therapy, on the one hand, it is necessary to consider the clinical and pathological characteristics and, on the other hand, the molecular characteristics of the disease. It is crucial to continue studies aimed at investigating the resistance of patients to radioiodine therapy to clarify the influence of genetic factors on the response to I^{131} therapy. Follow-up studies on these indicators remain relevant and require in-depth analyses.

Source of funding

The work was carried out within the framework of grant funding for scientific and (or) scientific and technical projects for 2024-2026 (Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan) No. AP23488193 "Optimization of the management system for radioiodine-resistant thyroid cancer in Kazakhstan, considering individual clinicopathological and molecular characteristics".

Conflict of interest – none

Authors' contributions: All authors have equally contributed to the search work, analysis, interpretation and writing of the article.

Literature:

1. Клинический протокол медицинского вмешательства. Радиойодтерапия. Протокол №148 Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «23» сентября 2021 года.

2. Денисенко Н.П., Шувев Г.Н., Мухамадиев Р.Х., Перфильева О.М., Казаков Р.Е., Качанова А.А., Милюткина О.И., Коненкова О.В., Рыжкин С.А., Иващенко Д.В., Буре И.В., Кириенко С.Л., Жмаева Е.М., Мирзаев К.Б., Аметов А.С., Поддубная И.В., Сычев Д.А. Генетические маркеры, ассоциированные с резистентностью к радиойодтерапии, у больных раком щитовидной железы. Современная Онкология. 2022/24(3):345–350. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201867

3. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May-Jun. 74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.

4. Capdevila J., Galofré J.C., Grande E., Zafón Llopis C., Ramón Y Cajal Asensio T., Navarro González E., Jiménez-Fonseca P., Santamaría Sandi J., Gómez Sáez J.M., Riesco Eizaguirre G. Consensus on the management of advanced radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer on behalf of the Spanish Society of Endocrinology Thyroid Cancer Working Group (GTSEEN) and Spanish Rare Cancer Working Group (GETHI). Clin Transl Oncol. 2017 Mar. 19(3):279-287. doi: 10.1007/s12094-016-1554-5. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27704399.

5. Chan H.P., Chen I.F., Tsai F.R., Kao C.H., Shen D.H. Reversing "Flip-Flop" Phenomenon of 131 I and Glucose Avidity in RET-Fusion Positive Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer Lesions After Treatment of Pralsetinib. Clin Nucl Med. 2023 Mar 1. 48(3):e147-e148. doi: 10.1097/RLU.0000000000004475. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36327463.

6. Diwanji D., Carrodeguas E., Seo Y., Kang H., Soe M.H., Chiang J.M., Zhang L., Liu C., Behr S.C., Flavell R.R. Comparative Uptake Patterns of Radioactive Iodine and [18F]-Fluorodeoxyglucose (FDG) in Metastatic Differentiated Thyroid Cancers. J Clin Med. 2024 Jul 6. 13(13):3963. doi: 10.3390/jcm13133963. PMID: 38999527, PMID: PMC11242608.

7. Durante C., Haddy N., Baudin E., Leboulleux S., Hartl D., Travagli J.P., Caillou B., et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Aug. 91(8):2892-9. doi: 10.1210/jc.2005-2838. Epub 2006 May 9. PMID: 16684830.

8. Giovannella L., Deandreis D., Vrachimis A., Campenni A., Petranovic Ovaricek P. Molecular Imaging and Theragnostics of Thyroid Cancers. Cancers (Basel). 2022

Mar 1. 14(5):1272. doi: 10.3390/cancers14051272. PMID: 35267580. PMID: PMC8909041.

9. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Schuff K.G., Sherman S.I., Sosa J.A., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016 Jan. 26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMID: PMC4739132.

10. Isoda T., BaBa S., Maruoka Y., Kitamura Y., Tahara K., Sasaki M., Honda H. Impact of patient age on the iodine/FDG "flip-flop" phenomenon in lung metastasis from thyroid cancer. Ann Nucl Med. 2016 Oct;30(8):518-24. doi: 10.1007/s12149-016-1104-9. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27380042.

11. Li G., Lei J., Song L., Jiang K., Wei T., Li Z., Gong R., Zhu J. Radioiodine refractoriness score: A multivariable prediction model for postoperative radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinomas. Cancer Med. 2018 Nov;7(11):5448-5456. doi: 10.1002/cam4.1794. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30264548; PMID: PMC6246937.

12. Liu Y., Wang J., Hu X., Pan Z., Xu T., Xu J., Jiang L., Huang P., Zhang Y., Ge M. Radioiodine therapy in advanced differentiated thyroid cancer: Resistance and overcoming strategy. Drug Resist Updat. 2023 May. 68:100939. doi: 10.1016/j.drug.2023.100939. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36806005.

13. Liu Y., Liu C., Pan Y. et al. Pyruvate carboxylase promotes malignant transformation of papillary thyroid carcinoma and reduces iodine uptake. Cell Death Discov. 8, 423 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41420-022-01214-y>

14. Vaisman F., Carvalho D.P., Vaisman M. A new appraisal of iodine refractory thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2015 Dec. 22(6):R301-10. doi: 10.1530/ERC-15-0300. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26307020.

15. Yavuz S., Puckett Y. Iodine-131 Uptake Study. In: Stat Pearls. Stat Pearls Publishing, Treasure Island (FL); 2023. PMID: 32644709.

References: [1-2]

1. Клинический протокол медицинского вмешательства. Радиойодтерапия. Протокол №148 Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «23» сентября 2021 года [Clinical protocol of medical intervention. Radioiodine therapy. Protocol No.148 of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan dated September 23, 2021] [in Russian]

2. Денисенко Н.П., Шувев Г.Н., Мухамадиев Р.Х., Перфильева О.М., Казаков Р.Е., Качанова А.А., Милюткина О.И., Коненкова О.В. и др. Генетические маркеры, ассоциированные с резистентностью к радиойодтерапии, у больных раком щитовидной железы [Genetic markers associated with resistance to radioiodine therapy in patients with thyroid cancer]. Современная онкология [Modern Oncology]. 2022. Т.24. №.3. pp. 345-350. [in Russian]

Information about authors:

¹ **Aidana Rakhmankulova** – a PhD student of the Department of Clinical Oncology and Nuclear Medicine named after Prof. D.R.Musinov, num:87783398242, e-mail: dana77792@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3307-413X>, NCJSC "Semey Medical University," Semey, st. Abaya 103, Republic of Kazakhstan;

^{1,2} **Laura Pak** – PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Oncology and Nuclear Medicine named after Prof. D.R.Musinov, Scientific Secretary of the National Research Oncology Center, num: 87071011393, e-mail: laura_pak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5249-3359>, NCJSC "Semey Medical University," National Research Oncology Center; Astana, st.Kerey Zhanibek Khans 3, Republic of Kazakhstan;

⁴ **Pavel Rumyantsev** - Deputy Chief Physician for Oncology and Radiology of the High Technology Clinic "Beloostrov," num: +79161100475, e-mail: prumyantsev@groupmmc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6998-7171>, Saint Petersburg, Russian Federation;

¹ **Lyudmila Pivina** – Candidate of Medical Sciences, Professor, NCJSC "Semey Medical University," Professor of the Department of Emergency Medicine named after professor Corresponding Member of NAEN, num:87055227300; e-mail: semskluda@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>, Semey, st. Abaya 103, Republic of Kazakhstan;

³ **Nazigul Esbolatova** - Head of the Radionuclide Therapy Department at the Center for Nuclear Medicine and Oncology, num: 87082809149; e-mail: nazko.7919@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-3957-724X>, Semey, st. Kutzhanova 3, Republic of Kazakhstan;

² **Saltanat Bolsynbekova** - Head of the Center for Pathomorphology with Cytology; National Research Oncology Center; num: 87772734010; e-mail: salta72.72@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-2462-1883>, Astana, st.Kerey Zhanibek Khans 3, Republic of Kazakhstan;

¹ **Dana Seitkhanova** – Medical resident of the Department of Clinical Oncology and Nuclear Medicine, num: 87767050296, e-mail: dana.seitkhanova@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0002-1331-7798>, NCJSC "Semey Medical University," Semey, st. Abaya 103, Republic of Kazakhstan;

¹ **Azhar Baktiyar** - Medical resident of the Department of Clinical Oncology and Nuclear Medicine, num: 87055632730, e-mail: azhar597@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-2075-4953>, NCJSC "Semey Medical University," Semey, st. Abaya 103, Republic of Kazakhstan;

³ **Arailym Baurzhan** – PhD Doctor, sonologist of the Center for Nuclear Medicine and Oncology, num: 87755378239, e-mail: Aiko_-_87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0279-6607>; Semey, st. Kutzhanova 3, Republic of Kazakhstan.

² **Dinara Zharlyganova** - Head of the Science Department of the National Research Oncology Center, e-mail: dinarazh@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6383-4035>; Astana, st.Kerey Zhanibek Khans 3, Republic of Kazakhstan

Corresponding author:

Rakhmankulova Aidana Manarovna - a Ph.D. student of the Department of Clinical Oncology and Nuclear Medicine, NCJSC "Semey Medical University", Semey, st. Abaya 103, Republic of Kazakhstan

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

E-mail: dana77792@mail.ru

Phone: 8 778 339 82 42

Получена: 07 июля 2024 / Принята: 27 Сентября 2024 / Опубликовано online: 31 Октября 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.004

УДК 616.36:616-74-07



АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ С ДОППЛЕРОГРАФИЕЙ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЛЕЗЫ

Дамеш Р. Оразбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-9280-9944>

Айкумыс Н. Кенсарина¹, <https://orcid.org/0009-0006-2451-2934>

Аида К. Орындыбаева¹, <https://orcid.org/0009-0003-1461-7941>

Ермек А. Ахметов¹, <https://orcid.org/0000-0002-6042-4935>

Альмира М. Манатова¹, <https://orcid.org/0009-0007-6460-5606>

Жулдыз М. Куаныш¹, <https://orcid.org/0000-0002-9578-4236>

Динара С. Жарлыганова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6383-4035>

¹ ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Астана, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Щитовидная железа является одним из наиболее важных органов эндокринной системы и различные опухоли в этой области могут иметь серьезные последствия для здоровья человека. Основное средство диагностики опухолей щитовидной железы - ультразвуковое исследование с доплерографией.

Цель. Оценка клинической значимости ультразвукового исследования с контрастным усилением (ЦДК) для диагностики опухолей щитовидной железы.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены пациенты, прошедшие ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы в период предоперационной подготовки. Из медицинских карт пациентов были собраны данные о характеристиках узлов (размер, экзогенность, контуры, наличие микрокальцинатов и других подозрительных признаков), а также другие клинические параметры. УЗИ проводилось с использованием современных ультразвуковых аппаратов высокого разрешения, оснащенных датчиками с частотой от 7,5 до 15 МГц. Особое внимание уделялось выявлению признаков, характерных для злокачественных новообразований, включая наличие микрокальцинатов, гипоэхогенности, нечетких границ, изменения формы узлов и наличия подозрительных лимфоузлов. На основе полученных ультразвуковых данных пациенты были классифицированы по системе оценки риска, разработанной American Thyroid Association (ATA). Эта классификация основывается на характеристиках узлов, выявленных при ультразвуковом исследовании, и определяет риск злокачественности опухолей. Рассчитаны показатели чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности ультразвукового исследования при использовании классификации риска ATA. Использовались методы описательной статистики и регрессионного анализа.

Результаты: Мы выявили 149 злокачественных узлов (70,6%) и 62 доброкачественных узла (29,3%). Установлено, что у злокачественных образований чаще наблюдается выраженная внутренняя ветвистая васкуляризация по сравнению с доброкачественными (145 из 149 случаев, 97,3% против 5 из 62 случаев, 8%). Также показано, что согласно классификации CHAMMAS у злокачественных узлов преобладает центральный кровоток по сравнению с периферическим (126 из 149 случаев, 87% против 12,9%).

Выводы: Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) обладает высокой чувствительностью и специфичностью в оценке опухолей щитовидной железы, что подтверждает её значимость в клинической диагностике. Этот метод имеет высокую диагностическую ценность и является важным инструментом для точной оценки состояния щитовидной железы.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, доброкачественные опухоли, злокачественные опухоли, CHAMMAS, стратификация риска American Thyroid Association (ATA).

Summary

ANALYSIS OF THE RESULTS OF ULTRASOUND DIAGNOSTICS WITH DOPPLEROGRAPHY FOR BENIGN AND MALIGNANT TUMORS OF THE THYROID GLAND

Damesh R. Orazbaeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-9280-9944>

Ajkumys N. Kensarina¹, <https://orcid.org/0009-0006-2451-2934>

Aida K. Oryndybayeva¹, <https://orcid.org/0009-0003-1461-7941>

Ermek A. Akhmetov¹, <https://orcid.org/0000-0002-6042-4935>

Almira M. Manatova¹, <https://orcid.org/0009-0007-6460-5606>

Zhuldyz M. Kuanysh¹, <https://orcid.org/0000-0002-9578-4236>

Dinara S. Zharlyganova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6383-4035>

¹ LLP "National Research Oncology Center", Astana, Republic of Kazakhstan.

Introduction. The thyroid gland is one of the most important organs of the endocrine system and various tumors in this area can have serious consequences for human health. The main diagnostic tool for thyroid tumors is Doppler ultrasound.

Aim of this study is to evaluate the clinical significance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the diagnosis of thyroid tumors by conducting analysis of data from modern clinical studies.

Materials and methods. The study included patients who underwent thyroid ultrasound examination (US) during preoperative preparation. Data on node characteristics (size, echogenicity, contours, presence of microcalcifications and other suspicious features) and other clinical parameters were collected from the patients' medical records. Ultrasound examination was performed using modern high-resolution ultrasound machines equipped with transducers with a frequency of 7.5 to 15 MHz. Particular attention was paid to identifying features characteristic of malignant neoplasms, including the presence of microcalcifications, hypoechogenicity, fuzzy borders, changes in the shape of nodes and the presence of suspicious lymph nodes. Based on the ultrasound data obtained, patients were classified according to the risk assessment system developed by the American Thyroid Association (ATA). This classification is based on the characteristics of nodes detected during ultrasound examination and determines the risk of tumor malignancy. Statistical analysis: Statistical analysis was performed to assess the accuracy and predictive value of the ultrasound classification according to the ATA system. For this purpose, descriptive statistics and regression analysis methods were used. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of ultrasound examination were calculated using the ATA risk classification.

Results: We identified 149 malignant nodules (70.6%) and 62 benign nodules (29.3%). It was found that malignant formations were more often characterized by pronounced internal branching vascularization compared to benign ones (145 of 149 cases, 97.3% versus 5 of 62 cases, 8%). It was also shown that according to the CHAMMAS classification, malignant nodules have a predominantly central blood flow compared to peripheral (126 of 149 cases, 87% versus 12.9%).

Conclusions: Ultrasound Dopplerography (USDG) has high sensitivity and specificity in the assessment of thyroid tumors, which confirms its importance in clinical diagnostics. This method has high diagnostic value and is an important tool for accurate assessment of the thyroid gland.

Keywords: *ultrasound diagnostics, benign tumors, malignant tumors, CHAMMAS, the American Thyroid Association (ATA) risk stratification.*

Түйіндеме

ҚАЛҚАНША БЕЗІНІҢ ІСІКТЕРІН ДИАГНОСТИКАЛАУДАҒЫ ДОПЛЕРОГРАФИЯЛЫҚ УЛЬТРАДЫБЫСТЫҚ: КЛИНИКАЛЫҚ МАҢЫЗЫ ЖӘНЕ ТӘУЕКЕЛДІ БАҒАЛАУ

Дамеш Р. Оразбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-9280-9944>

Айкумыс Н. Кенсарина¹, <https://orcid.org/0009-0006-2451-2934>

Аида К. Орындыбаева¹, <https://orcid.org/0009-0003-1461-7941>

Ермек А. Ахметов¹, <https://orcid.org/0000-0002-6042-4935>

Альмира М. Манатова¹, <https://orcid.org/0009-0007-6460-5606>

Жулдыз М. Куаныш¹, <https://orcid.org/0000-0002-9578-4236>

Динара С. Жарлыганова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6383-4035>

¹ Ұлттық ғылыми онкология орталығы» ЖШС, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Қалқанша безі эндокриндік жүйенің маңызды мүшелерінің бірі болып табылады және аймақтағы әртүрлі ісіктер адам денсаулығына ауыр зардаптар әкелуі мүмкін. Қалқанша безінің ісіктерін диагностикалаудың негізгі құралы-доплерографиялық ультрадыбыстық зерттеу.

Мақсаты. Бұл зерттеудің мақсаты заманауи клиникалық зерттеулерден алынған мәліметтерге талдау жүргізу арқылы қалқанша безінің ісіктерін диагностикалау үшін контрастты күшейтілген ультрадыбыстық (ТДК) клиникалық маңыздылығын бағалау болып табылады.

Материалдары мен әдістері. Зерттеуге операция алдындағы дайындық кезеңінде қалқанша безінің ультрадыбыстық зерттеуінен өткен пациенттер қамтылды. Түйіндердің сипаттамалары (көлемі, эхогенділігі, контуры, микрокальцинациялардың болуы және басқа да күдікті белгілер), сондай-ақ басқа да клиникалық көрсеткіштер туралы деректер пациенттердің медициналық картасынан жиналды. УДЗ 7,5-тен 15 МГц-ке дейінгі жиіліктегі сенсорлармен жабдықталған заманауи жоғары ажыратымдылықтағы ультрадыбыстық аппараттарды қолдану арқылы орындалды. Қатерлі ісіктерге тән белгілерді анықтауға ерекше назар аударылды, оның ішінде микрокальцинациялардың болуы, гипозехогендік, анық емес шекаралар, түйіндердің пішінінің өзгеруі және күдікті лимфа түйіндерінің болуы. Ультрадыбыстық зерттеу нәтижелеріне сүйене отырып, пациенттер Американдық Қалқанша безі қауымдастығының классификациясымен (ATA) тәуекелді бағалау жүйесіне сәйкес жіктелді. Бұл жіктеу ультрадыбыстық зерттеу арқылы анықталған түйіндердің сипаттамаларына негізделген және ісіктердің қатерлі ісік қаупін анықтайды. Статистикалық талдау: Ультрадыбыстық ATA классификациясының дәлдігі мен

болжамдық мәнін бағалау үшін статистикалық талдау жүргізілді. Осы мақсатта сипаттамалық статистика және регрессиялық талдау әдістері қолданылды. АТА тәуекел классификациясы арқылы ультрадыбыстың сезімталдығы, ерекшелігі, оң және теріс болжамдық мәндері есептелді.

Нәтижелер: 149 қатерлі түйінді (70,6%) және 62 қатерсіз түйінді (29,3%) анықтадық. Қатерлі түйінділерде қатерсізге қарағанда айқын ішкі тармақталған васкуляризация жиі байқалатыны анықталды (149 жағдайдың 145-і, 62 жағдайдың 5-іне қарсы 97,3%, 8%). Сондай-ақ, CHAMMAS классификациясы бойынша, қатерлі түйіндерде орталық қан ағымы басым болады. перифериялықпен салыстырғанда (149 жағдайдың 126-сы, 87% қарсы 12,9%).

Қорытынды: Доплерографиялық ультрадыбыстық (USD) қалқанша безінің ісіктерін бағалауда жоғары сезімталдық пен ерекшелікке ие, бұл оның клиникалық диагностикадағы маңыздылығын растайды. Бұл әдіс жоғары диагностикалық құндылыққа ие және қалқанша безінің жағдайын дәл бағалаудың маңызды құралы болып табылады.

Түйінді сөздер: ультрадыбыстық диагностика, қатерсіз ісіктер, қатерлі ісіктер, CHAMMAS, Американдық Қалқанша безі қауымдастығының (АТА) тәуекел стратификациясы.

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Orazbaeva D.P., Kensarina A.N., Oryndybaeva A.K., Akhmetov E.A., Manatova A.M., Kuanysh Zh.M., Zharlyganova D.S. Анализ результатов ультразвуковой диагностики с доплерографией при доброкачественных и злокачественных опухолях щитовидной железы // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (5). С. 33-40. doi 10.34689/SH.2024.26.5.004

Orazbaeva D.R., Kensarina A.N., Oryndybaeva A.K., Akhmetov E.A., Manatova A.M., Kuanysh Zh.M., Zharlyganova D.S. Analysis of the results of ultrasound diagnostics with Dopplerography for benign and malignant tumors of the thyroid gland // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp. 33-40. doi 10.34689/SH.2024.26.5.004

Orazbaeva D.P., Kensarina A.N., Oryndybaeva A.K., Akhmetov E.A., Manatova A.M., Kuanysh Zh.M., Zharlyganova D.S. Қалқанша безінің ісіктерін диагностикалаудағы доплерографиялық ультрадыбыстық: клиникалық маңызы және тәуекелді бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (5). Б. 33-40. doi 10.34689/SH.2024.26.5.004

Введение

Одной из ключевых задач современной эндокринологии остается точная дифференциация доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы до начала оперативного вмешательства. Раннее и корректное определение природы узлов щитовидной железы может значительно снизить риск ошибочного диагноза и улучшить результаты лечения.

К особенностям ультразвукового исследования относятся: безболезненность, безопасность и возможность многократного проведения процедуры без вреда для организма, нет необходимости в подготовке к обследованию, а так же быстрое получение результата. При УЗИ следует оценить: паренхиму щитовидной железы (гомогенную или гетерогенную) и размеры железы; размер, расположение, и сонографические характеристики любого узла(ов); наличие или отсутствие каких-либо подозрительных шейных лимфатических узлов в центральных или латеральных отделах [16]. В отчете УЗИ должен быть указан размер узла (в трех измерениях) и его местоположение (например, правая верхняя доля), а также описание сонографических особенностей узла, включая состав (солидный, кистозный или губчатый), экзогенность, края, наличие и тип кальцификатов. и форма, если рост выше ширины, и васкуляризация [18]. Характер сонографических особенностей, связанных с узлом, повышает риск злокачественного новообразования и в сочетании с размером узла.

К тому же надо отметить то, что она стала предпочтительным методом визуализации для предоперационной диагностики, послеоперационного наблюдения и скрининга узлов щитовидной железы [19]. Чтобы стандартизировать стандарты диагностики и классификации узлов щитовидной железы и исключить

субъективные факторы при интерпретации результатов, Хорват и др. впервые опубликовали Систему отчетов и данных по визуализации щитовидной железы (TI-RADS). Позже Парк, Квак, и Расс сделали пересмотр классификации TI-RADS. В 2015 году Американский колледж радиологии (ACR) опубликовал протокол ультразвукового исследования узлов щитовидной железы. После этого классификация TI-RADS стала широко использоваться для прогнозирования риска доброкачественных и злокачественных узлов щитовидной железы [17-2].

Материалы и методы.

В период с 2023 по 2024 год мы ретроспективно проанализировали 211 историй пациентов, прошедших предоперационное ультразвуковое исследование в нашем центре. Тема исследования одобрена ЛЭК ТОО «Национальный научный онкологический центр» №57 от 10 сентября 2024 года. Ультразвуковые исследования проводились с помощью LOGIQ 9, оснащенной линейным датчиком 5–12 МГц. Местоположение опухоли, состав, экзогенность, форма, границы, микрокальцификации, стратификация риска АТА (высокая подозрительность, промежуточная подозрительность, низкая подозрительность, очень низкая подозрительность и доброкачественный характер) и васкуляризация узлов щитовидной железы оценивались путем получения и просмотра ультразвуковых изображений щитовидной железы в системах PACS. Узлы щитовидной железы были разделены на пять стратификаций риска в соответствии с рекомендациями рабочей группы АТА 2015 года (высокая подозрительность, промежуточная подозрительность, низкая подозрительность, очень низкая подозрительность и доброкачественный характер) [4,1].

Цветной доплеровский анализ был классифицирован по следующим паттернам CHAMMAS: I - отсутствие сигнала кровотока;

II - исключительно перинодулярная васкуляризация;
 III - перинодулярный кровоток \geq центрального кровотока;
 IV - выраженный центральный кровоток и менее выраженный перинодулярный кровоток;
 V - исключительно центральная васкуляризация [3].

Согласно методу, рекомендованному *Chen L. et al.*, узелковую васкуляризацию по данным цветного доплера можно разделить на четыре типа:

Тип I, васкуляризация отсутствует;

Тип II, преимущественно перинодулярная васкуляризация с постоянной (IIa) или прерывистой периферической васкуляризацией кровеносных сосудов (IIb);

Тип III, преимущественно интранодулярная васкуляризация, линейная (IIIa), ветвящаяся (IIIб) или диффузная (IIIв), с перинодулярными сосудами или без них;

Тип IV, проникающая васкуляризация с (IVa) или без (IVb) перинодулярной васкуляризацией узла [3]. Проникающая ветвящаяся васкуляризация определялась как ветвящиеся сигналы, идущие от кровотока снаружи внутрь поражения (рисунок 1) [15].



Рисунок 1. Схема проникающей ветвящейся васкуляризации, основанная на характере распределения васкуляризации узелков на УЗИ: сигналы разветвления, распространяющиеся от внешнего кровотока внутрь поражения (Figure 1. Diagram of Penetrating and Branching Vascularization Based on the Distribution Pattern of Nodule Vascularization on Ultrasound: Branching Signals Extending from External Blood Flow into the Lesion).

Очаги поражения щитовидной железы преимущественно локализируются в эпителиальных клетках железистых фолликулов и очевиден их увеличенный рост, покрываются артерии и вены, обеспечивающие питание опухоли. Ткань злокачественной опухоли щитовидной железы имеет обильное количество новых кровеносных сосудов, повышенное разветвление, неравномерный диаметр трубок, увеличенный кровоток, ускоренный кровоток и беспорядочное распределение [12]. Капсула вокруг поражения отсутствует, кровоснабжение неясно. Начальное время роста изображений задерживается по сравнению с окружающими тканями. Время клиренса

раньше, чем у окружающих тканей, а степень усиления ниже, чем у окружающих тканей, поэтому оно демонстрирует характеристики замедления и ускорения, а степень усиления ослаблена.

Для параметрических данных использовался непарный t-критерий для оценки разницы между двумя заболеваниями (злокачественная и доброкачественная опухоль). Для непараметрических данных для анализа различий между группами использовался U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения категориальных переменных использовался критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса и точный критерий Фишера. Точный критерий Фишера - это критерий, который используется для сравнения двух и более относительных показателей, характеризующих частоту определенного признака, имеющего два значения. Весь статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS версии 22.0 (IBM, Армонк, Нью-Йорк, США). Статистически значимой считали разницу $P < 0,05$.

Результаты

Из 211 случаев ультразвуковой диагностики щитовидной железы у 149 пациентов были выявлены злокачественные опухоли, а у 62 пациентов - доброкачественные образования. Большинство участников исследования были женщины (122 человека, 58,8%), средний возраст которых составил $47,6 \pm 15,5$ лет (диапазон 18–84 года). По результатам УЗИ, 109 случаев (73,3%) были классифицированы как имеющие высокий риск злокачественности по классификации ATA, и 29 случаев (19,4%) - как имеющие промежуточный риск. Низкий риск был отмечен в 11 случаях (7,3%). Большинство узловых образований были изначально обнаружены на УЗИ. Поскольку их классифицировали как средний или низкий риск, 27 из 39 (71,0%) таких поражений наблюдались в течение определенного периода до хирургического вмешательства (тонкоигольная аспирационная биопсия, FNA).

Из 39 случаев, показаниями к хирургическому вмешательству были подозрительные метастазы в лимфатических узлах (17 случаев, 45,2%), увеличение размера опухоли (10 случаев, 25,8%) и повышенная внутринодулярная гиперваскуляризация (12 случаев, 29,0%) по результатам УЗИ. Из 149 случаев все пациенты подверглись операции из-за высокого подозрения на злокачественные узлы щитовидной железы при предоперационном УЗИ.

В рамках анализа были распределены виды опухолей по нозологиям (таблица 1).

Таблица 1.

Патологические результаты / Table 1. Pathological Results.

Результаты диагностики	Патологический диагноз	Количество
Злокачественный (149)	Папиллярный рак щитовидной железы	78
	Медуллярный рак щитовидной железы	67
	Фолликулярный рак щитовидной железы	2
	Недифференцированный рак	1
	Sch-клеточная карцинома	1
Доброкачественный (62)	Узловой зоб	43
	Аденома щитовидной железы	14
	Очаговый подострый тиреоидит	2
	Атипичная гиперплазия фолликулярных клеток	1
	Хронический лимфоцитарный тиреоидит	2

По экзогенности узлов 11 (35,5%) были солидными, 20 (64,5%) имели смешанное строение, 26 (83,9%) — гипозоногенными, 5 (16,1%) - изозоногенными или гиперэзоногенными. В исследовании мы сравнили характеристики кровоснабжения при УЗИ злокачественных опухолей с 62 доброкачественными поражениями у 62 пациентов.

Согласно характеристикам кровотока по классификации SHAMMAS, в 19 случаях (12,9%) злокачественных опухолей (медуллярный рак щитовидной

железы) перинодулярный кровоток превышал центральный (паттерн III), тогда как в 126 случаях (87,0%) злокачественных опухолей центральный кровоток был более выражен, чем перинодулярный (таблица 2 и 3).

Статистический анализ показал значительную связь между паттерном IV и медуллярным раком щитовидной железы. В группе злокачественных опухолей была выявлена более выраженная ветвящаяся васкуляризация (145/149, 97,3%) по сравнению с доброкачественными образованиями (5/62, 8%).

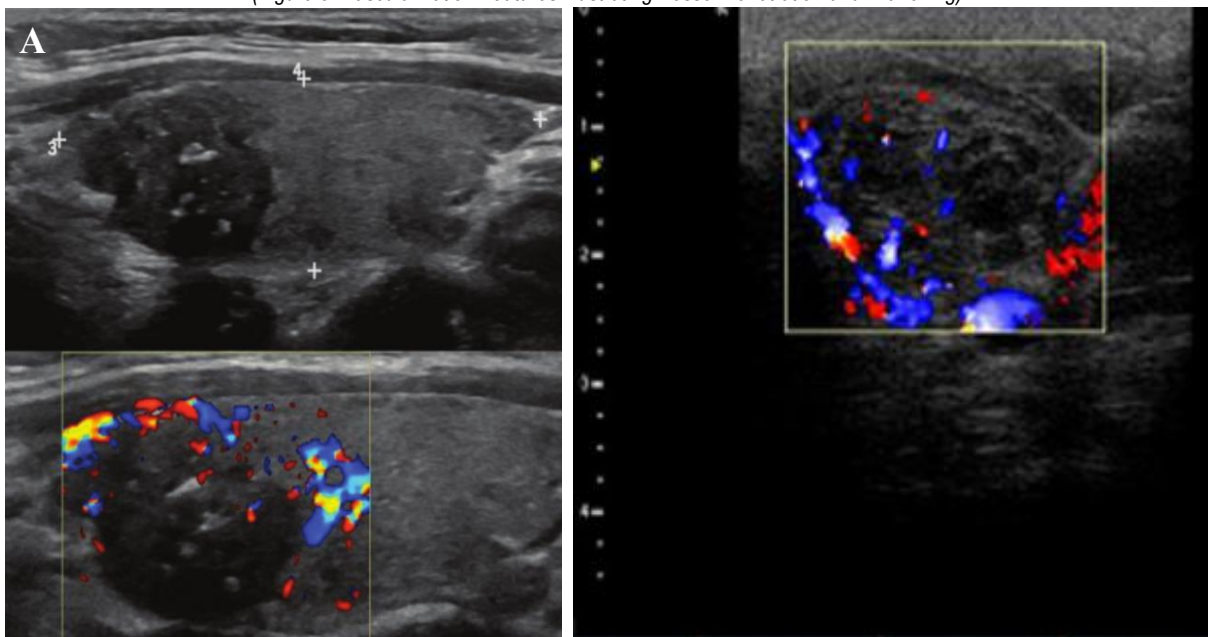
Таблица 2.

Характеристики кровоснабжения на УЗИ и различия между промежуточной степенью подозрительности по классификации ATA и доброкачественной опухолью / Table 2 Characteristics of Blood Supply on Ultrasound and Differences Between Intermediate Suspicion According to the ATA Classification and Benign Tumor.

Значение	Злокачественные	Доброкачественные
Возраст, лет (средний)	48	56
Пол, женский/мужской	122/27	39/23
Размер опухоли (см)	2.15	2.07
Эзоногенность		
Гиперэзоногенность/изозоногенность	38 (25,8%)	5 (16,1%)
Гипозоногенность	110 (74,2%)	26 (83,9%)
Кистозные изменения %	96 (64,5%)	29 (46,8%)
Классификация ATA		
Высокое подозрение	109 (73,3)	-
Промежуточное подозрение	29 (19,4%)	31 (50%)
Низкое подозрение	11 (7,3%)	21 (33,9%)
Очень низкий уровень подозрений васкуляризации	0	5 (10%)
Кровоток по SHAMMAS		
Модель II	0	14 (22,6%)
Модель III	8 (12,9%)	28 (45,2%)
Модель IV	54 (87,1)	20 (32,3%)
Проникающая ветвящаяся васкуляризация		
ДА	116 (76,7%)	3 (4,8%)
НЕТ	33 (22,3%)	59 (95,2%)

Рисунок 3. Особенности васкуляризации, иллюстрирующие проникновение и разветвление сосудов.

(Figure 3. Vascularization Features Illustrating Vessel Penetration and Branching).



А) Случай 49-летней женщины, у которой УЗИ выявило солидный узел щитовидной железы размером 1,4 см.

Б) Случай 53-летнего мужчины, у которого также был обнаружен солидный узел щитовидной железы размером 1,6 см.

Гистологическое исследование (тонкоигольная аспирационная биопсия) подтвердило, что оба этих узла были злокачественными.

Обсуждение.

Ультразвуковое исследование является методом визуализации первой линии для пациентов с подозрением на злокачественные опухоли. Исследование оценило что УЗИ связано с чувствительностью 75% и специфичностью 93%.

Результаты показали, васкуляризация является важной характеристикой злокачественности заболевания, мы обнаружили сонографическую особенность кровоснабжения, проникающую ветвящуюся васкуляризацию, которая идентифицировала более 70% злокачественности в нашем исследовании. Только в 5% наших случаев с доброкачественными узлами наблюдались признаки проникающей ветвящейся васкуляризации, что подтверждает, что этот признак является ценным признаком злокачественных образований. Мы также показали, что при наличии злокачественных опухолей было обнаружено больше паттернов CHAMMAS IV (центральный кровоток больше, чем периферический кровоток), 87% против 32% чем доброкачественные узелки.

Помимо морфологии, васкуляризация также является важным фактором в дифференциальной диагностике поражений.

Полученные нами данные по стратификации риска злокачественных образований щитовидной железы подтверждают результаты предыдущих исследований *Horvat et al., 2009, Tae et al., 2009, Ito et al., 2007.*

Высокий уровень подозрения на злокачественность (73,3%) наблюдался у узлов с характерными ультразвуковыми признаками: солидная гипэхогенная структура, неровные края, микрокальцинаты, форма, превышающая ширину. Наличие этих признаков, особенно в сочетании с инфильтративными или микродольчатыми краями, разрушенными кальцинатами и экстратиреоидным распространением, позволяет с высокой долей вероятности предположить злокачественный процесс. Наши результаты подчеркивают важность ультразвукового исследования в диагностике рака щитовидной железы и обосновывают необходимость проведения тонкоигольной аспирационной биопсии для верификации диагноза у узлов с высоким риском злокачественности и размером более 1 см [9-10].

Промежуточное подозрение (риск злокачественного новообразования 19,4%) Промежуточное подозрение на злокачественность возникает при гипэхогенном солидном узле с гладким регулярным краем, но без микрокальцинатов, экстратиреоидного расширения или формы выше ширины. Эта картина имеет самую высокую чувствительность (60–80%) для папиллярной карциномы, но более низкую специфичность, чем предыдущая картина с высоким подозрением, и для этих узлов размером ≥ 1 см следует рассмотреть возможность проведения тонкоигольной биопсии, чтобы опровергнуть злокачественность [9-20].

Низкая подозрительность (риск злокачественного новообразования 7,3%). Изоэхогенный или гиперэхогенный солидный узел или частично кистозный узел с эксцентричными равномерно плотными участками

без микрокальцинатов, неровными краями или экстратиреоидным расширением, или форма выше ширины позволяет предположить низкое подозрение на злокачественность [9-12]. Только около 15–20% случаев рака щитовидной железы являются изо- или гиперэхогенными при УЗИ и обычно это фолликулярная карцинома. Менее 20% этих узелков являются частично кистозными. Следовательно, эти проявления связаны с более низкой вероятностью злокачественного новообразования, и наблюдение может быть оправдано до тех пор, пока размер не достигнет $\geq 1,5$ см. [14, 5].

Очень низкая подозрительность (0%) Губчатые или частично кистозные узелки без каких-либо сонографических признаков, описанных в моделях низкого, среднего или высокого подозрения, имеют низкий риск злокачественного новообразования (<3%). Если проводится FNA (тонкоигольная аспирационная биопсия), узел должен быть не менее 2 см. Наблюдение без FNA также может быть рассмотрено при узлах размером ≥ 2 см [9, 6, 14].

Проникающая ветвящаяся васкуляризация, сигналы разветвления, которые распространяются от потока снаружи внутрь поражения, отличаются от внутриузловых сосудов. Возникновение, развитие и инвазия опухолей в значительной степени зависят от ангиогенеза, который относится к образованию новых кровеносных сосудов посредством «прорастания эндотелиальных клеток» из исходной микрососудистой сети. *Folkman J. и др.* доказали, что проангиогенные факторы, образующиеся из образований, стимулируют новые кровеносные сосуды, сходящиеся к очагам поражения на некотором расстоянии [7,14].

Так же УЗИ является предпочтительным методом не только для различения доброкачественных и злокачественных поражений щитовидной железы, но и в качестве руководства для FNA. Во многих установленных руководствах узелки классифицируются на основе подозрительных ультразвуковых характеристик [13].

В нашем исследовании более чем в 70% случаев злокачественного характера наблюдалась проникающая ветвящаяся васкуляризация, что демонстрирует значение пенетрирующих ветвящихся сосудов в диагностике заболевания. Более того, ранее сообщалось о значении пенетрирующих сосудов в диагностике злокачественных узлов, когда было обнаружено, что рак щитовидной железы проявляется проникающей васкуляризацией [17, 6]. *Чен Л. и др.* показали, что 40% (17/43) злокачественных узлов щитовидной железы имеют проникающую васкуляризацию и что эта особенность может улучшить диагностическую эффективность TI-RADS для узлов щитовидной железы TR4 [8]. Исследователи нашего центра также ранее обнаружили, что проникающие сосуды вокруг очага поражения полезны для определения рака щитовидной железы.

Основным ограничением этого исследования было относительно небольшое количество пациентов в ретроспективном исследовании.

Выводы

Наши результаты показали, что ультразвуковое исследование с доплерографией имеет высокую

точность в различении доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы.

Наш анализ подтвердил важность использования ультразвуковой диагностики с доплерографией в клинической практике для диагностики опухолей щитовидной железы. Ультразвуковая диагностика с доплерографией позволяет определить такие параметры, как размер опухоли, ее структура, кровотоки в опухоли, что помогает специалистам принимать правильные решения относительно дальнейшего лечения пациента. Улучшение качества и точности диагностики позволяет своевременно начинать лечение и повышает выживаемость пациентов.

Вклад авторов: все авторы в равной мере принимали участие в написании статьи.

Конфликт интересов: конфликт интересов не заявлен.

Сведения о публикации: статья не была опубликована ранее в других журналах и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

- 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016. Vol. 26, No. 1. P. 1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- Brito J.P., Gianfriddo M.R., Al N.A., Bimmer C.R., Leppin A.L., Reading C., Callstrom M., Elraiyah T.A., Prokop L.J., Stang M.N., Murad M.H., Morris J.K., Montori V.M. Accuracy of ultrasound for predicting thyroid cancer in thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014. Vol. 99. P. 1253–1263.
- Chammas M.K., Gerhardt R., de Oliveira I.R. et al. Thyroid nodules: assessment using color Doppler and duplex Doppler ultrasound. *Head and Neck Otolaryngology*. 2005. Vol. 132. P. 874–882. DOI: 10.1016/j.otohns.2005.02.003.
- Chen L., Zhang J., Diao X.H., Liu Y.C., Shi Y.X., Chen Y., Zhang W.W. Additional value of advanced microvascular imaging for classification of thyroid nodules using thyroid imaging reports and data system. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2019. Vol. 45. P. 2040–2048. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.05.001.
- Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009. T. 19, № 11. C. 1167–1214. DOI: 10.1089/thy.2009.0110.
- Cowper B., Lyle A.N., Vesper H.W., Van Uytvanghe K., Burns C. Standardisation and harmonisation of thyroid-stimulating hormone measurements: historical, current, and future perspectives. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2024. Vol. 62, No. 5. P. 824–829. DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2023-1332>.
- Folkman J. Is angiogenesis an organizing principle in biology and medicine? *Journal of Pediatric Surgery*. 2007. Vol. 42. P. 1–11. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2006.09.048.
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bibb K.C., Doherty G.M., Mandel S.D., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Shuff K.G., Sherman S.I., Coca A.J., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartofsky L. American Thyroid Association recommendations for management of patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer, 2015: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016. Vol. 26. P. 1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- Horvat E., Medliss S., Rossi R., Franco C., Nidmann J.P., Castro A., Dominguez M. Ultrasound reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009. Vol. 94. P. 1748–1751.
- Ito Y., Amino N., Yokozawa T., Ota H., Oshita M., Murata N., Morita S., Kobayashi K., Miyauchi A. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules in 900 patients: comparison of ultrasound, cytology, and histology. *Thyroid*. 2007. Vol. 17. P. 1269–1276.
- Kahaly G.J., Bartalena L., Hegedüs L., Leenhardt L., Poppe K., Pearce S.H. 2018 European thyroid association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *European Thyroid Journal*. 2018. Vol. 7, No. 4. P. 167–186. DOI: <https://doi.org/10.1159/000490384>.
- Kong J., Li J.C., Wang H.Y., Wang Y.H., Zhao R.N., Zhang Y., Jin J. The role of advanced microvascular imaging in preoperative assessment of thyroid nodules: comparison with color Doppler imaging. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2017. Vol. 36. P. 1329–1337. DOI: 10.7863/ultra.16.07004.
- Kwak J.I., Han K.H., Yoon J.H., Moon H.J., Song E.D., Park S.H., Jung H.K., Choi J.S., Kim B.M., Kim E.K. Thyroid imaging reporting and data system and characteristics of nodules in the United States: a step toward better cancer risk stratification. *Radiology*. 2011. Vol. 260. P. 892–899. DOI: 10.1148/radiol.11110206.
- Moon W.J., Chung S.Y., Lee J.H., Na D.G., Paek J.H., Lee Y.H., Kim J., Kim H.S., Byun J.S., Lee D.H. Benign and malignant thyroid nodules: differentiation in the United States — a multicenter retrospective study. *Radiology*. 2008. Vol. 247. P. 762–770.
- Ospov L.V. *Ultrasonic Diagnostic Devices: Modes, Methods, and Technologies. User Guide.* [Publisher], 2011. [Place of Publication].
- Patel K.N., Yip L., Lubitz C.C., Grubbs E.G., Miller B.S., Shen W., Carty S.E. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Annals of Surgery*. 2020. Vol. 271, No. 3. P. e21–e24. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003580>.
- Smith-Bindman R., Lebda P., Feldstein V.A., Sellami D., Goldstein R.B., Brasic N., Jin J., Korenblit J. Risk of thyroid cancer based on characteristics of thyroid ultrasound imaging: results of a population-based study. *JAMA Internal Medicine*. 2013. Vol. 173. P. 1788–1796.
- Sundaresh V., Brito J.P., Wang Z., Prokop L.J., Stan M.N., Murad M.H., Bahn R.S. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013. Vol. 98, No. 9. P. 3671–3677. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1954>.
- Tae H.J., Lim D.D., Paek K.H., Park W.S., Lee Y.S., Choi J.E., Lee J.M., Kang M.I., Cha B.Y., Song H.I., Lee K.V., Kang S.K. Diagnostic value of ultrasound in differentiating benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules. *Thyroid*. 2007. Vol. 17. P. 461–466.
- Tae H.J., Lee Y.S., Park W.S. et al. Systematic review of thyroid ultrasound. *Journal of Radiology*. 2007. Vol. 17. P. 126–134.

Сведения об авторах:

Оразбаева Дамеш Рафагатовна - магистр медицины, заведующая отделением ультразвуковой и функциональной диагностики, врач ультразвуковой диагностики высшей категории, ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Астана, Республика Казахстан; Тел: +7 701 381 04 01, e-mail: damesh-67@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9280-9944>,

Кенсарина Айкумыс Наурызбековна врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, тел: +7-705-409-26-65 e-mail: kensarina.a@gmail.com, 0009-0006-2451-2934, ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Астана Республика Казахстан;

Орындыбаева Аида Куатовна врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, тел: +7-701-943-15-05 e-mail: adia_kaz@mail.ru, 0009-0003-1461-7941, «Национальный научный онкологический центр», г. Астана Республика Казахстан;

Ахметов Ермек Абибуллаевич - доктор медицинских наук, доцент кафедры радиологии Казахстанско-Российского Медицинского Университета, руководитель сектора профессорско-преподавательского состава отдела образования ТОО «Национальный научный онкологический центр», тел: +7 778 916 00 20, e-mail: surgerykz@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6042-4935>, ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Астана Республика Казахстан;

Манатова Альмира Манатқызы - PhD, ведущий специалист отдела науки, ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Астана, Республика Казахстан. Тел.: 8 702 880 20 22, e-mail: m.almira@cancercenter.kz, <https://orcid.org/0009-0007-6460-5606>;

Куаныш Жулдыз Маратқызы - магистр, и.о. ученого секретаря, e-mail: zhuldyzkuanysh@icloud.com, тел.:87058283096, 0000-0002-9578-4236, ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Астана Республика Казахстан;

Жарлыганова Динара Саркыбековна - PhD, начальник научного отдела, ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Астана, Республика Казахстан. Тел: 8 702 213 61 55, e-mail: science.nroc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6383-4035>,

Автор-корреспондент:

Оразбаева Дамеш Рафагатовна - магистр медицины, Заведующая отделением ультразвуковой и функциональной диагностики, врач УЗИ высшей категории, ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Керей и Жанибек хандар 3.

Е-mail: damesh-67@mail.ru

Телефон: 8 701 381 04 01

Получена: 29 Июля 2024 / Принята: 02 Октября 2024 / Опубликовано online: 30 Октября 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.005

УДК 616.9-578.834.1



ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ УЗЛОВЫХ ФОРМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО СЕМЕЙСКОМУ РЕГИОНУ

Майра Ж. Еспенбетова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2318-4765>

Аида М. Бидахметова¹, <https://orcid.org/0009-0001-1245-4275>

Алмагуль А. Баймуханова²,

Айнур С. Крыкпаева¹, <https://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

Лаура Б. Уашева³, <https://orcid.org/0009-0002-4009-8893>

¹ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

² УГ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

³ КГП на ПХВ «Центр Ядерной Медицины и Онкологии» управления здравоохранения области Абай, г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность. В работе представлены показатели узловых форм новообразований щитовидной железы у населения за период с 2018 по 2022 год в Семейском регионе, согласно проведенному анкетированию в городских поликлиниках и медицинских учреждениях г.Семей .на протяжении 5-летнего периода наблюдения. Общеизвестно, что территория Казахстана, особенно районов Семейского региона прилегающих к бывшему Семипалатинскому ядерному полигону неблагоприятна в отношении радиационного фона, что, несомненно, повлияло на рост онкологических заболеваний, включая рак щитовидной железы.

Цель исследования изучить частоту встречаемости узловых форм щитовидной железы у населения Семейского региона за период с 2018 по 2022 годы.

Материалы и методы. Проведено одномоментное поперечное эпидемиологическое исследование. Для выполнения работы нами было проведено анкетирование в городских поликлиниках и медицинских учреждениях города Семей. В анализ включены все 912 зарегистрированных случаев узловых форм новообразований щитовидной железы за период с 2018 по 2022 годы районов Семейского региона. Анализировали частоту выявления узловых форм новообразований щитовидной железы с верифицированным диагнозом диффузно узловых зобов, многоузловых зобов, узловых зобов на фоне АИТ (Аутоиммунного тиреоидита), кистозно-коллоидных зобов. Статистический анализ и обработка данных проводилась с помощью Excel и программы SPSS.20. Данные были охарактеризованы с использованием методов дескриптивной статистики: оценка центральной тенденции (среднее) и его дисперсии (стандартное отклонение) для количественных данных, абсолютных частот и их процентов для качественных данных.

Результаты. Согласно проведенному исследованию за период с 2018 по 2022 год в Семейском регионе отмечено увеличение частоты узловых форм щитовидной железы. Максимальное количество пациентов с зоны повышенного радиационного риска. Частота обнаружения узловых форм щитовидной железе наблюдается чаще, чем другие виды, а также больше встречаясь у женщин в среднем возрасте. Рост тиреоидной патологии в данном регионе сказывается на общем состоянии пациентов, их работоспособности и качестве жизни.

Ключевые слова: город Семей, узлообразование, зоб.

Summary

PREVALENCE OF NODULAR THYROID FORMS IN THE SEMEY REGION

Mayra Zh. Espenbetova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2318-4765>

Aida M. Bidakhmetova¹, <https://orcid.org/0009-0001-1245-4275>

Almagul A. Baimukhanova²,

Ainur S. Krykpaeva¹ <http://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

Laura B. Uasheva³, <https://orcid.org/0009-0002-4009-8893>

¹ NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan;

² UH NAO "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan;

³ "Center for Nuclear Medicine and Oncology" Health Department of Abay Region, Semey, Republic of Kazakhstan.

Relevance. This study presents indicators of nodular thyroid neoplasms among the population in the Semey region over the period from 2018 to 2022, based on surveys conducted in urban clinics and medical institutions in the city of Semey over

a five-year observation period. It is widely known that the territory of Kazakhstan, particularly areas in the Semey region near the former Semipalatinsk nuclear test site, has an unfavorable radiation background, which has undoubtedly influenced the rise in oncological diseases, including thyroid cancer.

The aim of the study is to investigate the prevalence of nodular thyroid forms among the population of the Semey region from 2018 to 2022.

Materials and Methods. A cross-sectional epidemiological study was conducted. Surveys were carried out in urban clinics and medical institutions in the city of Semey. The analysis included all 912 registered cases of nodular thyroid neoplasms in the Semey region over the period from 2018 to 2022. The study analyzed the frequency of nodular thyroid neoplasms with confirmed diagnoses, including diffuse-nodular goiters, multinodular goiters, nodular goiters with autoimmune thyroiditis (AIT), and cystic-colloid goiters. Statistical data analysis was performed using Excel and SPSS 20. Descriptive statistics were used to characterize the data, with central tendency (mean) and dispersion (standard deviation) for quantitative data, and absolute frequencies and percentages for qualitative data.

Results. According to the study conducted from 2018 to 2022, an increase in the frequency of nodular thyroid forms was noted in the Semey region, with the highest number of cases in areas with high radiation exposure. Nodular thyroid forms were observed more frequently than other types and were particularly common among middle-aged women. The increase in thyroid pathology in this region impacts patients' overall health, work capacity, and quality of life.

Keywords: Semey city, nodular formation, goiter

Түйіндеме

СЕМЕЙ ӨҢІРІНДЕ ҚАЛҚАНША БЕЗІНІҢ ТҮЙІНДІ ФОРМАЛАРЫНЫҢ ЖИЛІК КЕЗДЕСУІ

Майра Ж. Еспенбетова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2318-4765>

Аида М. Бидахметова¹, <https://orcid.org/0009-0001-1245-4275>

Алмагуль А. Баймуханова²,

Айнур С. Крыкпаева¹, <https://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

Лаура Б. Уашева³, <https://orcid.org/0009-0002-4009-8893>

¹ «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² «Семей медицина университеті» КЕАҚ Университеттік госпиталі, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

³ Абай ауданы денсаулық сақтау басқармасының «Ядролық медицина және онкология орталығы» РЭК жанындағы КМК, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Актуальность. Бұл жұмыста 2018-2022 жылдар аралығында Семей өңірі тұрғындары арасында сауалнама нәтижесінде қалалық емханалар мен Семей қаласындағы медициналық мекемелерде анықталған қалқанша безінің түйінді жаңа түзілістерінің көрсеткіштері ұсынылған. Қазақстан аумағы, әсіресе бұрынғы Семей ядролық полигонына жақын орналасқан Семей өңірі радиациялық фон жағынан қолайсыз екені белгілі, бұл онкологиялық аурулардың, оның ішінде қалқанша безі қатерлі ісігінің өсуіне әсер етті.

Зерттеудің мақсаты 2018-2022 жылдар аралығында Семей өңірі тұрғындары арасында қалқанша безінің түйінді түрлерінің жиілігін зерттеу.

Материалдар мен әдістер. Бірмезгілдік көлденең эпидемиологиялық зерттеу жүргізілді. Жұмысты орындау үшін Семей қаласындағы қалалық емханалар мен медициналық мекемелерде сауалнама жүргізілді. Зерттеуге 2018-2022 жылдар аралығында Семей өңірінде тіркелген қалқанша безінің түйінді жаңа түзілістерінің барлық 912 жағдайы енгізілді. Диффузды-түйінді зоб, көптүйінді зоб, АИТ (аутоиммунды тиреоидит) аясындағы түйінді зоб, кистозды-коллоидты зоб диагнозымен анықталған түйінді жаңа түзілістердің жиілігі талданды. Статистикалық талдау мен мәліметтерді өңдеу Excel және SPSS 20 бағдарламалары арқылы жүзеге асырылды. Мәліметтер сипаттамалық статистика әдістерін пайдалана отырып сипатталды: сандық деректер үшін орталық тенденцияны (орташа) және оның дисперсиясын (стандартты ауытқу), сапалық деректер үшін абсолюттік жиіліктер мен олардың пайыздық көрсеткіштерін бағалау.

Нәтижелер. 2018-2022 жылдар аралығында жүргізілген зерттеу нәтижесінде Семей өңірінде қалқанша безінің түйінді түрлерінің жиілігінің артуы анықталды. Радиациялық қауіпті аймақтардан келген науқастар саны ең жоғары болды. Қалқанша безінің түйінді түрлері басқа түрлерге қарағанда жиі анықталып, орта жастағы әйелдерде көбірек кездеседі. Осы аймақтағы қалқанша безі патологиясының өсуі науқастардың жалпы денсаулығына, еңбекке қабілеттілігіне және өмір сүру сапасына әсер етеді.

Түйінді сөздер: Семей қаласы, түйінді түзілім, зоб.

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Еспенбетова М.Ж., Бидахметова А.М., Баймуханова А.А., Крыкпаева А.С., Уашева Л.Б. Частота встречаемости узловых форм щитовидной железы по Семейскому региону // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (5). С. 41-46. doi 10.34689/SH.2024.26.5.005

Espenbetova M.Zh., Bidakhmetova A.M., Krykpaeva A.S., Uasheva L.B., Syzdykbaev M.K., Baimukhanova A.A., Baurzhan A.B. Prevalence of Nodular Thyroid Forms in the Semei Region // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp. 41-46. doi 10.34689/SH.2024.26.5.005

Еспенбетова М.Ж., Бидахметова А.М., Баймуханова А.А., Крыкпаева А.С., Уашева Л.Б. Семей өңірінде қалқанша безінің түйінді формаларының жиілік кездесуі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (5). Б. 41-46. doi 10.34689/SH.2024.26.5.005

Актуальность

Частота встречаемости узловых форм щитовидной железы может варьировать в зависимости от различных факторов, включая географическое распределение, возраст, пол и экологические условия. Узловые формы щитовидной железы могут быть различных типов, таких как доброкачественные (негормонально и гормонально активные узлы, кисты) и злокачественные (рак щитовидной железы).

Семейский регион несет в себе особенность, состоящую в многократном радиационном облучении в больших и малых дозах, а также в отсутствии дезактивации территории и замены пищевых продуктов. Проведенные на территории полигона ядерные испытания могли оказать негативное воздействие на биосферу и физическое благополучие человеческого общества, а это влияние, возможно, сохраняется и в настоящее время. Это содействовало в формировании уникальных условий для исследования долгосрочного воздействия специфических радиационных доз на состояние здоровья населения. В частности, данное воздействие может сопровождаться повышенным риском формирования онкологических заболеваний, включая патологические изменения узловых форм щитовидной железы.

Узлы в щитовидной железе являются распространенным явлением и выявляются примерно у 5–7% взрослого населения только при физическом осмотре. Однако данные аутопсии показали, что в 50% случаев узлы щитовидной железы размером более одного сантиметра встречаются у пациентов без ранее диагностированного заболевания щитовидной железы [3, 4].

Узелки обнаруживаются все чаще, вероятно, из-за широкого использования современных методов визуализации, особенно ультразвука (США), а также компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии [2]. Хотя более 90% обнаруженных узлов являются клинически незначительными доброкачественными образованиями [4]. Узлы щитовидной железы имеют клиническое значение, поскольку они могут представлять собой рак щитовидной железы примерно в 4,0–6,5% случаев [5].

Распространенность зависит от метода скрининга и оцениваемой популяции. Риск образования узлов щитовидной железы выше с увеличением возраста, женского пола, дефицита железа и облучения щитовидной железы в анамнезе [8]. Пациенты, перенесшие трансплантацию гемопоэтических

стволовых клеток в течение длительного времени, подвергаются более высокому риску вторичного рака щитовидной железы с относительным риском 3,26% [9, 7].

У взрослого населения только физическое обследование может выявить распространенность узлов щитовидной железы от 5% до 7%. Ультразвук показывает распространенность от 20% до 76% в этой же популяции, что коррелирует с данными аутопсии [3, 4, 5]. Узлы щитовидной железы примерно в 4 раза чаще встречаются у женщин, чем у мужчин, и чаще встречаются у людей, живущих в географических районах с дефицитом йода [6, 8]. По данным 20-летнего исследования, распространенность составляет 0,8% и 5,3% у мужчин и женщин соответственно [10, 9].

Однако уровень заболеваемости раком у мужчин в два раза выше, чем у женщин (8% против 4%) [11, 10].

Цель исследования изучить частоту встречаемости узловых форм щитовидной железы у населения Семейского региона за период с 2018 по 2022 годы.

Материалы и методы исследования. Проведено одномоментное поперечное эпидемиологическое исследование. В анализ включены все 912 зарегистрированных случаев узловых форм новообразований щитовидной железы за период с 2018 по 2022 годы районов Семейского региона, проживающих на территории, в разной степени пострадавшие от СИАП (Семипалатинского испытательного ядерного полигона). Анализировали частоту выявления узловых форм новообразований щитовидной железы с верифицированным диагнозом диффузно узловых зобов, многоузловых зобов, узловых зобов на фоне АИТ (Аутоиммунного тиреоидита), кистозно-коллоидных зобов.

Территории данных районов представляют собой зоны высокого и повышенного радиационного риска – суммарная эквивалентная доза облучения 100,0 – 447,0 сЗв (Гусев, 2002), а население представлено тремя поколениями: включая пострадавших от действия ионизирующего излучения и их потомков, что обеспечило репрезентативность выборки. Всего было обследовано 912 человека, из них мужчин – 80 (8,8%), женщин – 832 (91,2%). Средний возраст – 56±11,2 лет. Минимальный возраст был 18 лет, максимальный возраст 88 лет.

На каждого обследуемого заполнялась карта-опросник, включающая радиационный маршрут, паспортно-демографические и клинико-лабораторные данные. Для верификации патологии щитовидной

железы в рамках работы экспедиционной бригады проводилась пальпация щитовидной железы, ультразвуковое исследование (УЗИ) определение функционального состояния щитовидной железы. Величина ЩЖ и ее структура определялись с помощью УЗИ аппарата. При обследовании оценивались линейные и объемные показатели размеров ЩЖ (щитовидной железы), а также форма, расположение, экзогенность и экзоструктура паренхимы, наличие количественных и качественных очаговых изменений (размеры, локализация, экзогенность, экзоструктура, наличие ободка или капсулы). Размер и форма увеличения ЩЖ оценивались в соответствии с критериями и классификацией ВОЗ (1999 г.). На втором этапе исследования проведена оценка функционального состояния щитовидной железы, оценивался уровень гормонов ТТГ, FT3, FT4, антител к тиреопероксидазе. За диапазон нормальных значений приняты: ТТГ–0,4-4,2 мМЕ/л; св. Т4–10-22 нм/л, АТ-ТПО до 34 МЕ/мл.

Статистический анализ и обработка данных проводилась с помощью Excel и программы SPSS.20. Данные были охарактеризованы с использованием методов дескриптивной статистики: оценка центральной тенденции (среднее) и его дисперсии (стандартное отклонение) для количественных данных, абсолютных частот и их процентов для качественных данных.

Результаты исследования

В рамках данного исследования было проведено анализирование социально-демографических характеристик 912 участников, собранных в период с 2018 по 2022 годы в районах Семейского региона, относящихся к случаям узловых форм новообразований щитовидной железы. Была произведена оценка профиля участников с узловыми образованиями щитовидной железы в контексте возраста, гендерного состава, национальности, привычек и места проживания. Средний возраст участников составил $56,15 \pm 11,2$ лет. Минимальный возраст участников составил 18 лет, а максимальный - 88 лет. Из общего числа участников 8,80% (80 человек) были мужчины, в то время как 91,20% (832 человека) - женщины. Большинство участников 73,1% (667 человек) принадлежали казахской национальности, в то время как 26,9% (245 человек) составили представители русской национальности. Интересно, что 95% участников не курили, в то время как 5% признались в наличии этой вредной привычки. Среди участников исследования 35% (318 человек) проживали в сельской местности, в то время как 65% (594 человека) - в городской среде.

Эти результаты являются важной отправной точкой для дальнейшего анализа взаимосвязи между социально-демографическими факторами и формированием узловых образований щитовидной железы. Они могут помочь определить особенности группы риска и разработать более эффективные стратегии профилактики и лечения данного заболевания с учетом характеристик каждого пациента.

В рамках исследования анкетных данных по жалобам пациентов на различные симптомы, такие как ком в горле, одышка, слабость и тахикардия. Из 912

участников исследования 400 человек (43,86%) сообщили о наличии кома в горле, в то время как 512 человек (56,14%) отметили отсутствие этого симптома. Отмечалась одышка у 177 пациентов (19,38%), в то время как 735 человек (80,62%) не испытывали подобных проблем с дыханием. Слабость отмечалась у 482 пациентов (52,84%), в то время как у 430 человек (47,16%) данная жалоба отсутствовала. Тахикардию сообщили 138 пациентов (15,13%), в то время как у 774 человек (84,87%) данного симптома не отмечалось. Одним из важных вопросов, рассмотренных в анкете данного исследования, был вопрос о наличии проведенного лечения среди участников. Результаты показали, что 42% опрошенных ответили утвердительно на этот вопрос, указав на проведенное лечение, в то время как 58% участников ответили отрицательно, сообщив о необходимости лечения или его отсутствии.

В контексте диагнозов узловых форм заболеваний щитовидной железы, наиболее распространенным диагнозом среди участников был узловой зоб, отмеченный у 388 человек (42,5%). Другие типы узловых зобов включали многоузловой зоб, который был диагностирован у 231 человека (25,4%), узловой зоб на фоне аутоиммунного тиреоидита (АИТ) - у 98 человек (10,7%), а также кистозно-коллоидный зоб, обнаруженный у 195 человек (21,4%).

Обсуждение. Методы скрининга и демографические характеристики населения влияют на распространенность узлообразования. Такие факторы, как пожилой возраст, женский пол, дефицит йода могут увеличить риск. Только физическое обследование может выявить распространенность 5-7%. Однако ультразвуковые скрининги показывают более высокую распространенность - 20-76%, что согласуется с данными аутопсии [3, 5].

Примечательно, что узлообразование встречается примерно в четыре раза чаще у женщин, чем у мужчин [4, 8]. 20-летнее исследование показало, что примерно 5,3% женщин страдают узловым зобом, в то время как только 0,8% мужчин страдают таким же заболеванием [12]. Тем не менее, мужчины имеют более высокий уровень заболеваемости раком щитовидной железы, причем заболеваемость примерно вдвое выше, чем у женщин (8% у мужчин по сравнению с 4% у женщин) [13,10].

Наиболее часто наблюдаемые случаи узлообразования включают коллоидные узелки, тиреоидит Хашимото, подострый тиреоидит, кисты, фолликулярные аденомы и рак щитовидной железы. Клиническая оценка узлообразования имеет решающее значение для оценки функции щитовидной железы, определения степени и потенциального риска массового эффекта и исключения рака щитовидной железы. Однако основная трудность, с которой сталкиваются клиницисты при ведении пациентов с узлообразованием заключается в точном выявлении небольшого процента пациентов с раком щитовидной железы, которым будет полезно хирургическое вмешательство и дополнительная терапия. Это должно быть достигнуто таким образом, чтобы минимально воздействовать на пациентов с доброкачественными ТН [5,13].

Заключение

Крайне важно использовать логическую, научно обоснованную практику, чтобы избежать ненужных исследований, процедур и операций, которые могут вызвать стресс и негативно повлиять на пациентов. Принимая во внимание факторы риска, первоначальные клинические и лабораторные оценки узлообразования определяют отбор пациентов, которым необходимы дальнейшие исследования для исключения рака. Ключевые факторы ультразвукового исследования включают выявление особенностей узлов, которые могут указывать на злокачественность, и облегчение принятия решений о том, какие узлообразования требуют более инвазивных процедур и которые можно контролировать без вмешательства в соответствии с системами стратификации риска. ТИБ считается наиболее эффективным методом отбора образцов TN и помогает определить, какие из них требуют хирургического вмешательства, а какие нет. Учитывая установленную высокую частоту аутоиммунного тиреоидита, узлообразования (24,3% ± 0,81 – 28,3% ± 0,9) и достаточно высокие цифры распространенности среди обследованного населения гипотиреоза (9,2%–42,1%), можно сделать вывод о значимой роли ионизирующего излучения в формировании патологии щитовидной железы у населения обследованного региона. Более детальное изучение патогенетических основ патологического влияния ионизирующей радиации на состояние щитовидной железы в обследуемом регионе представляется возможным силами молекулярно-генетического анализа, что позволит обеспечить раннюю диагностику и профилактику тиреоидной патологии в исследуемом регионе.

Вклад авторов. Все соавторы внесли вклад в публикацию, поиск и анализ источников литературы.

Финансирование. Работа выполнена в рамках проекта: «ИРН АР 19860072 «Роль молекулярной диагностики при новообразованиях щитовидной железы», за счет финансирования МОН РК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Schuff K.G., Sherman S.I., Sosa J.A., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan. 26(1):1-133. [PMC free article] [PubMed]
- Pemayun T.G. Current Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Acta Med Indones*. 2016 Jul;48(3):247-257. [PubMed]

- Bomeli S.R., LeBeau S.O., Ferris R.L. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010 Apr. 43(2):229-38, vii. [PMC free article] [PubMed]

- Durante C., Costante G., Lucisano G., Bruno R., Meringolo D., Paciaroni A., Puxeddu E., Torlontano M., Tumino S., Attard M., Lamartina L., Nicolucci A., Filetti S. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA*. 2015 Mar 03;313(9):926-35. [PubMed]

- Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. *Med Clin North Am*. 2012 Mar;96(2):329-49. [PMC free article] [PubMed]

- Zamora E.A., Khare S., Cassaro S. Thyroid Nodule. [Updated 2023 Sep 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535422/>

- Cohen A., Rovelli A., Merlo D.F., van Lint M.T., Lanino E., Bresters D., Ceppi M., Bocchini V., Tichelli A., Socié G. Risk for secondary thyroid carcinoma after hematopoietic stem-cell transplantation: an EBMT Late Effects Working Party Study. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 10;25(17):2449-54. [PubMed]

- Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician*. 2003 Feb 01;67(3):559-66. [PubMed]

- Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M., Appleton D., Bates D., Clark F., Grimley Evans J., Hasan D.M., Rodgers H., Tunbridge F. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Jul;43(1):55-68. [PubMed]

- Belfiore A., La Rosa G.L., La Porta G.A., Giuffrida D., Milazzo G., Lupo L., Regalbuto C., Vigneri R. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med*. 1992 Oct;93(4):363-9. [PubMed]

- Dean D.S., Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008, 22:901-11. 10.1016/j.beem.2008.09.019

- Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M., et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995, 43:55-68. 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x.

- Iqbal C.W., Wahoff D.C. Diagnosis and management of pediatric endocrine neoplasms. *Curr Opin Pediatr*. 2009, 21:379-85. 10.1097/MOP.0b013e32832b335e

- Thyroid disorders: Cleveland Clinic Press. (2024). Accessed: 2024. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/8541-thyroid-disease>.

- Gharib H., Papini E., Garber J.R. et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of Thyroid Nodules-2016 update. *Endocr Pract*. 2016, 22:622-39. 10.4158/EP161208.GL

- Tamhane S., Gharib H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2016, 2:17. 10.1186/s40842-016-0035-7

- Tan G.H., Gharib H., Reading C.C. Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and

ultrasonography. Arch Intern Med. 1995, 155:2418-23. 10.1001/archinte.155.22.2418

18. Singh S., Singh A., Khanna A.K. Thyroid incidentaloma. Indian J Surg Oncol. 2012, 3:173-81. 10.1007/s13193-011-0098-y

19. Papini E., Guglielmi R., Bianchini A. et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value

of ultrasound and color-Doppler features. J Clin Endocrinol Metab. 2002, 87:1941-6. 10.1210/jcem.87.5.8504

20. Pantanowitz L., Hsiung P.L., Ko T.H. et al. High-resolution imaging of the thyroid gland using optical coherence tomography. Head Neck. 2004, 26:425-34. 10.1002/hed.10392

Контактная информация:

Еспенбетова Майра Жаксимановна - д.м.н. профессор кафедры терапии НАО «Медицинский университет Семей»
e-mail: espenbetova@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2318-4765>

Бидахметова Аида Муратовна - ассистент кафедры терапии НАО «Медицинский университет Семей» e-mail: aiidavip656@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1245-4275>

Алмагуль Абибековна Баймуханова - врач эндокринолог УГ НАО «Медицинский университет Семей»

Крыкпаева Айнур Сериковна - доцент кафедры, «Медицинский университет Семей», e-mail: k.ainur.85@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

Уашева Лаура Болатқызы - врач эндокринолог КГП на ПХВ «Центр Ядерной Медицины и Онкологии» управления здравоохранения области Абай. e-mail: laura_uasheva@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4009-8893>

Контактная информация:

Бидахметова Аида Муратовна, ассистент кафедры терапия НАО «Медицинский университет Семей»;

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Жамакаева 75

E-mail: aiidavip656@gmail.com

Телефон: 87751780203

Received: 08 June 2024 / Accepted: 14 October 2024 / Published online: 31 October 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.006

UDC 616.43-056.52



THE RELATIONSHIP BETWEEN THE MAIN LIFESTYLE FACTORS AND METABOLIC SYNDROME

Ainur A. Turmanbayeva¹, <https://orcid.org/0009-0004-4263-8157>**Karlygash Zh. Sadykova**¹, <https://orcid.org/0000-0002-9120-8565>**Gulnaz O. Nuskabayeva**¹, <https://orcid.org/0000-0003-2139-3221>**Nursultan S. Nurdinov**¹, <https://orcid.org/0000-0001-5341-7211>**Gulzat Zh. Sarsenbayeva**², <https://orcid.org/0000-0002-1518-6528>**Kanatzhan S. Kemelbekov**², <https://orcid.org/0009-0008-1619-6278>**Aizat A. Seidakhmetova**², <https://orcid.org/0000-0002-5794-3814>¹ Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Republic of Kazakhstan;² South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. Nowadays, metabolic syndrome continues to be a significant challenge in medicine. Experts from the World Health Organization have called metabolic syndrome (MetS) “the pandemic of the 21st century.” MetS is one of the cardiometabolic risk factors with a high prevalence in the adult population and a high cost to public health systems worldwide. The prevalence of MetS is very high: according to WHO, the incidence of MetS among adults is 20-40% and may increase by 50% in the next 20 years. The most threatening complications closely related to metabolic syndrome are cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. Due to the high prevalence of metabolic syndrome, its early detection is of great importance for the timely initiation of the prevention of complications.

Aim. To study the association between the main lifestyle and socio-demographic factors and the risk of developing metabolic syndrome.

Material's and method. The present study is part of a large metabolic syndrome research project in Turkestan city (AP19676909) “Investigation of genetic aspects of nutrition, lifestyle and compliance of patients with metabolic syndrome in a 10-year prospective study”. The sample consisted of 552 patients from the attached population of the outpatient clinic of the H.A. Yasavi International Kazakh-Turkish University. Individuals with acute conditions requiring emergency care, chronic severe decompensated conditions were not included in the study.

Results: The final patient sample was 549 patients, as study participants without data on any of the sociodemographic factors and any of the lipid and carbohydrate metabolism parameters were excluded from the analysis. The association between the presence of MetS and lifestyle indicators, including time spent sitting during the working day and physical activity, was assessed using multivariate logistic regression analysis. After adjusting for the potential confounding factors, such as gender, smoking, and alcohol consumption, the association between MetS and the sitting time during the working day was maintained statistical significance. In contrast, the adjusted logistic regression analysis revealed a statistically significant inverse relationship between the metabolic syndrome and level of physical activity.

Conclusion: The results of our study suggest a significant role for modifiable risk factors, such as a sedentary lifestyle and the level of physical activity, in the development of metabolic syndrome among our study participants. Personalized management tactics for patients with metabolic syndrome, by correcting modifiable lifestyle factors, can help prevent complications.

Keywords: metabolic syndrome, physical activity, lifestyle, sedentary behavior.

Резюме

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ОСНОВНЫМИ ФАКТОРАМИ ОБРАЗА ЖИЗНИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Айнур А. Турманбаева¹, <https://orcid.org/0009-0004-4263-8157>**Карлыгаш Ж. Садыкова**¹, <https://orcid.org/0000-0002-9120-8565>**Гульназ О. Нускабаева**¹, <https://orcid.org/0000-0003-2139-3221>**Нурсултан С. Нурдинов**¹, <https://orcid.org/0000-0001-5341-7211>**Гульзат Ж. Сарсенбаева**², <https://orcid.org/0000-0002-1518-6528>**Канатжан С. Кемельбеков**², <https://orcid.org/0009-0008-1619-6278>**Айзат А. Сейдахметова**², <https://orcid.org/0000-0002-5794-3814>¹ Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, г. Туркестан, Республика Казахстан;² АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан.

Актуальность. На сегодняшний день метаболический синдром остается актуальной проблемой медицины. Эксперты Всемирной организации здравоохранения назвали метаболический синдром (МС) «пандемией XXI века». Метаболический синдром (МС) является одним из кардиометаболических факторов риска, имеющим высокую распространенность среди взрослого населения и высокую стоимость для систем общественного здравоохранения во всем мире. По данным ВОЗ частота МС среди взрослого населения составляет 20-40% и может увеличиться на 50% в ближайшие 20 лет. Наиболее грозными осложнениями, тесно связанными с метаболическим синдромом, являются сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2 типа. В связи с высокой распространенностью метаболического синдрома его раннее выявление имеет большое значение для своевременной профилактики осложнений.

Цель: Изучить связь между основными факторами образа жизни и социально-демографическими факторами с риском развития метаболического синдрома.

Материалы и методы: Настоящее исследование является частью научного проекта по изучению метаболического синдрома в городе Туркестан «Изучение генетических аспектов питания, образа жизни и комплаентности пациентов с метаболическим синдромом в 10-летнем проспективном исследовании» (AP19676909). Выборку составили 552 пациента из прикрепленного населения поликлиники Международного казахско-турецкого университета имени Х.А. Ясави. В исследование не включались пациенты с острыми состояниями, требующими неотложной помощи, хроническими тяжелыми декомпенсированными состояниями.

Результаты: Окончательная выборка пациентов составила 549 человек, так как участники, у которых отсутствовали данные по одному из социально-демографических факторов, либо по одному из параметров липидного и углеводного обмена были исключены из статистического анализа. Связь между наличием метаболического синдрома и показателями образа жизни, включая время, проведенное сидя в течение рабочего дня, физическую активность, была оценена с помощью многомерного логистического регрессионного анализа. Выявлена положительная ассоциация между метаболическим синдромом и временем, проведенным сидя, которая сохраняла статистическую значимость после коррекции на потенциальные конфаундинг факторы, такие как пол, курение и употребление алкоголя. Напротив, в результате скорректированного регрессионного анализа была обнаружена статистически значимая обратная связь метаболического синдрома с уровнем физической активности.

Выводы: Результаты исследования указывают на значительную роль модифицируемых факторов риска (малоподвижный образ жизни, уровень физической активности) в развитии метаболического синдрома в нашей выборке. Персонализированная тактика ведения пациентов с метаболическим синдромом путем коррекции модифицируемых факторов образа жизни может помочь предотвратить осложнения.

Ключевые слова: метаболический синдром, физическая активность, образ жизни, малоподвижный образ жизни.

Түйіндеме

ӨМІР САЛТЫНЫҢ НЕГІЗГІ ФАКТОРЛАРЫ МЕН ЗАТ АЛМАСУ СИНДРОМЫНЫҢ ӨЗАРА БАЙЛАНЫСЫ

Айнур А. Турманбаева¹, <https://orcid.org/0009-0004-4263-8157>

Карлыгаш Ж. Садыкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9120-8565>

Гульназ О. Нускабаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-2139-3221>

Нурсултан С. Нурдинов¹, <https://orcid.org/0000-0001-5341-7211>

Гульзат Ж. Сарсенбаева², <https://orcid.org/0000-0002-1518-6528>

Канатжан С. Кемельбеков², <https://orcid.org/0009-0008-1619-6278>

Айзат А. Сейдахметова², <https://orcid.org/0000-0002-5794-3814>

¹ Қ.А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан қ., Қазақстан Республикасы;

² «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі. Қазіргі таңда медицинада метаболизмдік синдром өзекті мәселе болып табылады. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының сарапшылары метаболизмдік синдромды «XXI ғасырдың пандемиясы» деп сипаттады. Метаболизмдік синдром - ересек популяциялар арасында таралуы жоғары және бүкіл әлем бойынша қоғамдық денсаулық сақтау жүйелері үшін жоғары шығындары бар кардиометаболикалық қауіп факторларының бірі. ДДҰ деректері бойынша ересек популяцияда МС жиілігі 20-40% құрайды, ал келесі 20 жылда ол 50% артуы мүмкін. Аталған синдроммен тығыз байланысты асқынулары жүрек-қан тамырлары аурулары және 2 типті қант диабеті болып табылады. Метаболизмдік синдромның жоғары жиілікте таралуына байланысты оны ерте анықтау асқынуларды уақтылы алдын алу үшін үлкен маңызға ие.

Зерттеудің мақсаты: негізгі өмір салты факторлары және әлеуметтік-демографиялық факторлары мен метаболикалық синдромның даму қауіпі арасындағы байланысты зерттеу.

Зерттеудің материалдары мен әдістері. Бұл зерттеу Түркістан қаласындағы метаболикалық синдромды зерттеу жөніндегі «10 жылдық проспективті зерттеуде метаболикалық синдромы бар науқастардың тамақтану ерекшеліктерін, өмір салтын және комплаенттіліктің генетикалық аспектілерін зерттеу» (AP19676909) атты жобаның

бір бөлігі болып табылады. Іріктемеге Х.А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университетінің емханасына тіркелген халықтан 552 адам қатысты. Зерттеуге шұғыл көмекті қажет ететін жедел жағдайлары, созылмалы ауыр декомпенсацияланған жағдайлары бар адамдар қатыспады.

Нәтижесі: Пациенттердің қорытынды іріктемесі 549 адамды құрады, себебі әлеуметтік-демографиялық факторлардың немесе липидтер мен көмірсулар алмасуының параметрлерінің бірі бойынша деректері жоқ қатысушылар статистикалық талдаудан алынып тасталды. Метаболикалық синдром және өмір салты көрсеткіштері арасындағы байланыс, соның ішінде жұмыс күні бойы отыру уақыты, физикалық белсенділік, көп өлшемді логистикалық регрессиялық талдау арқылы бағаланды. Метаболикалық синдром мен отыру уақыты арасындағы оң байланыс анықталды, ол жыныс, темекі шегу және алкогольді тұтыну сияқты потенциалды конфаундинг факторларға түзету жасағаннан кейін статистикалық маңыздылығын сақтап қалды. Керісінше, түзетілген логистикалық регрессиялық талдау нәтижесінде метаболикалық синдром және физикалық белсенділік деңгейі арасында статистикалық маңызды кері байланысы анықталды.

Қорытынды: Зерттеу нәтижесінде біздің іріктеме қатысушыларында метаболикалық синдром дамуында реттелетін қауіп факторлары (отырықшы өмір салты, физикалық белсенділік деңгейі) статистикалық маңызды рөлін көрсетті. Метаболикалық синдромы бар пациенттерде реттелетін өмір салты факторларын түзету арқылы жекелендірілген тактиканы ұстану асқынулардың алдын алуға көмектеседі.

Түйінді сөздер: метаболикалық синдром, физикалық белсенділік, өмір салты, отырықшы өмір салты.

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Turmanbayeva A.A., Sadykova K.Zh., Nuskabayeva G.O., Nurdinov N.S., Sarsenbayeva G.Zh., Kemelbekov K.S., Seidakhmetova A.A. The relationship between the main lifestyle factors and metabolic syndrome // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp. 47-54. doi 10.34689/SH.2024.26.5.006

Турманбаева А.А., Садькова К.Ж., Нускабаева Г.О., Нурдинов Н.С., Сарсенбаева Г.Ж., Кемельбеков К.С., Сейдахметова А.А. Взаимосвязь между основными факторами образа жизни и метаболическим синдромом // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (5). С. 47-54. doi 10.34689/SH.2024.26.5.006

Турманбаева А.А., Садькова К.Ж., Нускабаева Г.О., Нурдинов Н.С., Сарсенбаева Г.Ж., Кемельбеков К.С., Сейдахметова А.А. Өмір салтының негізгі факторлары мен зат алмасу синдромының өзара байланысы // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (5). Б. 47-54. doi 10.34689/SH.2024.26.5.006

Introduction

Chronic non-communicable diseases are now a prevalent global health problem. According to the World Health Organization, non-communicable diseases, including cardiovascular disease (CVD), diabetes and obesity, are now responsible for about two thirds of deaths worldwide outcomes [9].

In recent years, metabolic syndrome (MetS) has become a major global health problem and has attracted much attention because it is strongly associated with various mortality[17].

Although different criteria for verification are used, the major components of MetS, including abdominal obesity, dyslipidemia, arterial hypertension, and insulin resistance, are to some extent related to sedentary lifestyle [6].

Along with the current trend of obesity worldwide, the rapid increase in the incidence and prevalence of MetS represents a major public health challenge that requires prompt and effective plans to address it [10].

Each component of the metabolic syndrome benefits to some extent from physical activity. Given that the prevalence of the metabolic syndrome and its individual components has increased significantly in recent decades, international guidelines call for greater efforts to reduce the incidence of this condition and its components. While physical activity that results in improved physical fitness cannot be expected to normalize insulin resistance, lipid abnormalities or obesity, the combined effect of a set of factors on these risk markers has been shown to have a

significant impact on health outcomes associated with the metabolic syndrome [4].

According to a study conducted between 2012 and 2014 in the Southern region of Kazakhstan, the prevalence of MetS was 23.9% (95% CI 18.6–29.2) among men and 21.8% (95% CI 18.5–25.2) among women. The authors of the study explained this finding by changes in diet and physical activity due to the fairly rapid economic development of Kazakhstan. They concluded that this high prevalence of MetS is alarming and calls for increased preventive measures. The authors also emphasized the need for further research into the risk factors that contribute to MetS in Kazakhstan, particularly lifestyle factors such as diet and physical activity. They suggested that this research could provide a basis for targeted interventions to reduce the prevalence of this condition. Thus, the problem of MetS does not lose its relevance, it requires a more detailed study of risk factors for the development of this pathology in each population. The study of the role of modifiable risk factors deserves special attention, as the main preventive measures should be directed at them. In view of the above, the aim of our study was to investigate the association between the main lifestyle and socio-demographic factors and MetS.

Material's and method: The present study is part of a large metabolic syndrome research project in Turkestan city "Investigation of genetic aspects of nutrition, lifestyle and compliance of patients with metabolic syndrome in a 10-year prospective study". (AP19676909). The sample

consisted of 552 patients from the attached population of the outpatient clinic of the H.A. Yasavi International Kazakh-Turkish University. Individuals with acute conditions requiring emergency care, chronic severe decompensated conditions were not included in the study. Patients lacking any of the anthropometric or clinical and metabolic parameters were excluded from statistical analysis. The final sample amounted to 549 patients.

The study included a questionnaire, anthropometric data and laboratory examination. For the purposes of this study, only the following information was used: sex, age, data on physical activity, smoking and alcohol consumption, as well as data on anthropometric and laboratory tests required for MetS determination. Anthropometric measurements were performed according to generally accepted requirements [2]. Waist circumference was (WC) measured with a soft centimeter tape, and the results were evaluated in centimeters (cm). WC was measured midway between the last ribs and the top of the pelvis at the upper anterior iliac crest (approximately at the level of the umbilicus). Blood pressure (BP) was measured using a non-automatic sphygmomanometer with the necessary requirements for correct BP recording. According to the results of two measurements with a 5-minute interval, the average BP was determined.

Blood sampling for laboratory analysis was performed in all patients from the ulnar vein after 12-hour fasting. All laboratory tests were performed in the laboratory of the clinic of the H.A. Yasavi International Kazakh-Turkish University with obligatory external and internal control.

Biochemical studies of blood lipid spectrum parameters included determination of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) by standard enzymatic methods on a biochemical analyzer Cobas Integra-400 from Roche (Germany). Fasting blood glucose was determined after 12-hour fasting by taking capillary blood from the finger by express method using an Optium Xceed glucometer calibrated for venous blood plasma by Abbott Diabetes Care Ltd (UK). The results were evaluated in mmol/L.

MetS was diagnosed according to IDF (2005) criteria: abdominal obesity (waist circumference (WC) in men ≥ 94 cm, in women ≥ 80 cm) and any two of the following: 1) TG ≥ 1.7 mmol/L; 2) HDL-C in men < 1.03 mmol/L, in women < 1.29 mmol/L or hypolipidemic therapy; 3) CAD ≥ 130 or DA ≥ 85 mm Hg or antihypertensive therapy; 4) fasting glycemia ≥ 5.6 mmol/L or the fact of previously diagnosed type 2 DM [7].

Data were analyzed using the statistical software package SPSS 25 (SPSS Inc, Chicago, IL). Quantitative data were presented as mean values (M) and standard deviations (SD). Two independent samples were compared using Student's unpaired t-test. Categorical data were presented as percentages and analyzed using Pearson's chi-square test.

The association between the presence of MetS and lifestyle indicators, including sitting time during the working day and physical activity, was assessed using multivariate logistic regression analysis, in which MetS was used as a binary response variable. Independent variables were entered using the forced entry method. Gender, age,

smoking, and alcohol consumption were also entered into the model as potential confounding factors. Age was entered into the regression model as a categorical variable: <40 , $40-49$, $50-59$, and $60+$ years. Smoking and alcohol use were entered as dichotomous variables. Unadjusted (uOR) and adjusted (aOR) odds ratios with 95% confidence intervals (CI) were calculated. For ranked independent variables, a test for linear trend was estimated by introducing the ranked variable categories into the model as a continuous variable. The critical level of significance (p) for statistical hypothesis testing was taken as 0.05.

The study was approved by the ethical committee of H. A. Yasavi International Kazakh-Turkish University (Protocol №30 dated 30.05.2024y.).

Results

The final patient sample was 549 patients, as study participants without data on any of the sociodemographic factors and on any of the lipid and carbohydrate metabolism parameters were excluded from the analysis.

Data from 126 men and 423 women were used for analysis. In the study population, smokers amounted to 10.0%. The proportion of alcohol drinkers amounted to 11.1%.

Socio-demographic and clinical characteristics of the study sample depending on gender are presented in Table 1. Statistically significant differences between men and women were revealed in age categories ($p=0.023$), smoking, and alcohol consumption. The proportion of MetS occurrence in the studied sample was statistically significantly ($p=0.003$) higher among men (52.4%) compared to women (37.1%). Both men and women showed comparable results in terms of time and level of physical activity (at least 150 min per week) (Table 1). The identified differences were taken into account in the subsequent regression analysis.

When comparing anthropometric and basic clinical and metabolic parameters depending on the sitting time during the working day, statistically significant differences were found in WC ($p=0.001$), thigh volume ($p<0.001$), body weight ($p<0.001$), triglyceride levels ($p=0.011$) and fasting glucose levels ($p<0.001$). The indicated parameters were higher in patients who spent 5 hours or more sitting during the day (Table 2).

To confirm the identified differences, a logistic regression analysis was conducted, taking into account potential confounding factors such as gender, age, smoking, and alcohol consumption. The results of the multivariate logistic regression analysis (Table 3) demonstrate a statistically significant, direct proportional relationship between sitting time and the presence of MetS, which was maintained after adjusting for confounding factors. (aOR=2.98, CI=2.01-4.42; p for trend <0.001). In contrast, a statistically significant inversely correlation was found with physical activity level after adjusted analysis (aOR =0.65, CI=0.43-0.88; p for trend=0.049). Statistically significant associations were found between the odds of having MetS according to gender (uOR=1.86, CI=1.25-2.78; p for trend=0.002), alcohol consumption (uOR =2.32, CI=1.35-3.98; p for trend=0.002), and smoking (uOR =1.87, CI=1.07-3.28; p for trend=0.028) in the unadjusted analysis.

Table 1.

Socio-demographic and clinical characteristics of the study sample.

		Total		Men (n=126)		Woman (n=423)		p
		n	%	n	%	N	%	
Age	<40	84	15,3	20	15,9	64	15,1	0,023
	40-49	134	24,4	26	20,6	108	25,5	
	50-59	166	30,2	29	23,0	137	32,4	
	> 60	165	30,1	51	40,5	114	27,0	
Alcohol Consumption	Yes	61	11,1	36	28,6	25	5,9	<0.001
	No	488	88,9	90	71,4	398	94,1	
Smoking	Yes	55	10,0	43	34,1	12	2,8	<0.001
	No	494	90,0	83	65,9	411	97,2	
Presence of MetS	Yes	223	40,6	66	52,4	157	37,1	0,003
	No	326	59,4	60	47,6	266	62,9	
Sitting time	Less than 5 hours during the working day	221	40,3	47	37,3	174	41,1	0,470
	5 hours or more during the working day	328	59,7	79	62,7	249	58,9	
Moderate-intensity physical activity (150 minutes per week or more)	No	407	74,1	87	69,0	320	75,7	0,164
	Yes	142	25,9	39	31,0	103	24,3	$\chi^2=2,207$ P=0,164

Table 2.

Anthropometric and basic clinical and metabolic parameters depending on sitting time.

Clinical and metabolic parameters	Sitting during the working day		p
	less than 5 hours a day	5 hours or more	
WC	93,31 (14,63)	97,39 (14,29)	0,001
Thigh volume	105,45 (11,30)	109,16 (12,15)	<0.001
Body weight	74,06 (14,67)	79,41 (16,24)	<0.001
SBP	122,84 (19,14)	124,42 (19,99)	0,352
DBP	79,60 (11,76)	80,06 (11,04)	0,642
TG	1,55 (0,72)	1,73 (0,97)	0,011
Fasting glucose	4,94 (0,55)	6,01 (2,23)	<0.001
HDL-C	1,36 (0,47)	1,28 (0,66)	0,130
LDL-C	2,74 (0,84)	3,02 (0,77)	0,272

After adjusting for the remaining potential confounding factors, the relationship between MetS and other variables such as gender, smoking, and alcohol consumption was not statistically significant. This suggests a significant role for

modifiable risk factors, such as a sedentary lifestyle and physical activity level, in the development of metabolic syndrome in our study population. Among non-modifiable risk factors, age remains statistically significant.

Table 3.

Binary logistic regression results: unadjusted (uOR) and adjusted (aOR) odds ratios with 95% confidence intervals (CI) in the study sample.

Indicator	MetS yes/no					
	uOR	95% CI	P	aOR *	95% CI	P
1	2	3	4	5	6	7
Sitting_time			<0,001			<0.001
Less than 5 hours during the working day	1,00	Reference		1,00	Reference	
5 hours or more per day during the working day	3,06	2,11; 4,44		2,98	2,01; 4,42	
Moderate-intensity physical activity (150 minutes per week or more)			0,128			0,049
No	1,00	Reference		1,00	Reference	
Yes	0,74	0,49; 1,09		0,65	0,43; 0,88	
Gender			0,002			0,156
Woman	1,00	Reference		1,00	Reference	
Men	1,86	1,25; 2,78		1,44	0,87; 2,38	
Age			<0,001			<0,001
<40	1,00	Reference		1,00	Reference	
40-49	2,24	1,12; 4,51		2,45	1,19; 5,05	
50-59	4,61	2,37; 8,97		4,74	2,38; 9,44	

Continuation of Table 3.

1	2	3	4	5	6	7
> 60	7,41	3,80; 14,44		7,15	3,57; 14,32	
Alcohol Consumption			0,002			
No	1,00	Reference		1,00	Reference	0,170
Yes	2,32	1,35; 3,98		1,56	0,84; 2,90	
Smoking			0,028			
No	1,00	Reference		1,00	Reference	0,177
Yes	1,87	1,07; 3,28		1,58	0,79; 3,19	
Note - * adjusted odds ratios were calculated with adjustment for age, gender, smoking and alcohol consumption						

Discussion

The results obtained from our study are similar to those of other similar studies. Lack of physical activity and poor cardiorespiratory fitness are consistently associated with an increased risk of chronic diseases, including type 2 diabetes and cardiovascular disease [13].

Exercise has well-described cardiovascular benefits and has been shown to improve biomarkers of MetS by reducing body weight, waist circumference and blood pressure, as well as improving circulating lipids and glucose profiles [8].

In combination with diet, physical activity is more effective in MetS compared to exercise alone or diet alone (67.4%, 23.5%, and 35.3%, respectively). The effect of a structured combined exercise program on weight loss is presumed to increase with prolonged exercise [11].

The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and American College of Sports Medicine (ACSM) guidelines recommend that all adults engage in at least 30 minutes of moderate-intensity physical activity per day to prevent chronic diseases, including type 2 diabetes and cardiovascular disease. These recommendations also emphasize the presence of physical activity, also its intensity and regularity. The findings suggest that men with sedentary lifestyles are more prone to metabolic syndrome than men who adhere to the CDC-ACSM recommendations, i.e., those who engage in at least 3 h-kg⁻¹ of at least moderate-intensity physical activity or physical activity. An active lifestyle controls low plasma high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels and reduces weight, hypertriglyceridemia, and arterial hypertension [19].

New evidence shows that reducing a sedentary lifestyle may also reduce metabolic risk. The American Diabetes Association and similar organizations in other countries have recently added recommendations for sedentary lifestyle to their Physical Activity Guidelines Activity Tracker-Based Metrics as Digital Markers of Cardiometabolic Health in Working Adults: Cross-Sectional Study [13].

A recent prospective cohort study involving 16,209 participants in Amsterdam, the Netherlands, showed that the prevalence of MetS in Dutch origin was 20.6% for men and 9% for women; whereas for participants of African Surinamese origin, the prevalence was 15.4% for men and 14.9% for women [15].

A cross-sectional study of 1,000 people aged 20 to 70 years living in an urban area in northern Iran found that high FA (compared with low FA) was inversely associated with MetS similar to a large study of 10,367 participants aged 37-66 years conducted in Poland. Also found that participants who reported low FA levels had a higher risk of

MetS than those who reported high FA levels. Moreover, a recent study involving 4865 adults in China found that higher levels of moderate and severe physical activity and total physical activity were associated with a lower risk of MetS [20].

A cross-sectional study of 750 patients from central rural India showed that physical activity was negatively correlated with TG and TC levels but did not correlate with HDL-CS levels [3].

Physical exercise significantly increased aerobic and muscular endurance, muscle mass and HDL. According to the results of a study conducted by Turkish scientists prolonged sitting time is associated with impaired lipid metabolism, while sufficient physical activity levels are favorably associated with fasting fat oxidation metabolic flexibility in sedentary and physically inactive adults with MetS. Although a causal relationship could not be determined due to cross-sectional study conditions, the results suggest that reducing sedentary lifestyle time and increasing physical activity of even mild intensity may help in the prevention of metabolic diseases in at-risk groups due to their favorable effects on lipid and carbohydrate metabolism [14].

The large geographic variation in the prevalence of MetS emphasizes the importance of environmental and lifestyle factors, such as excess calories in the diet and physical inactivity, as major contributors to the disease [1]. Low physical fitness is a major risk factor for MetS and overall mortality. Convincing evidence has shown that a high amount of sedentary behavior is associated with an increased risk of developing a range of chronic diseases and mortality [12].

The WHO recommendation is to limit time in a sedentary position in favor of even low-intensity activity. More health benefits can be gained by being active for at least 300 minutes per week [19]. Each clinical component of MetS can be modified by physical activity, which is an inexpensive and therefore readily available way to prevent and treat metabolic syndrome [18].

Conclusion.

The results of the conducted research suggest a statistically significant role for modifiable lifestyle factors, such as a sedentary lifestyle and lack of physical activity, in the development of metabolic syndrome. Personalized management tactics for patients with metabolic syndrome, by correcting modifiable lifestyle factors, can help prevent complications. To confirm these causal relationships, it is necessary to conduct further research. Specifically, it would be useful to analyze the influence of these lifestyle factors

on changes in clinical and metabolic parameters within a cohort over time, as part of a prospective study.

Competing interests: None declared.

Acknowledgements: None.

Funding: This research is funded by the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (Grant no. AP19676909)

Authors' contributions:

Nuskabayeva G.O. and Sadykova K.Zh. conceived the study; Turmanbayeva A.A. and Nurdinov N.S. acquired the data; Sadykova K.Zh., Kemelbekov K.S. and Nuskabayeva G.O. contributed to data analysis;

Turmanbayeva A.A., Sarsenbayeva G.Zh. and Sadykova K.Zh. drafted the manuscript;

Nuskabayeva G.O., Seidakhmetova A.A. and Nurdinov N.S. contributed to critical evaluation and revisions of the manuscript.

All authors read and approved the final version of the paper.

References:

1. Alsten S.K., Rabkin K.S., Sawada N., Shimazu T., Charvat H., Yamaji T., et al. Metabolic syndrome, physical activity, and inflammation: a cross-sectional analysis of 110 circulating biomarkers in Japanese adults. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2020. (8), 1639-1646. www.pub.med.com.29 http://doi.org.10.1158/1055-9965.Epi-19-1513.

2. Assel Sadykova, Zhanar Shalkharova, Zhanat Shalkharova, Karlygash Sadykova, Kamshat Madenbay, Mira Zhunissova, Gulnaz Nuskabayeva, Saltanat Askarova, Andrej Grijbovski Metabolic syndrome and its components in southern Kazakhstan: a cross-sectional study», *International Health*, Volume 10. Lancet, Issue 4, July 2018, Pages 268–276, https://doi.org/10.1093/inthealth/ihy 027.

3. Babita Bondge, Jyoti Jain, Mangesh Warkad, Madhura Joshi, Subhash More, Saiprasath Janaarthan. Association of Physical Activity with Lipid Profile in Healthy Subjects: A Cross Sectional Study in Tertiary Care Hospital from Central Rural India. www.pub.med.com. 2021 25(6): 520-526. Nov-Dec. http://doi.org.10.4103/ijem.ijem_327_21.

4. Cuchel M., McGowan M.P. Familial hypercholesterolaemia: too many lost opportunities. 2021 Nov 6. 398(10312): 1667-1668. www.pub.med.com. http://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01372-6.

5. Catalina Mascaró, Cristina Bouzas, Josep Tur. Association between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Mediterranean Lifestyle: A Systematic Review. 2021 23. 14(1):49. Dec. www.pub.med.com http://doi.org/10.3390/nu14010049.

6. Esther M.F. van Sluijs, Ulf Ekelund, Inacio Crochemore-Silva et al. Physical activity behaviours in adolescence: current evidence and opportunities for intervention. 398(10298): 429-442. Affiliations expand, Jul 31. http://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01259-92021.

7. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf (accessed 24.08.2005).

8. Irene Sequi-Dominguez, Celia Alvarez-Bueno, Vicente Martinez-Vizcaino, Rubén Fernandez-Rodriguez,

Alicia Del Saz Lara, Iván Caverro-Redondo. Effectiveness of Mobile Health Interventions Promoting Physical Activity and Lifestyle Interventions to Reduce Cardiovascular Risk Among Individuals With Metabolic Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. 31. 22(8):e17790. www.pub.med.com. 2020 Aug http://doi.org/10.2196/17790.

9. Jonathan Myers, Peter Kokkinos, Eric Nyelin. Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome. 2019 Jul; 11(7): 1652. www.pub.med.com. http://doi.org/10.3390/nu11071652.

10. Jonathan Myers, Peter Kokkinos, Eric Nyelin. Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome». 2019 Jul 19. www.pub.med.com. PMID:31331009. http://doi.org/10.3390/nu11071652PMCID: PMC6683051.

11. Joseph M.S., Tincopa M.A., Walden P., Jackson E., Conte M.L., Rubenfire M. The Impact of Structured Exercise Programs on Metabolic Syndrome and Its Components: A Systematic Review». *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019. 12: 2395–2404. http://doi.org/10.2147/DMSO.S211776.

12. Koenigstein K., Dipla K., Zafeiridis A. Vascular exercise: molecular and clinical effects of exercise on vascular health. A narrative review. *Cells* 2023. 12 (21), 2544. http://doi.org.10.3390/cells12212544.

13. Lakka T.A., Laaksonen D.E., Lakka H.-M., Mannikko N., Niskanen L.K., Rauramaa R. Sedentary Lifestyle, Poor Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol. 35, No. 8, pp. 1279–1286, 2019. http://doi.org/10.2196/17798.

14. Long Y., Tang L., Zhou Y., Zhao S., Zhu H. Causal relationship between gut microbiota and cancers: a two-sample Mendelian randomisation study. *BMC Med.* 2023 Feb 21. 21(1):66. http://doi.org.10.1186/s12916-023-02761-6.

15. Manon Balvers, Marcus de Goffau, Natal van Riel, Bert-Jan van den Born et al. Ethnic variations in metabolic syndrome components and their associations with the gut microbiota: the HELIUS study. 2024. 20. 16(1):41. Mar. www.pub.med.com. http://doi.org/10.1186/s13073-024-01295-7.

16. Oppert D.M., Bellich A., Chiangur K. Physical activity in the management of obese individuals. *Eur. J. Intern Med.* 2021. 93, 8-12. http://doi.org.10.1016/j.ejim.2021.04.028

17. Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018. 20:12. http://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z.

18. Tomasz Chomiuk, Natalia Niezgodna, Natalia Niezgodna, Artur Mamcarz, Artur Mamcarz, Daniel li, Daniel Śliż. *Physiol. Exercise Physiology* Volume 19 February 2024 Sec. http://doi.org.10.3389/fphys.2024.1365761.

19. Yuri Rykov, Thuan-Quoc Thach, Gerard Dunleavy, et al. Activity Tracker-Based Metrics as Digital Markers of Cardiometabolic Health in Working Adults: Cross-Sectional Study. 2020 Jan 31;8(1):e16409. www.pub.med.com. http://doi.org/10.2196/16409.

20. Yuxuan Tan, Yingyin Fu, Huojie Yao, Xiaomei Wu, Zhiyu Yang et al. Relationship between phthalates exposures and hyperuricemia in U.S. general population, a multi-cycle study of CHINES 2007-2016. 2023 Feb 10. 859(Pt.1): 160208. www.pub.med.com. http://doi.org/10.1016.

Information about authors:

Ainur A. Turmanbayeva - Master of medical sciences, 2nd year doctoral student on the educational program D141 Medicine (8D10110-«Medicine»), ORCID 0009-0004-4263-8157, Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkistan city, Republic of Kazakhstan. Postal address: 161200, Republic of Kazakhstan, Turkestan, Bekzat Sattarkhanov Avenue, 29/3, E-mail: ainur.turmanbaeva@ayu.edu.kz; Phone: +7 747 816 93 37.

Karlygash Zh. Sadykova - PhD, associate professor, head of «Special clinic subjects» department, ORCID 0000-0002-9120-8565; Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University; Turkistan city, Republic of Kazakhstan; e-mail: karlygash.sadykova@ayu.edu.kz, Phone: +7 707 731 64 76

Gulnaz O. Nuskabaeva - Candidate of medical sciences, associate professor, head of «Special clinic subjects» department, ORCID 0000-0003-2139-3221; Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University; Turkistan city, Republic of Kazakhstan; e-mail: nuskabaeva.gulnaz@ayu.edu.kz, Phone: +7 705 285 31 31

Nursultan S. Nurdinov - PhD, senior lecturer, department of "Special clinic subjects", ORCID 0000-0001-5341-7211; International Kazakh-Turkish University named after H.A. Yassavi; Turkistan city, Republic of Kazakhstan; e-mail: nursultan.nurdinov@ayu.edu.kz; Phone: +7 705 378 78 91

Gulzat Zh. Sarsenbayeva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department “Social health insurance and public health”, num: 87017496288, e-mail: gulzat.zh@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1518-6528>, JSC South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan;

Kanatzhan S. Kemelbekov – PhD., Head of the Department “Pediatrics-1, num: 87085334300, e-mail:kanat-270184@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-1619-6278>, JSC South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan;

Aizat A. Seidakhmetova – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of "Emergency Medicine and Nursing", num: 87017671448, e-mail: aizat67@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5794-3814>, JSC South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan;

Corresponding author:

Turmanbayeva Ainur Azimkhanovna - Master of medical sciences, 2nd year doctoral student on the educational program D141 Medicine (8D10110-«Medicine»), ORCID 0009-0004-4263-8157, Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkistan city, Republic of Kazakhstan.

Postal address: 161200, Republic of Kazakhstan, Turkestan, Bekzat Sattarkhanov Avenue, 29/3

E-mail: ainur.turmanbaeva@ayu.edu.kz.

Phone: +7 747 816 93 37

Received: 30 April 2024 / Accepted: 18 September 2024 / Published online: 31 October 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.007

UDC 616.379-008.64:616.12:575.174.015.3



RELATIONSHIP OF THE rs564398 POLYMORPHISM OF THE ANRIL GENE (CDKN2B) WITH COMPLICATIONS OF TYPE 2 DIABETES, PARTICULARLY WITH THE CARDIOVASCULAR FORM OF DIABETIC NEUROPATHY

Nazira B. Bekenova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3312-3299>**Alisher D. Aitkaliyev**¹, <https://orcid.org/0009-0002-9624-2663>**Balzhan S. Kassiyeva**¹, <https://orcid.org/0000-0002-8452-7146>**Tamara A. Vochshenkova**¹, <https://orcid.org/0000-0003-0935-6217>**Akmaral B. Suleimenova**¹,**Valerji V. Benberin**¹,¹Gerontology Center, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration, Astana, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. It is known that cardiovascular diabetic neuropathy or cardiac autonomic neuropathy plays a role in the pathogenesis of vascular damage and subsequent cardiac artery disease, which can lead to disability. Currently, genetic mechanisms in the development of cardiac diabetic neuropathy are of interest.

Objective of the study. To evaluate the association of the polymorphisms rs1011970, rs62560775, rs72652411, and rs564398 of the ANRIL gene (CDKN2B) with cardiac autonomic neuropathy to identify genetic markers of cardiovascular complications in diabetic patients of the Kazakh population.

Materials and methods. A case-control study included 67 patients with diabetes complicated by cardiovascular diabetic neuropathy and 234 individuals in the control group. The research was conducted at the Medical Center Hospital of the President's affairs Administration of the Republic of Kazakhstan. Genotyping was performed using real-time PCR. Statistical analysis was conducted using Chi-square methods and odds ratio (OR) calculation with a 95% confidence interval (CI). Statistical calculations were carried out using the Gen Expert genetic calculator.

Results. According to the findings, only the polymorphism rs564398 of the ANRIL gene (CDKN2B) was associated with cardiac neuropathy ($p=0.03$). The C allele and CC genotype predispose to disease (1.72 (1.10-2.69) and 1.89 (1.08 – 3.31), respectively). The remaining polymorphisms rs1011970, rs62560775, and rs72652411 were not associated with the outcome of diabetes in our sample.

Conclusions. Thus, the polymorphism rs564398 of the ANRIL gene (CDKN2B) is associated with a predisposition to cardiac autonomic diabetic neuropathy. Further research in this area will help assess its impact on the development of cardiac autonomic neuropathy.

Keywords. Cardiovascular diabetic neuropathy, diabetes mellitus, genetic polymorphism, Kazakh population.

Резюме

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА rs564398 ГЕНА ANRIL (CDKN2B) С ОСЛОЖНЕНИЯМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА, В ЧАСТНОСТИ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ФОРМОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Назира Б. Бекенова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3312-3299>**Алишер Д. Айткалиев**¹, <https://orcid.org/0009-0002-9624-2663>**Балжан С. Касиева**¹, <https://orcid.org/0000-0002-8452-7146>**Тамара А. Воженкова**¹, <https://orcid.org/0000-0003-0935-6217>**Акмарал Б. Сулейменова**¹,**Валерий В. Бенберин**¹,¹ Центр Геронтологии, Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, г. Астана, Республика Казахстан.

Актуальность. Известно, что кардиоваскулярная форма диабетической нейропатии (КФДН) или кардиальная автономная нейропатия (КАН) участвует в патогенезе повреждения сосудов и последующей ишемической болезни

сердца, что может привести к инвалидизации. На сегодняшний день представляют интерес генетические механизмы в развитии кардиальной диабетической нейропатии.

Цель исследования: оценить связь полиморфизмов rs1011970, rs62560775, rs72652411, rs564398 гена ANRIL (CDKN2B) с кардиальной автономной нейропатией для выявления генетических маркеров развития сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом казахской популяции.

Материалы и методы. В исследовании случай-контроль приняли участие 67 пациентов с сахарным диабетом, осложненным кардиоваскулярной диабетической нейропатией и 234 человека контрольной группы. Исследования проводились в Больнице Медицинского центра управления делами Президента (г. Астана, Казахстан). Было проведено генотипирование методом ПЦР в режиме Реал-тайм. Статистический анализ проводился с использованием методов Хи-квадрат, расчета отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистические расчеты проводились с помощью генетического калькулятора Gen Expert.

Результаты. Согласно полученным результатам, только полиморфизм rs564398 гена ANRIL (CDKN2B) был ассоциирован с кардиальной нейропатией ($p=0,03$, соответственно). Так, С аллель и СС генотип предрасполагает к развитию заболеваний (1.72 (1.10-2.69) и 1.89 (1.08 – 3.31), соответственно). Оставшиеся полиморфизмы rs1011970, rs62560775, rs72652411 не были связаны с исходом сахарного диабета в нашей выборке.

Выводы. Таким образом, полиморфизм rs564398 гена ANRIL (CDKN2B) ассоциирован с предрасположенностью к сердечной автономной диабетической нейропатии. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят оценить его влияние на развитие сердечной автономной нейропатии.

Ключевые слова: кардиоваскулярная форма диабетической нейропатии, сахарный диабет, генетический полиморфизм, казахская популяция.

Түйіндеме

ҚАНТ ДИАБЕТИНІҢ АСҚЫНУЛАРЫ БАР ANRIL(CDKN2B) ГЕНІНІҢ rs564398 ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ АССОЦИАЦИЯСЫ 2 ТИПТІ ҚАНТ ДИАБЕТИ, АТАП АЙТҚАНДА ДИАБЕТТІК НЕЙРОПАТИЯНЫҢ ЖҮРЕК-ТАМЫР ТҮРІМЕН

Назира Б. Бекенова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3312-3299>

Алишер Д. Айткалиев¹, <https://orcid.org/0009-0002-9624-2663>

Балжан С. Касиева¹, <https://orcid.org/0000-0002-8452-7146>

Тамара А. Вощенкова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0935-6217>

Акмарал Б. Сулейменова¹,

Валерий В. Бенберин¹,

¹ Қазақстан Республикасы Президентінің іс басқармасы Медициналық орталығының Ауруханасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Диабеттік нейропатияның жүрек-қантамырлық түрі (ДНЖҚТ) немесе жүректің вегетативті нейропатиясының (ЖВН) мүгедектікке әкелетін қан тамырларының зақымдануы және кейінгі жүректің ишемиялық ауруы патогенезіне қатысатыны белгілі. Бүгінгі күні кардиологиялық диабеттік нейропатияның дамуындағы генетикалық механизмдер қызығушылық тудырады.

Зерттеудің мақсаты: Қазақ популяциясындағы қант диабетінің жүрек-қантамырлық асқынуларына себепті генетикалық маркерларын анықтау үшін ANRIL генінің (CDKN2B) rs1011970, rs62560775, rs72652411, rs564398 полиморфизмдерінің жүректің вегетативті нейропатиясымен байланысын зерттеу.

Материалдар мен әдістер. Жағдай-бақылау зерттеуіне жүрек-қантамырлық диабеттік нейропатиясымен асқынған қант диабеті бар 67 пациент және 234 сау адам қатысты. Зерттеулер Президент Іс Басқармасының Медициналық орталығының ауруханасында (Астана қ., Қазақстан) жүргізілді. Нақты уақыт режимінде ПТР әдісімен генотиптеу жүргізілді. Статистикалық талдау Хи-квадрат әдістерін қолдана отырып, 95% сенімділік интервалымен (сі) коэффициенттерді есептеу арқылы жүргізілді. Статистикалық есептеулер genexpert генетикалық калькуляторы арқылы жүргізілді.

Нәтижелер. Алынған нәтижелерге сәйкес, тек ANRIL генінің rs564398 полиморфизмі (CDKN2B) жүрек нейропатиясымен байланысты болды ($p=0,03$). Сонымен, С аллель және СС генотип аурулардың дамуына бейім (1.72 (1.10-2.69) және 1.89 (1.08 – 3.31), сәйкесінше).

Қорытындылар. Осылайша, ANRIL генінің (cdkn2b) rs564398 полиморфизмі жүрек автономды диабеттік нейропатияға бейімділікпен байланысты. Осы бағыттағы қосымша зерттеулер оның жүрек автономды нейропатиясының дамуына әсерін бағалайды.

Түйінді сөздер: диабеттік нейропатияның жүрек-қантамырлық түрі, қантты диабет, гендік полиморфизм, қазақ популяциясы.

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Bekenova N.B., Aitkaliev A.D., Kassiyeva B.S., Vochshenkova T.A., Suleimenova A.B., Benberin V.V. Relationship of the rs564398 polymorphism of the ANRIL gene (CDKN2B) with complications of type 2 diabetes, particularly with the cardiovascular form of diabetic neuropathy // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2024. Vol.26 (5), pp. 55-61. doi 10.34689/SH.2024.26.5.007

Бекенова Н.Б., Айткалиев А.Д., Касиева Б.С., Вощенкова Т.А., Сулейменова А.Б., Бенберин В.В. Связь полиморфизма rs564398 гена ANRIL (CDKN2B) с осложнениями сахарного диабета 2 типа, в частности с кардиоваскулярной формой диабетической нейропатии // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (5). С. 55-61. doi 10.34689/SH.2024.26.5.007

Бекенова Н.Б., Айткалиев А.Д., Касиева Б.С., Вощенкова Т.А., Сулейменова А.Б., Бенберин В.В. Қант диабетінің асқынулары бар ANRIL(CDKN2B) генінің rs564398 полиморфизмінің ассоциациясы 2 типті қант диабеті, атап айтқанда диабеттік нейропатияның жүрек-тамыр түрімен // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (5). Б. 55-61. doi 10.34689/SH.2024.26.5.007

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic condition that negatively affects patients' quality of life and overall life expectancy. T2DM is a chronic condition in which the body cannot effectively use insulin to absorb glucose due to cellular insensitivity to insulin. As a result, high glucose levels can damage coronary vessels and nerves that control heart function [11].

A significant complication of T2DM in terms of predicting cardiovascular and overall mortality is diabetic cardiovascular autonomic neuropathy (CAN), characterized by altered signalling pathways in neuronal cells and a chronic, progressive, and diffuse course. The development of diabetes-associated CAN is closely related to the dysfunction of innervation of the heart and blood vessels because the high blood glucose levels damage small blood vessels that nurture the nerves [22]. Typically, the vagal nerve, the longest parasympathetic nerve, is the first to be affected in CAN. This initial impairment results in resting tachycardia increased sympathetic nervous system activity, and abnormalities in both left ventricular systolic and diastolic functions [3, 21]. Over time, it ultimately leads to impaired cardiovascular function. As CAN progresses, there is a continued escalation in sympathetic tone, accompanied by denervation of the sympathetic nervous system [3]. CAN usually begins as a subclinical condition, characterized by reduced heart rate variability (HRV) during deep breathing, and gradually advances to more severe stages [21]. Advanced stages of CAN manifest in various clinical conditions, including vessel atherosclerosis, orthostatic hypotension, and chronic kidney disease (CKD) [19, 25, 26].

T2DM-associated CAN are heterogeneous and polygenetic disorders with multifactorial pathogenesis, influenced by the interplay of different genes and the environment [3,24].

The chromosomal locus 9p21.3, known as a genomic risk zone for cardiovascular diseases, includes two distinct haplotypes, which are widely distributed among different populations. These haplotypes consist of adjacent blocks of 50-100 single nucleotide polymorphisms (SNPs) separated by a recombination peak. They exhibit linkage disequilibrium, ensuring non-random co-inheritance for each disease [9].

Recent GWAS have identified numerous genetic loci associated with T2DM-associated cardiovascular complications, with one of the most consistently significant loci across multiple populations being the ANRIL (CDKN2B)

gene on chromosome 9p21.3 [8]. Genetic polymorphisms in the ANRIL gene have been implicated in developing and regulating lipid metabolism, nerve repair and regeneration [5,20,28,30]. However, the polymorphisms as genetic risk factors for CAN development remain unclear.

In recent GWAS studies, several variants were identified at the CDKN2B gene locus as risk for coronary artery disease (CAD) / myocardial infarction (MI) in ethnic Saudi Arabs [23]. These SNPs included among others, the rs10738607, rs564398, rs1412829, rs10120688, rs4977756, rs10757274, rs4977574 and rs1333045.

Abdul Azeez *et al.* revealed that three of the SNPs, the rs564398, rs4977574 and rs1333042, were strongly associated with CAD/MI in the Arabian population [1]. Some of these SNPs have further been implicated in CAD/MI in various other ethnic groups [1,2,10,18], pointing to the likelihood of this genomic locus constituting an important risk candidate for the cardiovascular complications. Therefore, validation studies are required to confirm the significance of this genomic locus as a cardiovascular risk factor for any ethnic group.

Objective of the study is to evaluate the association of the polymorphisms rs1011970, rs62560775, rs72652411, and rs564398 of the ANRIL gene (CDKN2B) with cardiac autonomic neuropathy in order to identify genetic markers for the development of cardiovascular complications in diabetic patients of the Kazakh population.

Materials and methods**Study Design and patients' selection**

The study included 67 patients with CAN and 234 patients without CAN regardless of diabetes presence (overall group). All study participants were of Kazakh nationality. Patient recruitment took place in the therapeutic department of the Medical Centre Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan from September 2017 to August 2022. The control group was formed from individuals undergoing preventive check-ups at the same hospital.

The diagnosis of type 2 diabetes was established according to the American Diabetes Association (ADA, 2019) criteria. The diagnosis of CAN was established based on Holter monitoring indicators. A 24-hour Holter monitoring system, Medilog DARWIN ECG from Switzerland, was used for this purpose. The following parameters were evaluated: SDNN, RMSSD, pNN50, HRV, HF, LF, and HF/LF. If three or more indicators were outside the normal range, a diagnosis of CAN was made.

Individuals in the control group were excluded from having diagnoses of diabetes and CAN based on historical, objective, and laboratory/instrumental data (glucose level determination, treadmill test, electrocardiography, and Holter monitoring results).

The inclusion criteria for the case group were confirmed diagnosis, age 18 years and older, and Kazakh nationality. Exclusion criteria included genetic diseases in medical history, hypothyroidism or hyperthyroidism, arrhythmias, implantation of LVAD within the last 3 months, regular alcohol consumption (more than 80 mg/day), anemia (Hb<110), cancer, kidney disease, severe cardiovascular diseases, liver disease, terminal stage of hematopoiesis, autoimmune diseases affecting autonomic nerve fibres such as systemic lupus erythematosus, concomitant degenerative diseases (e.g., Parkinson's disease or multiple system atrophy), medications affecting heart rates such as beta-blockers, verapamil, diltiazem, amiodarone, or nitrates, and pregnant or lactating women.

The inclusion criteria for the control group were the exclusion of diabetes, CAN diagnoses, age 18 years and older, and Kazakh nationality. Exclusion criteria were analogous to those of the case group.

Demographic data including gender, age, height, weight, and ethnic background were obtained from the medical records of the study participants.

Fasting glucose levels were determined from venous blood samples. Blood samples were taken from the antecubital vein in the procedure room after a 12-hour fast. Plasma was separated by centrifugation at 1000×g (4°C) for 10 minutes. Plasma for further biochemical analysis was stored at -30°C. The serum obtained after centrifugation was used for analysis on the same day as the blood draw. Levels of glucose, total cholesterol, triglycerides (TG), HDL cholesterol (HDL-C), and LDL cholesterol (LDL-C) were measured using an enzymatic method on an automated biochemical analyzer, the Architect s 8000, manufactured by Abbott Laboratories, USA.

Body Mass Index (BMI) was calculated by dividing weight in kilograms by the square of height in meters.

Isolation of DNA and Genotyping

DNA extraction from blood samples was carried out using kits from the DSMZ-German Collection of Microorganisms and Cell Cultures (Germany, catalogue number ACC11) following the manufacturer's instructions. DNA extraction was performed automatically using the AutoMate Express™ Instrument. The iPrep™ Purelink™ gDNA Blood Kit was used for this purpose. Initially, tubes were prepared and labelled according to the DNA samples. Subsequently, the Qubit® working solution was created by diluting the Qubit® dsDNA BR Reagent in the Qubit® dsDNA BR Buffer at a ratio of 1:200 for each patient. Then, 2 µl of the buffer and reagent mix were combined with 2 µl of DNA. The concentration of DNA was assessed using the Qubit™ 4 Fluorometer with the Qubit® dsDNA BR Assay Kits.

Genotyping was carried out using the innovative OpenArray technology, which enables reactions in very small volumes. Specifically designed OpenArray slides, each containing 3,072 data points, were utilized in this process. To perform genotyping, the previously extracted

DNA samples were combined with the reaction mixture in a 384-well sample plate. For each sample, 3.0 µl of OpenArray Real-time master mix and 2.0 µl of DNA sample with a concentration of 50 ng/µl were required. The total volume of the reaction mixture per well was 5 µl, and each sample was duplicated. The plate was thoroughly mixed using a shaker and then centrifuged. Probes were designed using the QuantStudio OpenArray AccuFill Plate Configurator and dried assays were provided in the designated throughholes of the genotyping plates. These plates were specifically designed with two allele-specific probes, a minor groove binder, and two PCR primers to ensure accurate and precise genotyping calls.

Statistical analysis

The dataset for the analysis consisted of personal information, laboratory data, and genotyping data from a total of 301 individuals. The analysis was performed using SPSS (IBM) version 26.0. Quantitative data were presented as medians, upper and lower quartiles (M+SD), and Me (Q 1, Q 3) and were used as continuous variables. Qualitative data is presented as frequencies and proportions. Were dichotomized: gender (male/female) and presence of diabetes mellitus (yes/no).

Quantitative data with non-normal distribution were analyzed using the non-parametric Mann-Whitney test for independent groups, and the results were reported as median (Q1; Q3). The normality of the data distribution was assessed using the Shapiro-Wilks criterion. Dichotomous and categorical variables were analyzed using the Chi-square test. A significance level of p<0.05 was considered for determining statistically significant differences.

Allele and genotype frequencies of gene polymorphisms between groups were compared using Pearson's chi-squared test and odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI). Comparisons of genotype and allele frequencies were checked against Hardy-Weinberg equilibrium. Statistical calculations were conducted using the Genetic Expert calculator for genetic analysis (http://gen-exp.ru/calculator_or.php).

Ethics

The research adhered to ethical principles and was approved by the Hospital's Local Commission on Bioethics, with permission note No. 5 issued on September 27, 2017. All medical procedures and tests were conducted under the approved standard operating procedures of the Hospital. Before participation, all individuals willingly consented to be part of the study and provided informed consent by signing appropriate documentation.

Results

Comparison of Clinical and Demographic Indicators of Patients with CAN and the Control Group

The average age of patients with CAN was significantly higher compared to patients without CAN ((58(51.5-63) and 53(69-57) respectively, p<0.001)). Among patients with CAN, men predominated with a statistical significance (p<0.001) (Table 1).

As seen in Table 1, when comparing BMI, glucose, triglycerides, total cholesterol, HDL, and LDL, significant differences were found between participants with CAN and the control group.

Table 1.

Anthropometric and clinical characteristics of 410 patients with type 2 diabetes.

	CAN		
	Case (n=67)	Control (n=234)	p
Age	58(51.5–63)	53(49–57)	<0.001 ^b
Male	46(68.6%)	75(32.1%)	<0.001 ^a
Female	21 (31.3%)	159 (67.9%)	
BMI (kg/m ²)	30.5 (27.1–33.8)	25.96 (23.3–30.1)	<0.001 ^b
Glucose (mmol/L)	8.72 (6.8–11.21)	5.17 (4.87–5.44)	<0.001 ^b
TG (mmol/L)	1.92 (1.34–2.97)	1.36 (0.92–1.57)	<0.001 ^b
Total cholesterol	5 (4.25–6.14)	5.46 (4.85–6.10)	0,04 ^b
Low-density lipoprotein (LDL)	2.85 (2.33–3.59)	3.48 (2.87–4.03)	<0.001 ^b
High-density lipoprotein (HDL)	1.06 (0.95–1.27)	1.39 (1.25–1.53)	<0.001 ^b

a- comparisons were made using the Chi-square test; *b-* Mann-Whitney U-test was used to compare mean values

The prevalence of alleles and genotypes of gene polymorphisms among patients with CAN and individuals in the control group

According to our results, the frequency of the G allele in rs1011970 predominated in both the case group and the control group (87.8% and 88.5%, respectively) over the frequency of the T allele (12.2% and 11.5%, respectively). The distribution of genotypes was also nearly identical in both groups. The GG genotype was most frequently observed: 78.9% in the group of patients with CAN and 79.9% in the control group. The heterozygous GT genotype was less common in both groups (17.7% and 17.1%, respectively). The TT genotype was rare, occurring in only 3.4% of patients with CAN and 3.0% of individuals in the control group (Table 2).

For the rs62560775 polymorphism in cases of CAN, the A allele was more prevalent compared to the G allele (91.5% and 8.5%, respectively). Similarly, in the control group, the A allele predominated over the G allele (89.7% and 10.3%, respectively). The frequency of genotype distributions was also similar between patients with CAN and the control group. In both patient and control groups, the AA genotype was most frequently observed (86.4% and 83.8%, respectively). The heterozygous AG genotype was less common (10.2% and 12.0%, respectively). The GG

genotype was very rare, occurring in only 3.4% of patients with CAN and 4.2% of individuals in the control group (Table 2).

The allele frequencies of the rs564398 polymorphism differed between patients with CAN and the control group. Specifically, the C allele was found in 77.6% of patients and 70.9% of controls, while the less frequent T allele was observed in 22.4% of patients and 29.1% of controls. Regarding genotypes, the CC genotype was present in approximately 64% of patients with CAN compared to 48.7% in the control group. The CT genotype occurred less frequently, at 27.2% among cases and 36.3% among controls. The TT genotype was less common in patients with CAN (8.8%) compared to controls (15.0%) (Table 2).

Association of 9p21.3 Locus Polymorphisms with CAN in Patients with T2DM

The study's results associating locus 9p21.3 with CAN exhibited the same results as CAD associations. Among the four polymorphisms on locus 9p21.3, only rs564398 was associated with cardiac neuropathy. Carriers of the C allele and CC genotype had 1.72 and 1.89 times higher risk of developing CAN, respectively. The remaining polymorphisms, rs1011970 and rs62560775, showed no association with the disease (Table 2).

Table 2.

The prevalence of alleles and genotypes of gene polymorphisms among patients with CAN and the control group.

Polymorphisms	Alleles/ Genotypes	Frequencies		X ²	p	OR (95%CI)	HWE	
		Case(n=67)	Control (n=234)				Case	Control
rs1011970	G	59(87.8%)	207(88.5%)	0.02	0.9	0.96 (0.53–1.74)	0.48	0.12
	T	8(12.2%)	27(11.5%)			1.04(0.57–1.88)		
	GG	53 (78.9%)	187 (79.9%)	0.02	0.99	0.95(0.49–1.86)		
	GT	12 (17.7%)	40 (17.1%)			1.06 (0.52–2.15)		
	TT	2 (3.4%)	7 (3.0%)			1.00(0.20–4.92)		
rs62560775	A	61(91.5%)	210(89.7%)	0.49	0.48	1.28(0.64–2.54)	0.003	0.11
	G	6(8.5%)	24(10.3%)			0.78(0.39–1.55)		
	AA	58 (86.4%)	196 (83.8%)	0.37	0.83	1.25(0.57–2.73)		
	AG	7 (10.2%)	28 (12.0%)			0.86(0.36–2.06)		
	GG	2 (3.4%)	10 (4.2%)			0.69(0.15–3.23)		
rs564398	T	15(22.4%)	68(29.1%)	5.64	0.02	0.58 (0.37–0.91)	0.19	0.06
	C	52(77.6%)	166(70.9%)			1.72(1.10–2.69)		
	TT	6 (8.8%)	35 (15.0%)	4.71	0.03	0.56(0.22–1.39)		
	TC	18 (27.2%)	85(36.3%)			0.64(0.35–1.18)		
	CC	43 (63.9%)	114(47.8%)			1.89(1.08–3.31)		

Discussion

The SNPs of the genetic locus 9p21.3, particularly rs564398 of the ANRIL gene, involved in the balance of cellular functions (cell cycle control, proliferation), may contribute to the development of CAN and represent potential for further exploration of their application in early diagnostics and managing diabetes.

T2DM-associated CAN is heterogeneous and polygenetic disorder with multifactorial pathogenesis, influenced by the interplay of different genes and the environment [3, 24].

The main result of the current paper is the significant association between the rs564398 polymorphism of the ANRIL gene with CAN. The study suggests the CC genotype of the rs564398 polymorphism predisposes Kazakh individuals with T2DM to the development of both CAN. The SNP rs564398 is situated approximately 100 kb upstream of the CDKN2A/2B genes, which is comprised of two protein-coding genes and a long non-coding RNA known as CDKN2B-AS (antisense to CDKN2B) or ANRIL: CDKN2B encodes p15INK4B and tumour suppressor protein (INK)-4 protein p15INK4B, while CDKN2A encodes p16INK4a [17]. These genes encode key tumour suppressor proteins regulating the cell cycle and TGF- β transformation through which it may contribute to the pathogenesis of atherosclerosis [16].

The Phenome-wide association (PheWAS) plot indicated the significant ($p \leq 0.05$) associations of rs564398 for CAD, myocardial infarction, abnormal aortic aneurysm, T2DM, heart failure, leukemia, and glaucoma esophageal squamous cell carcinoma [3, 13, 14].

The molecular manifestations of SNP rs564398 contribute to atherosclerosis development. Namely, two studies indicate that this SNP is strongly associated with ANRIL expression: it is predicted to interfere with the Ras-responsive element binding protein 1 (RREB1) binding site within the 9p21 locus (17, 34). While Ras oncogenes are widely recognized for their involvement in cancer development, they also play a role in atherosclerosis by promoting vascular aging and stimulating the expression of pro-inflammatory cytokines [6, 7].

T2DM is characterised by impaired β -cell function and decreased β -cell mass: β -cells fail to adequately compensate for insulin resistance, leading to hyperglycaemia, which subsequently causes disruptions in lipid metabolism and further deterioration of β -cell function [27]. The T allele of rs564398 was linked to a decreased rate of β -cell proliferation: the CT and TT genotypes significantly suppressed ($p < 0.0001$) glucose induction of β -cell proliferation in a study conducted by Y. Kong *et al*, indicating a practical significance of this SNP in the development or sustenance of human β -cell quantity [17].

rs564398, either individually or in combination with neighbouring SNPs, may act as an indicator of reduced β -cell proliferative capacity [17]. This concept aligns with the widely accepted notion that SNPs in the CDKN2A/B genes influence β -cell proliferation due to the known cell cycle-regulating functions of the locus genes p14, p15, and p16 [12].

In our study, rs564398 increased the risk of developing CAN. Xubin Yang *et al*. observed that patients with newly diagnosed T2DM and CAN exhibited reduced residual β -cell function compared to diabetic patients without CAN and the control group, concluding that reduced β -cell function is closely

associated with CAN in Chinese patients with T2DM [29]. With prolonged β -cell function (insulin secretion) and β -cell proliferation dysfunction or inhibition, parasympathetic nerve function may be more susceptible to hyperglycaemia damage than sympathetic nerve function [15]. Consequently, CAN, particularly parasympathetic nerve dysfunction, may manifest soon after the diagnosis of T2DM. Though no other studies identified rs564398 as a genetic indicator for CAN pathogenesis, we might assume that this SNP might increase CAN progression through the inhibition of β -cell proliferation and function.

Several limitations should be considered when interpreting the results of this study. Firstly, the sample size was relatively small, which could impact the generalizability of the findings. Secondly, the patients enrolled in this study were recruited under hospital-based circumstances, potentially limiting their representativeness of the broader diabetic population with CAN, in this case ethnically Kazakh population.

Despite potential limitations, our study has distinct advantages. We were the first to investigate genetic markers of cardiac autonomic neuropathy in individuals of Kazakh nationality and identified predisposing factors for neuropathy based on gene polymorphism

Authors' contributions: Each of the authors made an equal contribution.

Funding: Funds for research were provided by grant financing "Study of associations of some genotypes with cardiovascular form of diabetic neuropathy in the Kazakh population" (Grant No. AR 14871525).

Conflicts of Interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

Publication details: This material has not been published in other publications and is not pending review by other publishers.

References:

1. Abdul Azeez S., Al-Nafie A.N., Al-Shehri A. Intronic Polymorphisms in the CDKN2BAS1 Gene Are Strongly Associated with the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Artery Disease in the Saudi Population. *Int J Mol Sci.* 2016, 17(3), 1-10
2. AlRasheed M.M., Hefnawy M.M. *et al.* The role of CDKN2B in cardiovascular risk in ethnic Saudi Arabs: a validation study. *Gene.* 2018, 673, 206-210.
3. Ammar M.N., Lipovich L. *et al.* Genetic association of rs564398 polymorphism of the ANRIL long non-coding RNA gene and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis. *Meta Gene.* 2022, 31, 1-12.
4. Balcioglu A.S., Mudderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes.* 2015, 6(1), 80-91.
5. Bedlack R.S., Edelman D., Gibbs J.W. *et al.* APOE genotype is a risk factor for neuropathy severity in diabetic patients. *Neurology.* 2003, 60(6), 1022-1024.
6. Congrains A., Kamide K., Oguro R. *et al.* Genetic variants at the 9p21 locus contribute to atherosclerosis through modulation of ANRIL and CDKN2A/B. *Atherosclerosis.* 2012, 220(2), 449-455.
7. Cunnington M.S., Santibanez Koref M., *et al.* Chromosome 9p21 SNPs associated with multiple disease phenotypes correlate with ANRIL expression. *PLoS Genet.* 2010, 6(4), 1-17.
8. El-Lebedy D., Raslan H.M., Mohammed A.M. Apolipoprotein E gene polymorphism and risk of type 2

diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovascular diabetology*. 2016. 15, 1-11.

9. *Fan M., Dandona S., McPherson R. et al.* Two chromosome 9p21 haplotype blocks distinguish between coronary artery disease and myocardial infarction risk. *Circulation. Cardiovascular Genetics*. 2013. 6(4), 372-80.

10. *Foroughmand A.M., Nikkhah E., Galehdari H. et al.* Association Study between Coronary Artery Disease and rs1333049 and rs10757274 Polymorphisms at 9p21 Locus in South-West Iran. *Cell journal*. 2015. 17, 89-98.

11. *Glovaci D., Fan W., Wong N.D.* Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2019. 21(4), 1-8.

12. *Hannou S.A., Wouters K., Paumelle R., Staels B.* Functional genomics of the CDKN2A/B locus in cardiovascular and metabolic disease: what have we learned from GWASs? *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2015., 26(4), 176-184.

13. *Huang G., Liang D., Luo L., Lan C., Luo C., Xu H.* Significance of the lncRNAs MALAT1 and ANRIL in occurrence and development of glaucoma. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2022. 36(2), 2421-2425.

14. *Iacobucci I., Sazzini M., Garagnani P., Ferrari A., Boattini A., Lonetti A.* A polymorphism in the chromosome 9p21 ANRIL locus is associated to Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia research*. 2011. 35(8), 1052-1059.

15. *Jyotsna V.P., Sahoo A., Sreenivas V., Deepak K.* Prevalence and pattern of cardiac autonomic dysfunction in newly detected type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*. 2009. 83(1), 83-88.

16. *Kalinina N., Agrotis A., Antropova Y. et al.* Smad expression in human atherosclerotic lesions: evidence for impaired TGF- β /Smad signaling in smooth muscle cells of fibrofatty lesions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004. 24(8), 1391-1396.

17. *Kong Y., Sharma R.B., Nwosu B.U., Alonso L.C.* Islet biology, the CDKN2A/B locus and type 2 diabetes risk. *Diabetologia*. 2016. 59(8), 1579-1593.

18. *Mafi Golchin M., Ghaderian S., Akhavan-Niaki H.* Analysis of Two CDKN2B-AS Polymorphisms in Relation to Coronary Artery Disease Patients in North of Iran. *International journal of molecular and cellular medicine*. 2017. 6, 31-37.

19. *Mala S., Potockova V., Hoskovcova L. et al.* Cardiac autonomic neuropathy may play a role in pathogenesis of atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017. 134, 139-144.

20. *Monastiriotis C., Papanas N. et al.* State of the art paper APOE gene polymorphisms and diabetic peripheral neuropathy. *Archives of Medical Science*. 2012. 8(4), 583-588.

21. *Piya M.K., Shivu G.N. et al.* Abnormal left ventricular torsion and cardiac autonomic dysfunction in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2011. 60(8), 1115-1121.

22. *Pop-Busui R.* Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010. 33(2), 434-41.

23. *Ram R., Muiya N.P., Mehta M. et al.* A genome-wide association study reveals susceptibility loci for myocardial infarction/coronary artery disease in Saudi Arabs. *Atherosclerosis* 2016. 245, 62-70

24. *Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A.* Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2018. 9(1), 1-24.

25. *Shah M.S., Brownlee M.* Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes. *Circ Res*. 2016. 118(11):1808-1829.

26. *Shang Y., Zhang X., Leng W., Lei X., Chen L., Zhou X. et al.* Increased fractal dimension of left ventricular trabeculations is associated with subclinical diastolic dysfunction in patients with type-2 diabetes mellitus. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019. 35(4), 665-73.

27. *Son J., Accili D.* Reversing pancreatic β -cell dedifferentiation in the treatment of type 2 diabetes. *Experimental & Molecular Medicine*. 2023. 55(8), 1652-1658.

28. *Witzel I.I., Jelinek H.F., Khalaf K. et al.* Identifying common genetic risk factors of diabetic neuropathies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015. 6 (88), 1-18.

29. *Yang X., Xu W., Zhu Y. et al.* Decreased b-Cell Function is Associated with Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Chinese Patients Newly Diagnosed with Type 2 Diabetes. *Neuroscience Bulletin*. 2018. 35, 25-33.

30. *Zhao Y., Zhu R. et al.* Genetics of diabetic neuropathy: Systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2019. 6(10), 1996-2013.

Information about the authors:

Alisher Aitkaliyev – Master of biotechnology, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration, Mangilik EI, 80, Astana, Republic of Kazakhstan. aitkaliyev1998@gmail.com, + 7 778 296 84 05.

Balzhaz Kassiyeva – Master of medical sciences, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration, Mangilik EI, 80, Astana, Republic of Kazakhstan. E-mail: kasolsek@mail.ru, +7 701 39088 14

Tamara Vochshenkova - Master of medical sciences, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration, Mangilik EI, 80, Astana, Republic of Kazakhstan. E-mail: av_tamara@mail.ru, +7 701 514 02 10

Akmaral Suleimenova - Master of medical sciences, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration, Mangilik EI, 80, Astana, Republic of Kazakhstan. E-mail: sul.ali001@gmail.com, +7 700 303 77 03

Valryi Benberin – MD, MDSc and Professor, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration, Mangilik EI, 80, Astana, Republic of Kazakhstan.

Corresponding author:

***Bekenova Nazira**, PhD, Gerontology Center, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan

Address: Republic of Kazakhstan, Mangilik EI, 80, Astana city

E-mail: nazira.bekenova@mail.ru,

Phone: +7 705 101 17 09

Received: 04 April 2024 / Accepted: 02 September 2024 / Published online: 31 October 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.008

UDC 616.13-089:616.133



RISK FACTORS FOR MORTALITY AFTER STENTING OF SYMPTOMATIC ATHEROSCLEROTIC STENOSES IN INTRA- AND EXTRACRANIAL ARTERIES: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Marat A. Sarshayev¹, <https://orcid.org/0000-0003-1757-9189>

Mynzhylky S. Berdikhojaye², <https://orcid.org/0000-0003-1260-5923>

Kairat R. Karibayev¹, <https://orcid.org/0000-0001-7577-4017>

Botagoz S. Turdaliyeva³, <https://orcid.org/0000-0001-9884-0777>

Gulnur Z. Tanbayeva⁴, <https://orcid.org/0000-0001-6611-6020>

Shayakhmet S. Makhanbetkhan¹, <https://orcid.org/0000-0003-2606-4785>

Aigerim A. Biniyazova⁵, <https://orcid.org/0009-0004-8111-8568>

Ayana D. Lupezhova⁴, <https://orcid.org/0000-0002-9804-9077>

Abzal K. Zhumabekov¹, <https://orcid.org/0000-0002-8508-3129>

¹ Department of neurosurgery, National Hospital of the Medical Center of the Presidential Administration of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Republic of Kazakhstan;

² Department of neurosurgery, Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan;

³ Kazakh scientific center of dermatology and infectious diseases, Almaty, Republic of Kazakhstan;

⁴ Department of Health Policy and Organization, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

⁵ Department of Neurology, Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. Stenosis of intra- and extracranial arteries due to atherosclerosis is one of the most frequent causes of ischemic stroke and mortality worldwide. Stenting of these vessels might be an effective treatment option in symptomatic cases.

Research method. A retrospective study was conducted, including 93 patients with symptomatic atherosclerotic stenoses of intra- and extracranial arteries who underwent stenting. The follow-up period was six years. Stroke, infarction, and death were accepted as primary outcomes. Statistical analysis was carried out using parametric and nonparametric analysis and regression analysis based on the Cox model.

Results. A statistically significant effect of age on mortality rate was revealed. The analysis showed that an increase in blood pressure during the surgery increased the risk of mortality; however, its degree did not have a statistically significant influence on the risk of postoperative stroke. Also, the effect of cholesterol level on mortality was not statistically significant.

Conclusion. Analysis of the risk factors revealed a significant impact of the hypertensive crisis on the mortality of patients, increasing it substantially. Correction and control of blood pressure pre-operatively can reduce the risks of stroke and mortality after stenting over a long period of time.

Key words: symptomatic stenoses of extracranial and intracranial arteries, endovascular treatment, stenting, risk factors, long-term outcomes of stenting.

Резюме

ФАКТОРЫ РИСКА СМЕРТНОСТИ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ СИМПТОМАТИЧЕСКИХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ СТЕНОЗОВ В ИНТРА- И ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ АРТЕРИЯХ: ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Марат А. Саршаев¹, <https://orcid.org/0000-0003-1757-9189>

Мынжылкы С. Бердиходжаев², <https://orcid.org/0000-0003-1260-5923>

Кайрат Р. Карибаев¹, <https://orcid.org/0000-0001-7577-4017>

Ботагоз С. Турдалиева³, <https://orcid.org/0000-0001-9884-0777>

Гульнур З. Танбаева⁴, <https://orcid.org/0000-0001-6611-6020>

Шаяхмет С. Маханбетхан¹, <https://orcid.org/0000-0003-2606-4785>

Айгерим А. Биниязова⁵, <https://orcid.org/0009-0004-8111-8568>

Аяна Д. Лупежова⁴, <https://orcid.org/0000-0002-9804-9077>

Абзал К. Жумабеков¹, <https://orcid.org/0000-0002-8508-3129>

¹ Отделение нейрохирургии, Национальный госпиталь МЦ УДП РК, г. Алматы, Республика Казахстан;

² Отделение нейрохирургии, Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, г. Астана, Республика Казахстан;

³ Казахский научный центр дерматологии и инфекционных заболеваний, г. Алматы, Республика Казахстан;

⁴ Кафедра политики и организации здравоохранения, НАО «Казахский национальный университет имени аль-Фараби», г. Алматы, Республика Казахстан;

⁵ Кафедра неврологии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Введение. Стеноз интра- и экстракраниальных артерий вследствие атеросклероза является одной из наиболее частых причин ишемического инсульта и смертности во всем мире. Стентирование этих сосудов может быть эффективным методом лечения в симптоматических случаях.

Методы исследования. Проведено ретроспективное исследование, включающее 93 пациента с симптоматическими атеросклеротическими стенозами интра- и экстракраниальных артерий, которым было выполнено стентирование. Период наблюдения составил шесть лет. В качестве первичных исходов были приняты инсульт, инфаркт и смерть. Статистический анализ проводился с использованием параметрического и непараметрического анализа, а также регрессионного анализа на основе модели Кокса.

Результаты. Выявлено статистически значимое влияние возраста на смертность. Анализ показал, что повышение артериального давления во время операции увеличивало риск смертности, однако его степень не оказывала статистически значимого влияния на риск развития послеоперационного инсульта. Влияние уровня холестерина на смертность также не было статистически значимым.

Заключение. Анализ факторов риска выявил значительное влияние гипертонического криза на смертность пациентов, существенно ее увеличивая. Коррекция и контроль артериального давления на дооперационном этапе могут снизить риск развития инсульта и смертности после стентирования в течение длительного времени.

Ключевые слова: симптоматические стенозы экстракраниальных и интракраниальных артерий, эндоваскулярное лечение, стентирование, факторы риска, отдаленные исходы стентирования.

Түйіндеме

СИМПТОМАТИКАЛЫҚ ИНТРА- ЖӘНЕ ЭКСТРАКРАНИАЛДЫ АРТЕРИАЛАРДЫҢ АТЕРОСКЛЕРОТИКАЛЫҚ СТЕНОЗЫН СТЕНТТЕУДЕН КЕЙІНГІ ӨЛІМГЕ ӘКЕЛЕТІН РИСК ФАКТОРЛАР: КӨЛДЕНЕҢ ЗЕРТТЕУ

Марат А. Саршаев¹, <https://orcid.org/0000-0003-1757-9189>

Мынжылкы С. Бердиходжаев², <https://orcid.org/0000-0003-1260-5923>

Кайрат Р. Карибаев¹, <https://orcid.org/0000-0001-7577-4017>

Ботагоз С. Турдалиева³, <https://orcid.org/0000-0001-9884-0777>

Гульнур З. Танбаева⁴, <https://orcid.org/0000-0001-6611-6020>

Шаяхмет С. Маханбетхан¹, <https://orcid.org/0000-0003-2606-4785>

Айгерим А. Биниязова⁵, <https://orcid.org/0009-0004-8111-8568>

Аяна Д. Лупежова⁴, <https://orcid.org/0000-0002-9804-9077>

Абзал К. Жумабеков¹, <https://orcid.org/0000-0002-8508-3129>

¹ ҚР Президентінің Іс Басқармасы Медициналық Орталығының Ұлттық Госпиталі, Нейрохирургия бөлімі, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² Қазақстан Республикасы Президенті Әкімшілігінің Медициналық орталығының ауруханасы Нейрохирургия бөлімі, Астана қ. Қазақстан Республикасы;

³ Қазақ дерматология және инфекциялық аурулар ғылыми орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ денсаулық сақтау саясаты және ұйымдастыру кафедрасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

⁵ Семей медицина университетінің неврология кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы,

Кіріспе. Атеросклерозға байланысты интракраниальды және экстракраниальды артериялардың стенозы бүкіл әлемде ишемиялық инсульт пен өлімнің жиі кездесетін себептерінің бірі болып табылады. Бұл тамырларды стенттеу симптоматикалық жағдайларда тиімді емдеу нұсқасы болуы мүмкін.

Зерттеу әдістері. Ретроспективті зерттеу жүргізілді, оның ішінде интракраниальды және экстракраниальды артериялардың симптоматикалық атеросклеротикалық стенозы бар 93 пациент стенттелген. Бақылау мерзімі алты жыл болды. Негізгі нәтижелер инсульт, инфаркт және өлім болды. Статистикалық талдау параметрлік және параметрлік емес талдауды, сонымен қатар Кокс үлгісіне негізделген регрессиялық талдауды қолдану арқылы орындалды.

Нәтижелер. Өлімге жастың статистикалық маңызды әсері анықталды. Талдау көрсеткендей, операция кезінде қан қысымының жоғарылауы өлім қаупін арттырды, бірақ оның дәрежесі операциядан кейінгі инсульт қаупіне статистикалық маңызды әсер етпеді. Холестерин деңгейінің өлімге әсері де статистикалық маңызды емес.

Қорытынды. Тәуекел факторларын талдау гипертониялық криздің пациенттердің өлім-жітіміне айтарлықтай әсерін анықтады, оны айтарлықтай арттырады. Операция алдында қан қысымын түзету және бақылау ұзақ мерзімді стентингтен кейін инсульт пен өлім қаупін азайтуы мүмкін.

Түйінді сөздер: бас сүйектен тыс және бассүйек ішілік артериялардың симптоматикалық стеноздары, эндоваскулярлық ем, стентинг, қауіп факторлары, стентингтің ұзақ мерзімді нәтижелері.

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Sarshayev M.A., Berdikhojayev M.S., Karibayev K.R., Turdaliyeva B.S., Tanbayeva G.Z., Makhanbetkhan S.S., Biniyazova A.A., Lupezhova A.D., Zhumabekov A.K. Risk factors for mortality after stenting of symptomatic atherosclerotic stenoses in intra- and extracranial arteries: a cross-sectional study // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp. 62-71. doi 10.34689/SH.2024.26.5.008

Саршаев М.А., Бердикхожаев М.С., Карибаев К.Р., Турдалиева Б.С., Танбаева Г.З., Маханбетхан Ш.С., Биниязова А.А., Лупежова А.Д., Жумабеков А.К. Факторы риска смертности после стентирования симптоматических атеросклеротических стенозов в интра- и экстракраниальных артериях: поперечное исследование // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (5). С. 62-71. doi 10.34689/SH.2024.26.5.008

Саршаев М.А., Бердикхожаев М.С., Карибаев К.Р., Турдалиева Б.С., Танбаева Г.З., Маханбетхан Ш.С., Биниязова А.А., Лупежова А.Д., Жумабеков А.К. Симптоматикалық интра- және экстракраниальды артериялардың атеросклеротикалық стенозын стенттеуден кейінгі өлімге әкелетін риск факторлар: Көлденең зерттеу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (5). Б. 62-71. doi 10.34689/SH.2024.26.5.008

Introduction

Stroke is a significant public health issue globally. The Global Burden of Disease study reported that between 1990 and 2013, about 26 million people worldwide suffered from a stroke, with 71% of them being of the ischemic type. The number of stroke-related deaths during this period reached 6.5 million, with over half of them attributed to ischemic stroke [10].

Intracranial atherosclerosis (ICAS) is a leading cause of ischemic stroke worldwide, occurring in up to 56% of individuals from different ethnic groups [13]. Studies have shown that ICAS is more prevalent in Asian populations, leading to ischemic stroke in 30-50% of cases, compared to 8-10% in North Americans [16]. Additionally, extracranial carotid artery stenosis is the third most common cause of ischemic stroke globally and the second most common non-traumatic cause of brain damage in adults under 45 [30]. The standard treatment for intra- and extracranial atherosclerotic stenoses includes antiplatelet and lipid-lowering therapy. However, depending on the location and severity of the stenosis, as well as the neurological symptoms, various surgical procedures such as endovascular techniques (carotid angioplasty with stenting, intracranial artery stenting), carotid endarterectomy, and microsurgical extracranial-intracranial arterial bypass (EC-IC bypass) may be considered [16,24,26,30].

Numerous researchers have studied the development of arterial stenoses at different sites under the influence of various risk factors [6,4,8,14,15]. It has been observed that intracranial vessels have a different structure and hemodynamics compared to extracranial arteries. Stenting of extracranial arteries has shown more favorable results

than intracranial stenting [17,20,27,28]. However, conflicting data exists regarding mortality and the association of risk factors with serious complications after stenting [2,5,7,18,23,25,28,29]. In this study, we evaluated mortality rate among patients who underwent stenting of intra- and extracranial arteries and the significance of risk factors in the long-term period post-surgery. Also, we subsequently created prognostic models to predict fatal outcomes after surgery depending on the risk factors that patients have.

Materials and methods

A study was conducted on 93 patients with symptomatic atherosclerotic stenoses of intra- and extracranial arteries. The patients underwent endovascular stenting in 2016–2017. The study collected baseline clinical data such as age, sex, acute vascular events, and risk factors like arterial hypertension, diabetes mellitus, coronary heart disease, smoking history, and total cholesterol level at the time of surgery. Preoperative antiplatelet therapy included clopidogrel combined with acetylsalicylic acid for 92 patients, and one patient received ticagrelor with acetylsalicylic acid. Patients were given loading doses of medication before stent placement and recommended to continue the medication postoperatively. Platelet reactivity was measured, and only patients with specific platelet reaction units were selected for stenting. The choice of stent depended on various factors like the location and degree of stenosis, vessel size, and type of atherosclerotic plaque. Patients underwent clinical and neurological examinations post-surgery, and all adverse events related to the procedure were recorded. Neuroimaging follow-up included CT angiography or MR angiography of cerebral vessels at specific intervals.

Outcome assessment

The primary endpoints were stroke, myocardial infarction, fatal outcome, and baseline risk assessment of significant risk factors for different follow-up periods. Survival time (in months) in the qualitative variable was considered from the date of stenting up to the end of the follow-up period, which was November 2022. Reports on primary outcomes (death, stroke, and infarction in the follow-up period) were obtained from outpatient departments.

Statistical analysis was performed in the SPSS-Statistical 26 program. To assess the normal distribution of measured variables, the Shapiro-Wilk test was used. Nonparametric quantitative data were analyzed by the Mann-Whitney U test; parametric data were analyzed with Student's t test. The prognostic model, describing changes in mortality depending on the impact of risk factors, was built by means of Cox regression. The level of statistical significance was determined as $p < 0.05$.

Results. General data from perioperative medical records on anamnesis, comorbidities, and stents used can be found in Tables 1 – 5 and figures 3 - 4.

The mean age of patients undergoing stenting (M (SD±)) was 67 years in those with a lethal outcome and 64.38 years without a fatal outcome; the differences were statistically significant ($p = 0.020$) (Table 1). There was no significant difference in blood total cholesterol level in either group: the group with the fatal outcome had a mean total cholesterol level (M (SD±)) of 4.9 mmol/l, while the surviving patients had 4.6 mmol/l as well ($p = 0.058$) (Table 1). The median and interquartile range (IQR) of hypertensive crisis (mm Hg) were -180 (20) and -200 (30), respectively, and the differences were not statistically significant, $p = 0.450^{**}$ (Table 1). Following the median and IQR body mass index (BMI), in patients with a fatal outcome of 27.2 and without a fatal outcome of 25.5 ($p = 0.169$), there was no statistically significant difference between the groups (Table 1). The most frequently used stent was Protege; it was implanted in 57 cases (61.3%) (Table 5).

Table 1.

Baseline characteristics of patients before surgery.

Evaluation results	Results	Fatal outcome (1)	Alive (2)	p-value
Age	M (SD±)	67 (±7,2)	64,38 (±6,58)	0,020*
Cholesterol (mmol/L)	M (SD±)	4,9 (±1,4)	4,6 (±1,3)	0,058*
Magnitude of the hypertensive crisis	Me (Q1-Q3)	180 (20)	200 (30)	0,450**
BMI	Me (Q1-Q3)	27,2 (7,42)	25,5 (2,99)	0,169**

Me - median, Q1-Q-3 - interquartile range, M-mean, SD – standard deviation, t Student's test, Mann-Whitney U-test***

Table 2.

Summary of patients' data.

Outcomes / risk factors	(n)	%
Ischemic stroke > 6 months before stenting	53	56,9
Ischemic stroke < 6 months and > 8days before stenting	39	41,9
Myocardial infarction > 1 month before stenting	18	19,4
Smokers in the past	36	38,7
Current smokers	11	11,8
Intracranial stenting	20	21,5
Extracranial stenting	73	78,5
males	67	72
females	26	28
Degree 1 arterial hypertension	7	7,5
Degree 2 arterial hypertension	8	8,6
Degree 3 arterial hypertension	76	81,7
Diabetes mellitus	34	36,6
Ischemic heart disease	47	50,5
Stroke after stenting	15	16,1
Myocardial infarction after stenting	4	4,3
Mortality	27	29

Table 3. Stroke rate in patients with intra- and extracranial atherosclerotic stenoses after stenting.

	Intracranial	Extracranial	Overall
30 days after intervention	None	None	None
90 days after intervention	None	1	1
1 year after intervention	2	2	4
2 years after intervention	None	5	5
3 years after intervention	4	7	11
4 years after intervention	5	8	13
5 years after intervention	7	8	15
Total	7	8	15

Table 4. Mortality rate in patients with intra- and extracranial atherosclerotic stenoses after stenting.

	Intracranial	Extracranial	Overall
30 days after intervention	None	None	None
90 days after intervention	None	None	None
1 year after intervention	1	3	4
2 years after intervention	None	4	4
3 years after intervention	2	10	12
4 years after intervention	None	14	14
5 years after intervention	4	18	22
6 years after intervention	7	20	27
Total	7	20	27

Table 5.

Stents used.

No	Stent types	n	%
1	Casper	3	3,2
2	Protege	57	61,3
3	Biotronic	1	1,2
4	Resolute Integrity	7	7,5
5	XIENCE Xpedition	1	1,1
6	Cristallo Ideal	2	2,2
7	Carotid Wallstent	1	1,1
8	Terumo Ultimaster	6	5,5
9	Orsiro	1	1,1
10	Promus PREMIER	2	2,2

As a result, we developed a prognostic model with the Cox regression method. The model describes the changes in mortality depending on the impact of risk factors: age, sex, diabetes mellitus, coronary heart disease, cholesterol level, hypertensive crisis, degree of blood pressure elevation, smoking, localization of atherosclerotic plaques (intracranial and extracranial), and stent use. The selection of predictors by the Wald exclusion method resulted in model 1 given below.

$$hi(t) = h0(t) * \exp(0.020 * X1),$$

where $hi(t)$ is the predicted risk of crisis for the i -th patient (in%), $h0(t)$ is the baseline risk of hypertensive crisis development for a certain time period t (in%), and $X1$ is the extent of hypertensive crisis (mm Hg).

Model 1 was statistically significant ($p = 0.043$).

The values of the baseline risk of mortality for different time periods are presented in Table 6.

Table 7 and Figure 1 show the change in the risk of a fatal outcome depending on the factor. Furthermore, the analysis revealed a statistically significant increase in the risk of lethal outcome with a 1 mmHg increase in BP during a hypertensive crisis by 1.020 times ($p = 0.001$).

Using the Cox regression method, we developed a prognostic model describing the changes in mortality

depending on the impact of risk factors: age, sex, diabetes mellitus, coronary heart disease, cholesterol level, hypertensive crisis (mmHg), degree of blood pressure increase, smoking, localization of atherosclerotic plaques (intracranial and extracranial), and stent use. The selection of predictors by the Wald exclusion method resulted in the following model:

$$hi(t) = h0(t) * \exp(0.178 * X1),$$

where $hi(t)$ is the predicted risk of crisis for the i -th patient (in%), $h0(t)$ is the baseline risk of developing a crisis for a certain time period t (in%), and $X1$ is the degree of arterial hypertension (1st degree, 2nd degree, 3rd degree).

The statistical significance of model 2 was not substantial ($p = 0.103$). However, the clinical significance of this increase in risk should be evaluated in the context of the specific population and clinical situation. Finally, Table 6 provides baseline stroke risk values for different time periods, whereas the change in risk of mortality depending on the factor is given in Table 7 and Figure 2.

Table 6.

Baseline risk values for death and stroke for different time periods (max. – 67 months).

Time (months)	Baseline risk value $h0(t)$ for fatal outcome	Baseline risk value $h0(t)$ for ischemic stroke
5	0,000	0,000
29	0,001	0,001
34	0,002	0,002
36	0,002	0,002
40	0,003	0,003
45	0,004	0,004
56	0,004	0,004
58	0,005	0,005
60	0,006	0,006
62	0,006	0,006
64	0,007	0,007
66	0,008	0,008

Table 7.

Changes in the risk of death and stroke after stenting in patients with atherosclerosis compared with the baseline, taking into account the influence of individual factors.

Risk factors	Changes in risk in the presence of a factor		P - value
	HR	95 % CI	
Magnitude of hypertensive crisis (for fatal outcome)	1,020	1,001-1,040	0,02
Blood pressure level (for ischemic stroke)	3,248	0,628-16,788	0,160
67	0,008		0,008

According to the outcomes of the performed statistical analysis, the risk of stroke development increased with the presence of a higher degree of arterial hypertension by 3.248 times, but the result was not statistically significant ($p = 0.160$). Despite the HR being greater than 1, the result is

not statistically significant because of the wide confidence interval and high P value. It is possible that larger studies or consideration of other factors may be needed to assess the association between blood pressure and the risk of stroke more accurately.

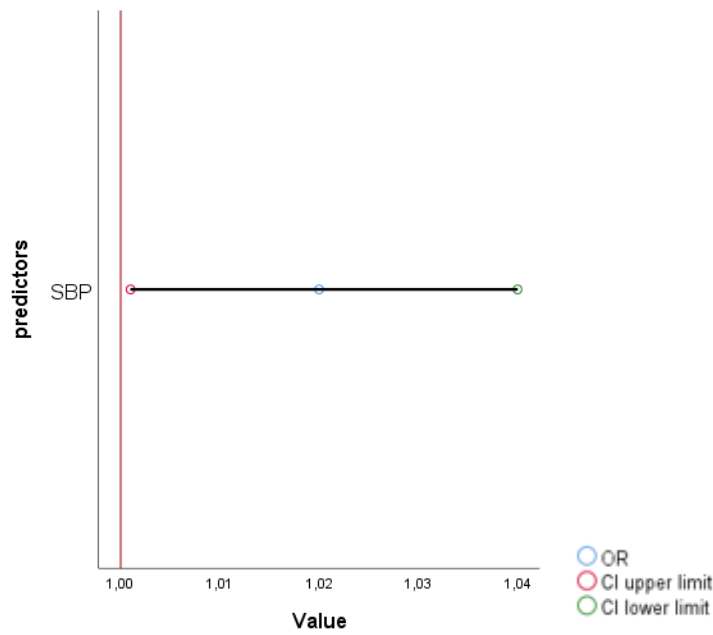


Figure 1. Changes in the risk of death after stenting in patients with atherosclerosis compared with the baseline, taking into account the influence of individual factors.

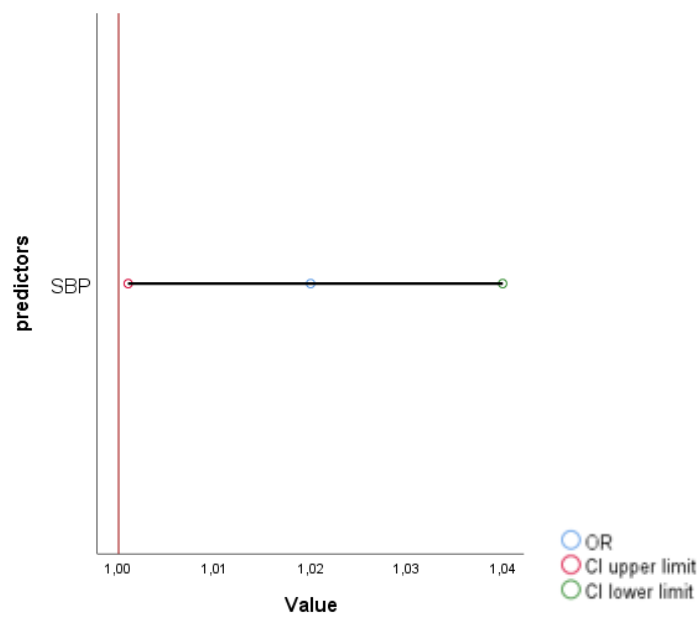


Figure 2. Changes in the risk of stroke after stenting in patients with atherosclerosis compared with the baseline, taking into account the influence of individual factors.

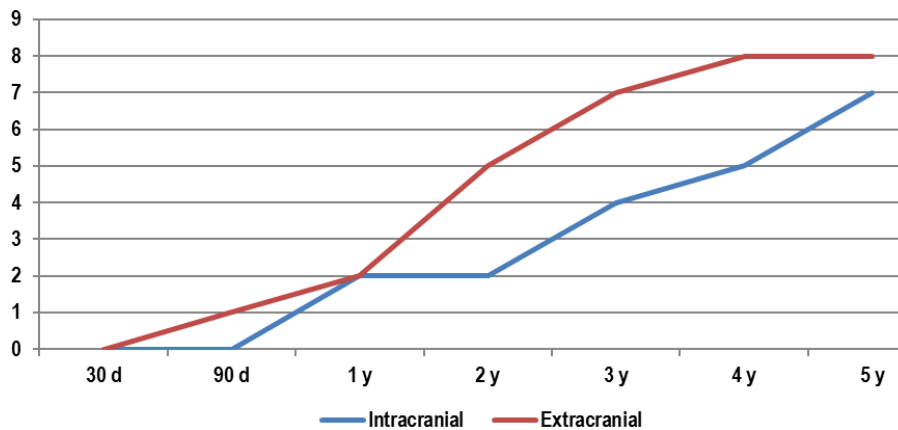


Figure 3. Stroke rate in patients with intra- and extracranial atherosclerotic stenoses after stenting.

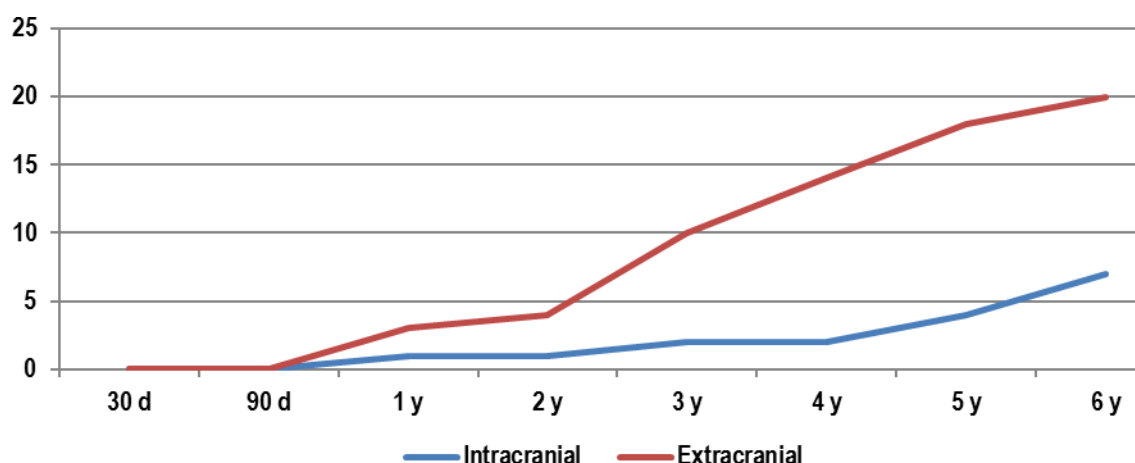


Figure 4. Mortality rate in patients with intra- and extracranial atherosclerotic stenoses after stenting.

Discussion

Many studies have analyzed the rates of perioperative stroke incidence and mortality in the long term, but the results on fatal outcomes were different [1,2,5,7,12,15,18,23,29].

For intracranial stenoses, the guidelines of the American Heart Association and the American Association for Stroke Prevention are currently applied worldwide. The same is true in our country: as the first-line treatment of symptomatic and asymptomatic stenoses of intracranial arteries, double antiplatelet therapy (DAT) with correction of modifiable risk factors is recommended [17, 32].

The SAMMPRIS multicenter RCT, conducted in the United States with a sample of 451 participants, evaluated the risk of recurrent stroke or death in patients with ICAS [5]. The patients were divided into groups according to the type of intervention: the first (224 patients) underwent stenting combined with DAT, and the second (227 patients) had DAT alone. As drug therapy, patients received 325 mg aspirin (ASC) daily for the entire follow-up period and 75 mg clopidogrel daily for 90 days. The risk of stroke or death within 30 days was significantly higher in patients in the first group than in the group receiving DAT alone (14.7% vs. 5.8%; $p = 0.002$). The SAMMPRIS authors also report that the high mortality and stroke rates in the stenting group were due to perioperative complications such as vessel occlusion by detached plaques. At the 1-year and 3-year follow-ups, a higher incidence of stroke or mortality was reported in the stenting + DAT group than in the control group (19.7% and 12.6% [$p = 0.04$] in the first year; 23.9% and 14.9% ($p = 0.02$) in the third year) [5]. However, *Yu W. and Jiang W.* analyzed the results of the SAMMPRIS trial, which studied the incidence rates of recurrent disabling stroke and mortality 30 days after stenting or medical therapy [29]. According to the results of the analysis, the incidence of disabling or fatal strokes was three times higher in the medical therapy group than in the stenting group (6.2% in the medical therapy group versus 2.2% in the stenting group). Thus, in cases where angioplasty and stenting are performed with low rates of periprocedural complications, the long-term benefits of stenting can provide some protection against disabling stroke and death compared to drug therapy alone.

Additionally, the multicenter clinical trial WEAVE evaluated perioperative and postoperative complications at

72 hours with WINGSPAN stenting and DAT. The study included patients with symptomatic intracranial vascular lesions $>70\%$, with baseline mRS ≤ 3 , who had suffered at least 2 strokes and were stented ≥ 8 days after the last stroke. In contrast to SAMPRIS, the surgeons performing the operations were more experienced (they completed at least 50 operations with the WINGSPAN stent). As a result, only 2.6% of patients developed a stroke or died within 72 hours after surgery. This was followed by the WOVEN trial, in which patients from the WEAVE trial were followed up for 1 year, resulting in a 1-year stroke or death rate of 8.5% [1].

In a study by *Duan I.H. et al.*, including 69 patients over 80 years of age with symptomatic or asymptomatic extracranial internal carotid artery stenosis $\geq 70\%$, the three-year survival rate was approximately 90%, whereas the five-year survival rate was 73%; thus, the calculated overall mortality was approximately 5.4% per year. The authors report that stenting in patients in their eighties was safe and effective in the periprocedural period if carefully selected. Long-term follow-up showed a low rate of fatal and nonfatal strokes, and patients survived long enough to benefit from the procedure [7].

In the SAPPHERE study [28], the authors compared survival and mortality rates in the CAS and CEA patient groups for symptomatic carotid artery stenosis $>50\%$ or asymptomatic carotid artery stenosis $>80\%$. The incidence of perioperative mortality, stroke or myocardial infarction within 30 days after surgery, and/or death or ipsilateral stroke at 1 year (12.2% vs. 20.1%, 95% CI 0.7-16.4%) was not significantly different. CAS also performed better than CEA in terms of mortality (6.9% vs. 12.6%), stroke (5.7% vs. 7.3%), and myocardial infarction (2.5% vs. 7.9%). At long-term follow-up, the stroke mortality rate at three years was 21.4% in the group of asymptomatic patients who underwent CAS and 29.2% in patients who underwent CEA [28, 19].

In a systematic review by *Ding X. et al.* on the differences in the degree of influence of risk factors in intra- and extracranial stenosis among Asian populations, smoking and dyslipidemia were recognized as the most significant for the development of atherosclerosis, especially in the extracranial localization of the lesion [6, 11]. This may be because intracranial arteries are more resistant to hypercholesterolemia due to the different protective functions of vascular wall cells. LDL may impair

the vasodilation of extracranial arteries but not intracranial arteries [21].

Miao Z. *et al.* (2012) compared endovascular and drug treatment of stenotic middle cerebral artery lesions and identified a history of arterial hypertension as a factor in disabling stroke or mortality ($P = 0.015$). Other risk factors, namely, age, sex, physical characteristics, body mass index, serum lipid levels, blood glucose levels, coronary heart disease, family history, smoking, alcoholism, and neurological deficit, did not influence end-point events [15, 20].

Conclusion

In summary, this study on risk factors on mortality after stenting of intra- and extracranial arteries revealed a significant impact of hypertensive crisis on the mortality of patients, increasing it substantially. Correction and control of BP before surgery can reduce the risks of stroke and mortality over a long period of time. Large randomized trials in this direction are needed in the future to understand the influence of other risk factors on fatal outcomes.

Data availability. Study data are available from the authors upon request.

Ethical approval. The conduct of the study was approved by the local research ethics committee (LEC).

Informed consent. Informed consent was obtained from patients during the course of the study.

Funding. This study did not receive external funding.

Conflict of interest. The authors declare that no block of this article has been published in the open press or is under review by other publishers.

Author Contributions:

Conceptualization: Sarshayev M.A.;

Formal analysis: Berdikhojayev M.S.;

Methodology: Turdaliyeva B.S.;

Project administration: Makhanbetkhan S.S.;

Supervision: Turdaliyeva B.S. Karibayev K.R.;

Writing-original draft: Sarshayev M.A., Zhumabekov A.K.;

Writing-review & editing: Zhumabekov A.K., Makhanbetkhan S.S., Sarshayev M.A.;

Collected the materials & helped draft the manuscript: Biniyazova A.A., Zhumabekov A.K., Makhanbetkhan S.S., Lupezhova A.D.

All authors contributed to the manuscript revision, critically reviewing content, and providing important intellectual content.

References:

- Alexander M.J., Zauner A., Chaloupka J.C., Baxter B., Callison R.C., Gupta R., Song S.S., Yu W. WEAVE Trial Sites and Interventionalists (2019). WEAVE Trial: Final Results in 152 On-Label Patients. *Stroke*, 50(4), 889–894. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023996>
- Barnard Z.R., Alexander M.J. Update in the treatment of intracranial atherosclerotic disease. *Stroke and vascular neurology*, 2019. 5(1), 59–64. <https://doi.org/10.1136/svn-2019-000279>
- Brott T.G., Calvet D., Howard G., Grego J., Algra A., Becquemini J.P., de Borst G.J., Bulbulia R., Eckstein H.H., Fraedrich G., Greving J.P., Halliday A., Hendrikse J., Jansen O., Voeks J.H., Ringleb P.A., Mas J.L., Brown M.M., Bonati L.H. Carotid Stenosis Trialists' Collaboration Long-term outcomes of stenting and endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned pooled analysis of individual patient data. *The Lancet. Neurology*, 2019. 18(4), 348–356. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30028-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30028-6)

- Brott T.G., Howard G., Roubin G.S., Meschia J.F., Mackey A., Brooks W., Moore W.S., Hill M.D., Mantese V.A., Clark W.M., Timaran C.H., Heck D., Leimgruber P.P., Sheffet A.J., Howard V.J., Chaturvedi S., Lal B.K., Voeks J.H., Hobson R.W., 2nd, & CREST Investigators. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. *The New England journal of medicine*, 2016. 374(11), 1021–1031. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505215>

- Chimowitz M.I., Lynn M.J., Derdeyn C.P., Turan T.N., Fiorella D., Lane B.F., Janis L.S., Lutsep H.L., Barnwell S.L., Waters M.F., Hoh B.L., Hourihane J.M., Levy E.I., Alexandrov A.V., Harrigan M.R., Chiu D., Klucznik R.P., Clark J.M., McDougall C.G., Johnson M.D. SAMMPRIS Trial Investigators Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *The New England journal of medicine*, 2011. 365(11), 993–1003. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105335>

- Ding X., Li C., Yu K., Gao A., Xiao L., Peng F., Wang J., Chen L., Wu Y. Different risk factors between intracranial and extracranial atherosclerotic stenosis in Asian population: a systematic review and meta-analysis. *The International journal of neuroscience*, 2014. 124(11), 834–840. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.879580>

- Duan J.H., Xu S.W., Dai C., Xiao H., Zhong J., Ma F., Mo J.W., Wang S., Zhang X., Lin Z. Immediate and late outcomes of stenting for severe extracranial internal carotid artery stenosis in octogenarian patients. *Brain and behavior*, 2017. 8(1), e00873. <https://doi.org/10.1002/brb3.873>

- Eberhardt O., Naegele T., Raygrotzki S., Weller M., Ermemann U. Stenting of vertebrobasilar arteries in symptomatic atherosclerotic disease and acute occlusion: case series and review of the literature. *Journal of vascular surgery*, 2006. 43(6), 1145–1154. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.02.027>

- European Stroke Organisation, Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.L., Baumgartner I., Clément D., Collet J.P., Cremonesi A., De Carlo M., Erbel R., Fowkes F. G., Heras M., Kownator S., Minar E., Ostergren J., Poldermans D., Rimbau V., Roffi M., Röther J., Sievert H., ... ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 2011. 32(22), 2851–2906. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr211>

- Feigin V.L., Krishnamurthi R.V., Parmar P., Norrving B., Mensah G.A., Bennett D.A., Barker-Collo S., Moran A. E., Sacco R.L., Truelsen T., Davis S., Pandian J.D., Naghavi M., Forouzanfar M.H., Nguyen G., Johnson C.O., Vos T., Meretoja A., Murray C.J., Roth G.A. GBD 2013 Stroke Panel Experts Group. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990–2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology*, 2015. 45(3), 161–176. <https://doi.org/10.1159/000441085>

- Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J., Albers G.W., Bush R.L., Fagan S.C., Halperin J.L., Johnston S.C., Katzan L., Kernan W.N., Mitchell P.H., Ovbiagele B., Palesch Y.Y.,

- Sacco R.L., Schwamm L.H., Wassertheil-Smoller S., Turan T.N., Wentworth D. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011. 42(1), 227–276. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3181f7d043>
12. Gao P., Wang T., Wang D., Liebeskind D.S., Shi H., Li T., Zhao Z., Cai Y., Wu W., He W., Yu J., Zheng B., Wang H., Wu Y., Dmytriw A.A., Krings T., Derdeyn C.P., Jiao L. CASSISS Trial Investigators. Effect of Stenting Plus Medical Therapy vs Medical Therapy Alone on Risk of Stroke and Death in Patients with Symptomatic Intracranial Stenosis: The CASSISS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022., 328(6), 534–542. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.12000>
13. Gorelick P.B., Wong K.S., Bae H.J., Pandey D.K. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke*, 2008. 39(8), 2396–2399. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.505776>
14. Halliday A., Harrison M., Hayter E., Kong X., Mansfield A., Marro J., Pan H., Peto R., Potter J., Rahimi K., Rau A., Robertson S., Streifler J., Thomas D. Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet (London, England)*, 2010. 376(9746), 1074–1084. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61197-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61197-X)
15. Kang B.M., Yoon S.M., Oh J.S., Oh H.J., Ahn J.M., Yun G.Y. Long-term outcomes of carotid artery stenting in patients with carotid artery stenosis: A single-center 14-year retrospective analysis. *Journal of cerebrovascular and endovascular neurosurgery*, 2023. 10.7461/jcen.2023.E2022.07.007. Advance online publication. <https://doi.org/10.7461/jcen.2023.E2022.07.007>
16. Kim D.J. Intracranial Stenting; the Current Landscape. *Neurointervention*, 2021. 16(1), 2–5. <https://doi.org/10.5469/neuroint.2021.00087>
17. Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S., Cockroft K.M., Gutierrez J., Lombardi-Hill D., Kamel H., Kernan W.N., Kittner S.J., Leira E.C., Lennon O., Meschia J.F., Nguyen T.N., Pollak P.M., Santangeli P., Sharrief A.Z., Smith, S.C., Turan T.N., Williams L.S. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2021. 52(7), e364–e467. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>
18. Lal B.K., Broff T.G. The Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial completes randomization: lessons learned and anticipated results. *Journal of vascular surgery*, 2009. 50(5), 1224–1231. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.09.003>
19. Markus H.S., Harshfield E.L., Compter A., Kuker W., Kappelle L.J., Clifton A., van der Worp H.B., Rothwell P., Algra A. Vertebral Stenosis Trialists' Collaboration. Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: a preplanned pooled individual patient data analysis. *The Lancet. Neurology*, 2019. 18(7), 666–673. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30149-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30149-8)
20. Miao Z., Jiang L., Wu H., Bao Y., Jiao L., Li S., Wu J., Hua Y., Li Y., Zhu J., Zhu F., Liu X., Ling F. Randomized controlled trial of symptomatic middle cerebral artery stenosis: endovascular versus medical therapy in a Chinese population. *Stroke*, 2012. 43(12), 3284–3290. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.662270>
21. Napoli C., Paternò R., Faraci F.M., Taguchi H., Postiglione A., Heistad D.D. Mildly oxidized low-density lipoprotein impairs responses of carotid but not basilar artery in rabbits. *Stroke*, 1997. 28(11), 2266–2272. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.11.2266>
22. Petty G.W., Brown R.D., Whisnant J.P., Sicks J.D., O'Fallon W.M., Wiebers D.O. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke*, 1999. 30(12), 2513–2516. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.12.2513>
23. EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med*. 1985 Nov 7. 313(19):1191-200. doi: 10.1056/NEJM198511073131904. PMID: 2865674.
24. Saia F., Belotti L.M., Guastaroba P., Bernardini A., Rossini R., Musumeci G., Tarantini G., Campo G., Guiducci V., Tarantino F., Menozzi A., Varani E., Santarelli A., Tondi S., De Palma R., Rapezzi C., Marzocchi A. Risk of Adverse Cardiac and Bleeding Events Following Cardiac and Noncardiac Surgery in Patients With Coronary Stent: How Important Is the Interplay Between Stent Type and Time From Stenting to Surgery? *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*, 2016. 9(1), 39–47. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002155>
25. Sardar P., Chatterjee S., Aronow H.D., Kundu A., Ramchand P., Mukherjee D., Nairooz R., Gray W.A., White, C.J., Jaff M.R., Rosenfield K., Giri J. Carotid Artery Stenting Versus Endarterectomy for Stroke Prevention: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017, 69(18), 2266–2275. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.053>
26. Wang T., Yang K., Luo J., Gao P., Ma Y., Wang Y., Li L., Liu Y., Feng Y., Wang X., Jiao L. Outcomes after stenting for symptomatic intracranial arterial stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology*, 2020. 267(3), 581–590. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-09176-x>
27. Wang T., Yang K., Zhang X., Luo J., Xu R., Wang X., Yang Y., Bai X., Ma Y., Yan Y., Jiao L. Endovascular Therapy for Symptomatic Intracranial Artery Stenosis: a Systematic Review and Network Meta-analysis. *Translational stroke research*, 2022. 13(5), 676–685. <https://doi.org/10.1007/s12975-022-00996-8>
28. Yadav J.S., Wholey M.H., Kuntz R.E., Fayad P., Katzen B.T., Mishkel G.J., Bajwa T.K., Whitlow P., Strickman N.E., Jaff M.R., Popma J.J., Sneed D.B., Cutlip D.E., Firth B.G., Ouriel K. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators (2004). Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *The New England journal of medicine*, 351(15), 1493–1501. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040127>

29. Yu W., Jiang W.J. Stenting for intracranial stenosis: potential future for the prevention of disabling or fatal stroke. *Stroke and vascular neurology*, 2018. 3(3), 140–146. <https://doi.org/10.1136/svn-2018-000158>

30. Ooi Yinn Cher, and Nestor R Gonzalez. Management of extracranial carotid artery disease. *Cardiology clinics* vol. 33,1 (2015): 1-35. doi:10.1016/j.ccl.2014.09.001

31. Ferguson G.G., Eliasziw M., Barr H.W., Clagett G.P., Barnes R.W., Wallace MC, Taylor D.W., Haynes R.B., Finan J.W., Hachinski V.C., Barnett HJ. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results

in 1415 patients. *Stroke*. 1999 Sep;30(9):1751-8. doi: 10.1161/01.str.30.9.1751. PMID: 10471419.

32. Gonzalez N.R., Jiang H., Lyden P., Song S., Schlick K., Dumitrascu O., Quintero-Consuegra MD, Toscano JF, Liebeskind DS, Restrepo L, Rao N, Hinman J, Alexander MJ, Schievink W, Piantadosi S, Saver JL. Encephaloduroarteriosynangiosis (EDAS) revascularization for symptomatic intracranial atherosclerotic steno-occlusive (ERSIAS) Phase-II objective performance criterion trial. *Int J Stroke*. 2021 Aug. 16(6):701-709. doi: 10.1177/1747493020967256. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33115382.

Information about authors:

Marat A. Sarshayev, Neurosurgeon, Department of neurosurgery, National Hospital of the Medical Center of the Presidential Administration of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Republic of Kazakhstan; <https://orcid.org/0000-0003-1757-9189>, sarshaev.2011@mail.ru +7 775 550 15 35

Mynzhylky S. Berdikhojajev, Deputy Director for Surgery, Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan <https://orcid.org/0000-0003-1260-5923>, mynzhyl@mail.ru +7 701 445 56 55

Kairat R. Karibayev, Cardiologist, associate professor, Department of cardiology, National Hospital of the Medical Center of the Presidential Administration of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Republic of Kazakhstan; <https://orcid.org/0000-0001-7577-4017>, kayrat.karibaev@mail.ru +7 701 341 00 30

Botagoz S. Turdaliyeva, professor, Kazakh scientific center of dermatology and infectious diseases, Almaty, Republic of Kazakhstan; Almaty, Republic of Kazakhstan <https://orcid.org/0000-0001-9884-0777>, bot.turd@gmail.com +7 747 126 47 25.

Gulnur Z. Tanbayeva, professor, Department of Health Policy and Organization, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan <https://orcid.org/0000-0001-6611-6020>, g_tanbayeva@mail.ru +7 708 759 57 59

Shayakhmet Sh. Makhanbetkhan, Neurosurgeon, Department of neurosurgery, National Hospital of the Medical Center of the Presidential Administration of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Republic of Kazakhstan <https://orcid.org/0000-0003-2606-4785>, s.makhanbetkhan@gmail.com +7 707 901 11 01

Aigerim A. Biniyazova, Neurologist, Department of Neurology, Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan. <https://orcid.org/0009-0004-8111-8568>, Biniyazova@gmail.com +7 771 624 96 69

Ayana D. Lupezhova, Neurologist, Department of Health Policy and Organization, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan <https://orcid.org/0000-0002-9804-9077>, l.ayana@inbox.ru +7 777 823 25 83

Abzal K. Zhumabekov, Neurosurgeon, Department of neurosurgery, National Hospital of the Medical Center of the Presidential Administration of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Republic of Kazakhstan <https://orcid.org/0000-0002-8508-3129>, doc.zhumabekov@gmail.com +7 778 159 53 53

Corresponding author*:

Shayakhmet Makhanbetkhan – PhD candidate, Master of Public Health, Neurosurgeon at Department of neurosurgery, National Hospital of the Medical Center of the Presidential Administration of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Republic of Kazakhstan; <https://orcid.org/0000-0003-2606-4785>

Postal address: 050046, Varlamov street, 33A, apartment 25, Almaty city, Kazakhstan.

E-mail: s.makhanbetkhan@gmail.com

Phone: +7 707 901 11 01

Received: 09 June 2024 / Accepted: 22 October 2024 / Published online: 31 October 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.009

UDC 616.33-002.44-085 : 612.43



ORGANIZATION OF PREVENTIVE MEASURES FOR INFECTIVE ENDOCARDITIS IN KAZAKHSTAN: A CROSS-SECTIONAL STUDY AMONG CARDIOLOGISTS

Zhumakyz Kussainova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5356-0461>

Tolkyn Bulegenov¹, <https://orcid.org/0000-0001-6145-9649>

Zhazira Zhapar², <https://orcid.org/0000-0001-6672-1116>

Sholpan Abralina¹, <https://orcid.org/0009-0005-1555-1993>

Askar Abiltayev³, <https://orcid.org/000-0003-4127-2347>

Olga Tashtemirova³, <https://orcid.org/000-0002-7537-2808>

Guzyal Abilmazhinova³, <https://orcid.org/0000-0003-0007-9890>

¹ NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan;

² Toraighyrov University, Pavlodar, Kazakhstan;

³ NJSC "Semey Medical University" Pavlodar branch, Pavlodar, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. The prevention of infective endocarditis (IE) is a crucial aspect of reducing the morbidity and mortality associated with this condition. Recent research on the global burden of disease (GBD) has documented a significant rise in the incidence of IE over the past 30 years. However, certain countries have managed to achieve a reduction in IE rates, prompting inquiries into the efficacy of cardiology services in preventing IE and adherence to established guidelines across various nations. The objective of this study is to identify the necessary initiatives to optimize the functioning of cardiology services for the prevention of IE.

Materials and methods. A cross-sectional study was conducted involving cardiology physicians. The questionnaire was structured using a Likert scale. Statistical analysis was performed using ANOVA and Fisher's methods, and data were analyzed with SPSS software (version 26.0).

Results. A total of 60 cardiology physicians participated in the survey. According to the data, more than half of the participants (85%) indicated the absence of an "Endocarditis Team" within their institutions. A significant majority of respondents (96.7%) emphasized the need to establish an interdisciplinary council. Additionally, 98.3% of the participants acknowledged the importance of creating national guidelines for the prevention of IE.

Conclusions. The results of this study indicate a significant need to optimize the functioning of cardiovascular services with a specific focus on the prevention of IE.

Keywords: *Infective endocarditis, cardiologists, cardiac surgeons, antibiotic prophylaxis.*

Резюме

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕР ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ В КАЗАХСТАНЕ: ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СРЕДИ КАРДИОЛОГОВ

Жумакеыз Кусаинова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5356-0461>

Толкын Булегенов¹, <https://orcid.org/0000-0001-6145-9649>

Жазира Жапар², <https://orcid.org/0000-0001-6672-1116>

Шолпан Абралина¹, <https://orcid.org/0009-0005-1555-1993>

Аскар Абильтаев³, <https://orcid.org/000-0003-4127-2347>

Ольга Таштемирова³, <https://orcid.org/000-0002-7537-2808>

Гузьяль Абильмажинова³, <https://orcid.org/0000-0003-0007-9890>

¹ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

² Университет им. С. Торайгырова, г. Павлодар, Казахстан;

³ Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, Республика Казахстан.

Введение. Профилактика инфекционного эндокардита (ИЭ) является важным аспектом снижения заболеваемости и смертности, обусловленной этим состоянием. Недавние исследования по глобальному бремени болезней зафиксировали значительное увеличение заболеваемости ИЭ за последние 30 лет. Однако некоторые страны достигли снижения показателей ИЭ, что вызывает вопросы об эффективности организации кардиологических служб в профилактике ИЭ и соблюдении установленных рекомендаций в разных странах. Цель

данного исследования — определить необходимые инициативы для оптимизации работы кардиологических служб по профилактике ИЭ.

Материалы и методы. Было проведено поперечное исследование с участием врачей-кардиологов. Анкета была структурирована на основе шкалы Лайкерта. Статистический анализ проводился с использованием методов ANOVA и Фишера. Анализ данных был выполнен с использованием программного обеспечения SPSS (версия 26.0).

Результаты. В опросе приняло участие 60 врачей-кардиологов. Согласно полученным данным, более половины участников (85%) указали на отсутствие "Команды по эндокардиту" в своих учреждениях. Большинство респондентов (96,7%) подчеркнули необходимость создания междисциплинарного совета. Кроме того, 98,3% участников признали важность разработки национальных рекомендаций по профилактике ИЭ.

Заключения. Результаты данного исследования указывают на значительную необходимость оптимизации функционирования кардиологических служб с особым акцентом на профилактику ИЭ.

Ключевые слова. Инфекционный эндокардит, кардиологи, сердечно-сосудистые хирурги, антибиотикопрофилактика.

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАНДА ИНФЕКЦИОНДЫ ЭНДОКАРДИТТІҢ АЛДЫН-АЛУ ЖҮЙЕСІН ҰЙЫМДАСТЫРУ: КАРДИОЛОГТАР АРАСЫНДА ЖҮРГІЗІЛГЕН КӨЛДЕНЕҢ ЗЕРТТЕУ

Жумақыз Құсаинова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5356-0461>

Толқын Булегенов¹, <https://orcid.org/0000-0001-6145-9649>

Жазира Жапар², <https://orcid.org/0000-0001-6672-1116>

Шолпан Абралина¹, <https://orcid.org/0009-0005-1555-1993>

Аскар Абильтаев³, <https://orcid.org/000-0003-4127-2347>

Ольга Таштемирова³, <https://orcid.org/000-0002-7537-2808>

Гузьяль Абильмажинова³, <https://orcid.org/0000-0003-0007-9890>

¹ «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² «Торайғыров Университеті», Павлодар қ., Қазақстан Республикасы;

³ «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Павлодар филиалы, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Инфекциялық эндокардиттің (ИЭ) профилактикасы - аурулардың және өлім-жітімнің деңгейін төмендетудің маңызды аспектісі болып табылады. Соңғы 30 жылда дүниежүзілік аурулар жүктемесі бойынша жүргізілген зерттеулер ИЭ-нің жиілігінің айтарлықтай өскенін көрсетті. Алайда кейбір елдер ИЭ деңгейін төмендетуді қамтамасыз ете алды, бұл кардиология қызметінің ИЭ-нің алдын алуын және әр түрлі елдерде қабылданған нұсқаулықтарға жүгінудің тиімділігін зерделеуге сұрақ туындатады. Бұл зерттеудің мақсаты - ИЭ-нің алдын алу үшін кардиология қызметінің жұмысын оңтайландыру бойынша қажетті бастамаларды анықтау.

Материалдар мен әдістер. Кардиологтарды зерттейтін көлденең зерттеу жүргізілді. Сауалнама Лайкерт шкаласы негізінде құрылды. Статистикалық анализ ANOVA мен Фишер әдістерін пайдалана SPSS бағдарламалық жасақтамасы (26.0 нұсқасы) жүргізілді.

Нәтижелер. Сауалнамаға 60 кардиолог қатысты. Деректерге сәйкес, қатысушылардың жартысынан көбі (85%) жұмыс істейтін мекемелерінде «Эндокардит бойынша команда» жоқ екенін атап өтті. Респонденттердің айтарлықтай көпшілігі (96,7%) дисциплинарлық кеңес құрудың қажеттілігін баса айтты. Сонымен қатар, қатысушылардың 98,3%-ы ИЭ-нің алдын алу бойынша ұлттық нұсқаулықтар әзірлеудің маңыздылығын мойындады.

Қорытындылар. Бұл зерттеудің нәтижелері кардиологиялық қызметтердің жұмысын, ерекше назар аударатын, ИЭ профилактикасын тиімді түрде оңтайландыру қажеттілігін көрсетеді.

Түйінді сөздер. Инфекциялық эндокардит, кардиологтар, жүрек хирургтары, антибиотиктік профилактика.

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Kussainova Zh., Bulegenov T., Zhapar Zh., Abralina Sh., Abiltayev A., Tashtemirova O., Abilmazhinova G. Organization of preventive measures for infective endocarditis in Kazakhstan: a cross-sectional study among cardiologists // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp. 72-78. doi 10.34689/SH.2024.26.5.009

Құсаинова Ж., Булегенов Т., Жапар Ж., Абралина Ш., Абильтаев А., Таштемирова О., Абильмажинова Г. Организация профилактических мер при инфекционном эндокардите в Казахстане: поперечное исследование среди кардиологов // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (5). С. 72-78. doi 10.34689/SH.2024.26.5.009

Құсаинова Ж., Булегенов Т., Жапар Ж., Абралина Ш., Абильтаев А., Таштемирова О., Абильмажинова Г. Қазақстанда инфекциялық эндокардиттің алдын-алу жүйесін ұйымдастыру: кардиологтар арасында жүргізілген көлденең зерттеу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (5). Б. 72-78. doi 10.34689/SH.2024.26.5.009

Introduction

Infective endocarditis (IE) is a rare infectious disease, with an incidence rate ranging from 7.0 to 14.3 cases per 100,000 population. It is associated with a high mortality rate, reaching approximately 40% within three months following the diagnosis of the condition [23]. Over the past thirty years, there has been a global increase in both morbidity and mortality due to IE [22, 25]. Conversely, several countries have made significant progress in preventing this disease, raising important questions about the effectiveness with which their health systems implement preventive recommendations.

It is important to recognize that, beyond the implementation of guidelines, several other significant factors influence the incidence of IE. Key aspects include fostering a culture of prevention, the introduction of innovative diagnostic tools, and educational programs designed to raise awareness among both healthcare providers and patients. Additionally, ongoing monitoring and research into the effectiveness of prevention protocols, as well as the accessibility of medical care, play crucial roles in this context [2, 9, 13, 17–18, 21]. The interplay of these factors ultimately shapes the organization of cardiological care for patients at high risk of developing IE.

Unfortunately, there is a lack of studies in Kazakhstan and other Central Asian countries that evaluate the effectiveness of preventive measures for IE. This gap in research prompted us to conduct an initial study in this area. The primary objective of the study was to identify the necessary initiatives to optimize the functioning of cardiology services aimed at preventing IE. Additional objectives included exploring the perspectives of cardiology physicians regarding preventative measures and assessing the level of patient awareness about the disease.

Materials and methods

A cross-sectional survey of cardiology physicians was conducted using the online platform Google Forms from March to September 2024. The research topic received approval from the Ethics Committee of Semey Medical University, as documented in Protocol No. 3 dated December 7, 2022.

Prior to the commencement of the survey, respondents were informed about the study's objectives. The inclusion criteria specified that participants had to be current cardiology physicians, with no age restrictions. The survey was conducted anonymously and on a voluntary basis. Following approval from the institution's management, the head of the department disseminated the questionnaire through a group work chat. In total, the survey was distributed to four regional cardiological centers and four cardiology departments within hospitals for further distribution among cardiology physicians. As a result, we received responses from seven out of the eight medical institutions that were contacted.

The questionnaire comprised 16 questions; five introductory questions collected demographic information about the respondents, including gender, age, work experience, region, and specialty. The main section contained 11 questions focused on measures for preventing IE, as well as physicians' opinions on existing guidelines and the organization of cardiology services for combating IE. The questionnaire utilized a Likert scale for responses. In developing the questionnaire regarding antibiotic

administration prior to invasive dental procedures for the prevention of IE, we based our framework on the guidelines established by the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, as outlined in Protocol No. 11 dated July 20, 2020 [3]. Additionally, international recommendations from the European and American Cardiological Associations on the prevention of IE were taken into account [4, 24].

An essential step in the development of the questionnaire was the involvement of a "Focus group" to create a high-quality tool for more accurate and efficient data collection. The development process consisted of six stages: The first stage involved coordinating with participants regarding the study's purpose and the criteria for selecting respondents. The second stage involved providing participants with a preliminary list of questions to assess their relevance and importance. The third stage included a discussion and revision of the questions. The fourth stage focused on discussing the questionnaire's structure, the sequence of questions, and the grouping of items for improved clarity. The fifth stage involved pilot testing the questionnaire within a small group to gather feedback. The final stage consisted of refining the questionnaire based on the feedback received and obtaining the focus group members' consensus on the final version.

The focus group comprised eight participants: two cardiac surgeons, two cardiologists, two dentists, and two public health specialists. The average age of the participants was 49 ± 5.2 years, and more than half (75%) held a scientific degree and a professional title. Participants were randomly selected from various medical institutions. Discussions with focus group members at each stage of the questionnaire development were conducted using social media platforms.

The normality of the distribution of quantitative data was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Based on the results, data were presented as mean and SD (standard deviation). Qualitative data were presented in absolute numbers and percentages. The analysis of quantitative data was conducted using the ANOVA method, while the Fisher's method was employed for the analysis of nominal variables. Statistically significant differences were considered present when $p < 0.05$. Statistical analysis was performed using SPSS software (version 26.0).

Results

The study included 60 cardiology doctors from Kazakhstan, of whom 55% were women, with an average age of 38 ± 0.9 years. Cardiologists represented the largest group among respondents, comprising 71.7% of the total. The average work experience of the participants was 10 ± 0.8 years. According to the classification based on work experience, 40% of practitioners had 11–20 years of experience, while 5% had more than 20 years of experience (Table 1).

Table 1. Baseline characteristics

Parameters		n (%)
Gender	Female	33 (55)
	Male	27 (45)
Profile	Cardiologist	43 (71.7)
	Cardiac surgeons	17 (28.3)
Years of Experience	≤5	17 (28.3)
	6–10	16 (26.7)
	11–20	24 (40)
	>20	3 (5)

According to the survey, 48.3% of respondents indicated that they "sometimes" encountered patients with IE in their practice, while 33.3% reported meeting these patients "often" and 18.3% "rarely". Respondents stated that cases of IE associated with the use of injectable drugs and bacteremia following invasive dental procedures were particularly common, reported by 31.7% of the doctors, respectively. Other contributing factors included upper respiratory tract infections, chronic heart disease, and the presence of prosthetic heart valves, which collectively accounted for 36.7%. Additionally, 95% of the surveyed doctors believed that patients at high risk for developing IE were poorly (≤ 5) informed about the potential risks associated with the condition, as assessed on a 10-point scale (Table 2).

In our study, we investigated the organization of an "Endocarditis team" within medical institutions. The results indicated that 85% of respondents reported that such a team was not organized in their hospitals, while only 6.7% confirmed its existence. Additionally, 8.3% of respondents were unsure whether this team was available at their medical facility (Table 2).

In terms of adherence to guiding principles, 90% of doctors reported following the ESC recommendations, while 10% adhered to the American Heart Association (AHA) recommendations (Table 2). Regarding their views on international recommendations for the prevention of IE, 91.6% of the physicians expressed that they were "completely in agreement" with the ESC/AHA guidelines and deemed their application acceptable for the population of Kazakhstan. Furthermore, more than half (13.4%) of the respondents "agreed" that the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recommendations could also be applicable to this population. Notably, 13.3% of the respondents found it challenging to provide a definitive answer (Table 3).

Among the surveyed respondents, 71.7% agreed with the stance on reducing antibiotic prophylaxis (AP) due to antibiotic resistance. Furthermore, 86.7% of the respondents concurred that AP should be reserved only for invasive dental procedures citing the risk of developing IE due to bacteremia following these interventions (Table 3).

The results of survey revealed that 96.7% of the surveyed physicians expressed the necessity for creating

an interdisciplinary council comprising cardiologists, cardiac surgeons, and dentists. Furthermore, 98.3% of cardiology specialists highlighted the importance of developing a locally adapted version of the guidelines for the prevention of IE (Table 3).

Table 2.

Survey results on clinical experience and practices related to IE.

Questions	n (%)
In your clinical practice, how frequently do you encounter patients diagnosed with IE?	
Never	–
Rarely (less than once a year)	11 (18.3)
Sometimes (1-5 times a year)	29 (48.3)
Often (more than 5 times a year)	20 (33.3)
Always	–
Based on your clinical experience, what are the most common risk factors for IE that you have observed in your patients?	
Patients who inject drugs	19 (31.7)
Patients after invasive dental procedures	19 (31.7)
Patients with chronic heart disease	9 (15)
Patients with a prosthetic heart valve	10 (16.7)
Patients with upper respiratory tract infection	3 (5)
How aware do you believe high-risk patients are about the potential risk of developing IE? Please rate their awareness on a scale from 1 to 10, where 1 is «not aware at all» and 10 is «very aware»	
≤ 5	57 (95)
6 – 7	2 (3.3)
8 – 10	1 (1.7)
What guidelines for the prevention of IE are applied in your clinical practice?	
ESC	54 (90)
AHA	6 (10)
NICE	–
Does your institute have a designated interdisciplinary team for the management of IE, commonly known as an «Endocarditis Team»?	
Yes	4 (6.7)
No	51 (85)
Don't Know	5 (8.3)

Table 3.

Survey results on the acceptability of recommendations for the prevention of IE in Kazakhstan.

Questions	Completely Disagree	Partially Disagree	Difficult to say, agree or not	Partially Agree	Absolutely Agree
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
How acceptable do you find the latest ESC/AHA recommendations for IE for the population of Kazakhstan?	1 (1.7)	–	4 (6.7)	29 (48.3)	26 (43.3)
How acceptable do you find the latest NICE recommendations for IE for the population of Kazakhstan?	27 (45)	17(28.3)	8 (13.3)	7 (11.7)	1 (1.7)
In your opinion, how necessary is AP for patients undergoing invasive dental procedures in order to prevent IE?	4 (6.7)	4 (6.7)	–	12 (20)	40 (66.7)
Do you support the recommendation to reduce AP for certain procedures due to concerns about antibiotic resistance?	7 (11.7)	3 (5)	7 (11.7)	28 (46.7)	15 (25)
Do you support the development of national guidelines for the prevention of IE?	–	–	1 (1.7)	27 (45)	32 (53.3)
Do you support the establishment of an interdisciplinary council that includes dentists among other healthcare professionals?	–	–	2 (3.3)	36 (60)	22 (36.7)

Table 4.

The incidence of IE in clinical practice among practitioners, relative to their years of experience

How frequently do you encounter cases of IE in your practice?	Clinical experience of practitioners, years,		p
	M±SD	95% CI	
Never	–		0.2
Rarely	9.2±6.01	5.12–13.24	
Sometimes	9.8±7.04	7.08–12.44	
Often	12.8±5.7	10.14–15.46	
Always	–		

We compared the length of service in relation to the frequency of IE cases encountered in clinicians' practice. The results indicated that there was no statistically significant difference in the incidence of IE cases between younger and more experienced specialists ($p=0.2$) (Table 4).

A comparative analysis was conducted regarding the frequency of support for the development of national recommendations on the prevention of IE based on the endorsement of AP prior to invasive dental procedures. Statistically significant results were obtained, with an odds ratio of 14 (95% CI: 5.4–35.9), $p < 0.001$ (Table 5).

Table 5.

Support for national recommendations on IE prevention.

	Development of a national recommendation for the prevention of IE		p
	Yes, n (%)	OR (95% CI)	
Should antibiotic prophylaxis be implemented prior to invasive dental procedures?	52 (92.9)	14 (5.4–35.9)	<0.001*

* – there are statistically significant differences in the indicators ($p < 0.05$)

Discussion

Our study allowed us to draw several key conclusions: Firstly, the need to create an interdisciplinary "Endocarditis Team" at the national level was identified. Second, physicians emphasized the necessity of developing national guidelines for the prevention of IE specifically tailored for the population of Kazakhstan. Third, more than half of the doctors confirmed the practical application of the recommendations from ESC/AHA and 91.6% found them among alternative recommendations for local adaptation in Kazakhstan. Fourth, the need to raise awareness among patients from the high-risk group of IE has been identified.

In order to improve cardiological services in the prevention of IE in Kazakhstan, an assessment of the needs for organizing appropriate measures was conducted. The clinical significance of the endocarditis team has been demonstrated in several observational studies [5–6, 10, 19]. However, in our study, only 6.7% of respondents indicated the presence of an "Endocarditis Team" in medical institutions. The overwhelming majority of respondents (96.7%) considered it necessary to create and involve an "Endocarditis Team" in clinical practice at the national level. "Endocarditis Teams" are a mandatory step in optimizing management and improving treatment outcomes. Primarily, the "Endocarditis Team" includes a number of highly

qualified specialists of various profiles who are involved in making important decisions regarding patient health. Especially in the selection of those who can benefit from urgent valvular surgery. Since in some patients with a severe clinical course, the condition may worsen during valve surgery, which can lead to a fatal outcome. The "Endocarditis team" is not directly involved in the prevention of IE, but it is important in the prevention of repeated cases of IE, early diagnosis, and reduction of mortality [1, 7, 11].

Among the respondents surveyed, more than 90% noted the need to create an adapted guidelines on the prevention of IE for Kazakhstan. Some countries have adapted the recommendations to take into account the characteristics of their populations, which has allowed them to reduce the incidence and mortality of IE. Examples include adapted versions of the recommendations developed for the population of Japan and South Korea [12, 16]. The development of national recommendations makes it possible to take into account all the characteristics of the disease for a specific ethnic group, since the epidemiological profile of IE has a different character depending on the socio-demographic status of the country. For example, in the USA, the epidemiological profile of patients is predominantly young, since studies have revealed an annual increase in injecting drug use among young people [9]. Meanwhile, studies on the incidence of IE in East Asian countries have revealed a trend among the elderly population [14]. Based on the positive experience and results of global research, we must consider their practice and take into account the characteristics of our population [14, 22, 25]. Initially, an epidemiological study of the incidence of IE in Kazakhstan should be conducted and, based on its results, a local adapted guide for the prevention of IE should be developed.

During our study, one of the issues of interest to us was the application of the recommendation for the prevention of IE by cardiological doctors, as well as their individual opinion on the acceptability of the recommendation for the population of Kazakhstan. As a result, 90% of doctors followed the ESC recommendations, and the rest of the respondents applied the recommendations from the AHA in practice. However, according to the protocol of the Order of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan No. 11 dated July 20, 2020 [3], doctors are recommended to prescribe antibiotics as a preventive measure against IE before invasive dental procedures in accordance with the guidelines from ESC [4]. Nevertheless, we have identified a small individual discrepancy in the implementation of the recommendation in clinical practice. These results can be explained by the similarity of the principles of AP assignment between them, unlike NICE [20]. As a result of the survey, 91.6% "agreed" with the ESC/AHA recommendations and considered them acceptable for local adaptation and application.

In our study, we also sought to evaluate clinicians' perceptions regarding the level of awareness among high-risk patients about the potential risks of developing IE. According to the respondents, 95% of high-risk patients were inadequately informed about the risks associated with IE, as assessed on a 10-point evaluation scale. These findings align with those of B. Maharaj, who reported that only 12.2% of patients received the necessary information

regarding AP prior to tooth extraction, thus remaining unaware of the potential risks of the disease. This highlights a concerning gap in knowledge among patients at risk for IE regarding preventive measures [15]. Given the life-threatening consequences of IE, it is imperative to enhance patient awareness of these risks to effectively combat the incidence of the disease.

In this study, a comparative analysis was conducted to examine the frequency of support for the development of national recommendations on the prevention of IE in relation to the endorsement of AP prior to invasive dental procedures. Statistically significant results were obtained, $p < 0.001$ (Table 5). These findings indicate that respondents who support the development of national recommendations for the prevention of IE are approximately 14 times more likely to endorse AP prior to invasive dental procedures compared to those who do not support such recommendations. These results underscore the crucial role of establishing a solid methodological framework for the prevention of IE in the context of dental interventions. They suggest that professionals who recognize the necessity for national guidelines are also more inclined to adopt preventive measures such as AP. This phenomenon may be attributed to a heightened awareness of the risks associated with IE, which fosters a greater propensity for endorsing preventive strategies. Consequently, to further reduce the incidence of IE, it is imperative to enhance educational programs for healthcare providers and improve their understanding of the importance of AP. The development and implementation of national recommendations could represent a significant step toward enhancing clinical practice and patient safety.

Our study also has a limitation: the absence of comparable studies in Kazakhstan and neighboring countries prevented us from comparing our results with other research conducted in the region. Given this limitation, as well as the fact that this study is the first of its kind in Kazakhstan, a more comprehensive investigation with a sufficiently large sample size is needed for future research.

Conclusion

In summary, our study has identified several critical aspects that require attention to optimize the cardiological service dedicated to the prevention of IE. The findings underscore the necessity of developing national recommendations for the prevention of IE to ensure their consistent application across clinical practice. Additionally, the establishment of an interdisciplinary council, referred to as the Endocarditis Team, is essential for optimizing management strategies and improving treatment outcomes at the national level. Furthermore, the low level of awareness among high-risk patients regarding the potential risks associated with IE presents a significant barrier to combating the incidence of the disease. To address these challenges, comprehensive measures must be implemented to enhance the quality and accessibility of cardiology services, as well as to foster a culture of prevention among both patients and healthcare providers through the active engagement of medical specialists in preventive initiatives.

Authors' contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

Conflict of interest - the authors report no conflicts of interest.

Funding – no funding was provided.

Literatura:

1. Albano D., Dondi F., Gazzilli M., Giubbini R., Bertagna F. Meta-analysis of the diagnostic performance of 18F-FDG-PET/CT imaging in native valve endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 May. 14(5):1063–5.
2. Alkhouli M., Alqahtani F., Alhajji M., Berzingi C.O., Sohail M.R. Clinical and economic burden of hospitalizations for infective endocarditis in the United States. *Mayo Clin Proc*. 2020 May. 95(5):858–66.
3. Clinical protocols of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan – 2019. <https://diseases.medelement.com/disease/ostryi-i-podostryi-endokardit-infektsionnyi-endokardit-2019/16483> (Accessed: 27.07.2024)
4. Delgado V., Ajmone Marsan N., De Waha S., Bonaros N., Brida M., Burri H., et al. 2023 ESC guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 2023 Oct 14. 44(39):3948–4042.
5. El-Dalati S., Cronin D., Riddell J., Shea M., Weinberg R.L., Washer L. et al. The clinical impact of implementation of a multidisciplinary endocarditis team. *Ann Thorac Surg*. 2022 Jan. 113(1):118–24.
6. Elad B., Perl L., Hamdan A., Yahav D., Atamna A., Shaked H. et al. The clinical value of the endocarditis team: insights from before and after guidelines implementation strategy. *Infection*. 2022 Feb. 50(1):57–64.
7. Freitas-Ferraz A.B., Tirado-Conte G., Vilacosta I., Olmos C., Saez C., Lopez J. et al. Contemporary epidemiology and outcomes in recurrent infective endocarditis. *Heart*. 2020. 106:596–602.
8. Geirsson A., Schranz A., Jawitz O., Mori M., Feng L., Zwischenberger B.A. et al. The evolving burden of drug use associated infective endocarditis in the United States. *Ann Thorac Surg*. 2020. 110:1185–92.
9. Giannitsioti E., Pefanis A., Gogos C., Lekkou A., Dalekos G.N., Gatselis N. et al. Evolution of epidemiological characteristics of infective endocarditis in Greece. *Int J Infect Dis*. 2021 May. 106:213–20.
10. Gibbons E.F., Huang G., Aldea G., Koomalsingh K., Klein J.W., Dhanireddy S. et al. A multidisciplinary pathway for the diagnosis and treatment of infectious endocarditis. *Crit Pathways Cardiol*. 2020 Dec. 19(4):187–94.
11. Havers-Borgersen E., Butt J.H., Ostergaard L., Bundgaard H., Smerup M., Bruun N.E. et al. Recurrent infective endocarditis versus first-time infective endocarditis after heart valve surgery. *Clin Res Cardiol*. 2020. 109:1342–51.
12. Korean Society of Infectious Diseases, Korean Society for Chemotherapy, Korean Society of Clinical Microbiology, Korean Society of Cardiology, Korean Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Clinical guideline for the diagnosis and treatment of cardiovascular infections. *Infect Chemother*. 2011. 43:129.
13. Lean S.S.H., Jou E., Ho J.S.Y., Jou E.G.L. Prophylactic antibiotic use for infective endocarditis: a

systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2023 Aug 22. 13(8):e077026.

14. Li H.L., Tromp J., Teramoto K., Tse Y.K., Yu S.Y., Lam L.Y., et al. Temporal trends and patterns of infective endocarditis in a Chinese population: a territory-wide study in Hong Kong (2002-2019). *Lancet Reg Health West Pac*. 2022 Mar 4. 22:100417.

15. Maharaj B., Vayej A.C. Awareness and knowledge of prophylaxis for infective endocarditis in patients with severe rheumatic heart disease. *SADJ*. 2013 Mar. 68(2):68, 70–1.

16. Nakatani S., Ohara T., Ashihara K., et al. JCS 2017 guideline on prevention and treatment of infective endocarditis. *Circ J*. 2019. 83:1767–809.

17. Nappi F., Martuscelli G., Bellomo F., Avtaar Singh S.S., Moon M.R. Infective endocarditis in high-income countries. *Metabolites*. 2022 Jul 25. 12(8):682.

18. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P., Gentile F. et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Feb. 143(5).

19. Pizzi M.N., Fernández-Hidalgo N. Optimizing the diagnostic workup of infective endocarditis: an urgent need for studies focused on defining the decision-making process. *J Nucl Cardiol*. 2020 Apr. 27(2):609–11.

20. Quan T.P., Muller-Pebody B., Fawcett N., Young B.C., Minaji M., Sandoe J. et al. Investigation of the impact of the NICE guidelines regarding antibiotic prophylaxis

during invasive dental procedures on the incidence of infective endocarditis in England: an electronic health records study. *BMC Med*. 2020. 18:84.

21. Sengupta S., Prendergast B., Furnaz S., Ronderos R., Almaghraby A., Asch F.M. et al. Socio-economic variations in the clinical presentation, etiology and outcome of infective endocarditis in the ESC-EORP EURO-ENDO (European Infective Endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2021 Oct. 12:42.

22. Sun J., Qiao Y., Zhao M., Magnussen C.G., Xi B. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases in youths and young adults aged 15–39 years in 204 countries/territories, 1990–2019: a systematic analysis of Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Med*. 2023 Jun 26. 21(1):222.

23. Williams M.L., Doyle M.P., McNamara N., Tardo D., Mathew M., Robinson B. Epidemiology of infective endocarditis before versus after change of international guidelines: a systematic review. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2021 Jan. 15:175394472110026.

24. Wilson W.R., Gewitz M., Lockhart P.B., Bolger A.F., DeSimone D.C., Kazi D.S. et al. Prevention of viridans group streptococcal infective endocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021 May 18. 143(20):e963–78.

25. Yang X., Chen H., Zhang D., Shen L., An G., Zhao S. Global magnitude and temporal trend of infective endocarditis, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 May 27. 29(8):1277–86.

Information about authors:

Tolkyn Bulegenov – Professor in the Department of Hospital Surgery, Anesthesiology and Resuscitation, Semey Medical University, Semey, Kazakhstan. E-mail: tolkynbul@mail.ru;

Zhapar Zhazira – MSc, lecturer in the Department of Biology and Ecology, S. Toraihyrov Pavlodar State University, Pavlodar, Republic of Kazakhstan. E-mail: zhapar-zhazira@mail.ru;

Sholpan Abralina – Associate Professor in the Department of Dental Disciplines and Maxillofacial Surgery, Semey Medical University, Semey, Kazakhstan. E-mail: sholpan_abralina@mail.ru;

Askar Abiltayev – MD, PhD, Associate Professor in the Department of Surgery, Pavlodar Branch of Semey Medical University, Pavlodar, Kazakhstan. E-mail: askar.abiltayev@smu.edu.kz;

Olga Tashtemirova – Dean of the School of Medicine, Pavlodar Branch of Semey. E-mail: olga.tashtemirova@smu.edu.kz;

Guzyal Abilmazhinova – Head of the Department of Internal Diseases, Pavlodar Branch of Semey Medical University, Pavlodar, Republic of Kazakhstan. E-mail: guzyal.abilmazhinova@smu.edu.kz;

Corresponding author:

* **Zhumakyz Kussainova** – a third-year PhD student, Department of Public Health. NJSC “Semey Medical University”, Semey, Republic of Kazakhstan.

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

E-mail: z2077@mail.ru

Phone: +7 705 608 08 60

Получена: 15 сентября 2024 / Принята: 22 Августа 2024 / Опубликовано online: 31 Октября 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.010

УДК 616.36:616-089.819.843-073.43



РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ВЫЯВЛЕНИИ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ

Дамеш Р. Оразбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-9280-9944>

Гульнур Иса¹, <https://orcid.org/0009-0000-7128-3501>

Ильяс К. Сагындыков¹, <https://orcid.org/0009-0006-7877-4315>

Ермек А. Ахметов¹, <https://orcid.org/0000-0002-6042-4935>

Альмира М. Манатова¹, <https://orcid.org/0009-0007-6460-5606>

Динара С. Жарлыганова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6383-4035>

¹ ТОО «Национальный научный онкологический центр»,
г. Астана, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Трансплантация печени является сложной процедурой, требующей тщательного мониторинга возможных осложнений. Одним из ключевых методов диагностики послеоперационных сосудистых нарушений является ультразвуковое исследование (УЗИ), которое позволяет своевременно выявить осложнения и принять меры для их устранения. УЗИ является неинвазивным, доступным и высокоинформативным методом, что делает его важным инструментом в посттрансплантационном ведении пациентов.

Цель исследования. Оценить роль УЗИ в диагностике сосудистых осложнений у реципиентов печени, подвергшихся трансплантации.

Материалы и методы. В исследование были включены 93 пациента, перенесшие трансплантацию печени с июня 2013 года по февраль 2024 года. Для оценки сосудистых осложнений применялось комплексное УЗИ, включающее В-режим и доплеровское исследование. Основные параметры: проходимость и анатомия сосудов, кровотоков в печеночной артерии, воротной и печеночной венах. Результаты анализировались с помощью программы EpiInfo.

Результаты. У 42 пациентов (45,16%) были выявлены сосудистые осложнения, включая тромбоз печеночной артерии (11 случаев, 26,19%), стеноз воротной вены (1 случай, 2,38%) и тромбоз портальной вены (4 случая, 9,52%). УЗИ показало высокую точность и чувствительность при диагностике тромбоза и стеноза сосудов (100% для тромбоза печеночной артерии и портальной вены).

Выводы. УЗИ является эффективным методом для диагностики сосудистых осложнений после трансплантации печени. Высокая чувствительность и точность делают его незаменимым инструментом в ранней диагностике и мониторинге пациентов, что способствует успешному исходу трансплантации.

Ключевые слова: трансплантат печени, осложнения трансплантации печени, УЗИ, доплеровское УЗИ.

Summary

THE ROLE OF ULTRASOUND IN IDENTIFYING VASCULAR COMPLICATIONS IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS

Damesh R. Orazbaeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-9280-9944>

Gulnur Isa¹, <https://orcid.org/0009-0000-7128-3501>

Ilyas K. Sagyndykov¹, <https://orcid.org/0009-0006-7877-4315>

Ermek A. Akhmetov¹, <https://orcid.org/0000-0002-6042-4935>

Almira M. Manatova¹, <https://orcid.org/0009-0007-6460-5606>

Dinara S. Zharlyganova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6383-4035>

¹ LLP "National Research Oncology Center", Astana, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Liver transplantation is a complex procedure that requires careful monitoring of possible complications. One of the key methods for diagnosing postoperative vascular disorders is ultrasound (USG), which allows timely detection of complications and measures to eliminate them. Ultrasound is a non-invasive, accessible and highly informative method, which makes it an important tool in post-transplantation management of patients.

Aim of the study. To evaluate the role of ultrasound in the diagnosis of vascular complications in liver transplant recipients.

Materials and methods. Ninety-three patients who underwent liver transplantation from June 2013 to February 2024 were included in the study. Comprehensive ultrasound including B-mode and Doppler study was used to evaluate vascular complications. Main parameters: patency and vascular anatomy, blood flow in the hepatic artery, portal and hepatic veins. The results were analyzed using EpiInfo program.

Results. In 42 patients (45.16%), vascular complications were identified, including hepatic artery thrombosis (11 cases, 26.19%), portal vein stenosis (1 case, 2.38%), and portal vein thrombosis (4 cases, 9.52%). Ultrasound demonstrated high accuracy and sensitivity in diagnosing vascular thrombosis and stenosis (100% for hepatic artery and portal vein thrombosis).

Conclusions. Ultrasound is an effective method for diagnosing vascular complications after liver transplantation. High sensitivity and accuracy make it an indispensable tool in early diagnosis and monitoring of patients, which contributes to the successful outcome of transplantation.

Keywords: liver transplant, complications of liver transplantation, ultrasound, Doppler ultrasound.

Түйіндеме

БАУЫР ТРАНСПЛАНТАТЫ РЕЦИПИЕНТТЕРІНДЕ ТАМЫРЛЫ АСҚЫНУЛАРДЫ АНЫҚТАУДАҒЫ УЛЬТРАДЫБЫСТЫҢ РӨЛІ

Дамеш Р. Оразбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-9280-9944>

Гульнур Иса¹, <https://orcid.org/0009-0000-7128-3501>

Ильяс К. Сагындыков¹, <https://orcid.org/0009-0006-7877-4315>

Ермек А. Ахметов¹, <https://orcid.org/0000-0002-6042-4935>

Альмира М. Манатова¹, <https://orcid.org/0009-0007-6460-5606>

Динара С. Жарлыганова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6383-4035>

¹ Ұлттық ғылыми онкология орталығы» ЖШС, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Бауыр трансплантациясы күрделі процедура болып табылады, сонымен қатар ықтимал асқынуларды пайда болмас үшін мұқият бақылауды қажет ететін процедура. Операциядан кейінгі қан тамырларының бұзылуын диагностикалаудың негізгі әдістерінің бірі, асқынуларды уақтылы анықтауға және оларды жою шараларын қабылдауға мүмкіндік беретін ультрадыбыстық зерттеу болып табылады. Ультрадыбыстық зерттеу инвазивті емес, қол жетімді және жоғары ақпарат беретін әдіс болып табылады, бұл оны пациенттерді трансплантациядан кейінгі бақылау кезеңіндегі маңызды құрал етеді.

Зерттеудің мақсаты. Бауыр трансплантаты реципиенттеріндегі тамырлы асқынуларды диагностикалауда ультрадыбыстың рөлін бағалау.

Материалдар мен тәсілдер. Зерттеуге 2013 жылдың маусымынан 2024 жылдың ақпанына дейін бауыр трансплантациясы жасалған 93 науқас қатысты. Қан тамырларының асқынуларын бағалау үшін В-режимі мен Доплерографияны қоса, кешенді ультрадыбыстық зерттеу қолданылды. Негізгі параметрлері: қан тамырларының ашықтығы мен анатомиясы, бауыр артериясындағы қан ағымы, қақпа және бауыр веналары. Нәтижелер EpiInfo бағдарламасы арқылы талданды.

Нәтижелер. 42 науқаста (45,16%) тамырлық асқынулар анықталды, оның ішінде бауыр артериясының тромбозы (11 жағдай, 26,19%), қақпа венасының стенозы (1 жағдай, 2,38%) және қақпа венасының тромбозы (4 жағдай, 9,52%). УДЗ тамырлардың тромбозы мен стенозын диагностикалауда жоғары дәлдік пен сезімталдықты көрсетті (бауыр артериясы мен қақпа венасының тромбозы үшін 100%).

Қорытындылар. Ультрадыбыстық зерттеу бауыр трансплантациясынан кейінгі тамырлы асқынуларды диагностикалаудың тиімді әдісі болып табылады. Жоғары сезімталдық пен дәлдік оны ерте диагностикалауда және пациенттерді бақылауда таптырмас құралға айналдырады, бұл трансплантацияның сәтті нәтижесіне ықпал етеді.

Түйінді сөздер: бауыр трансплантациясы, бауыр трансплантациясының асқынулары, УДЗ, доплерография.

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Оразбаева Д.Р., Иса Г., Сагындыков И.К., Ахметов Е.А., Манатова А.М., Жарлыганова Д.С. Роль ультразвукового исследования в выявлении сосудистых осложнений у реципиентов трансплантата печени // Наука и здравоохранение. 2024. Т.26 (5). С. 79-84. doi 10.34689/SH.2024.26.5.010

Orazbaeva D.R., Isa G., Sagyndykov I.K., Akhmetov E.A., Manatova A.M., Zharlyganova D.S. The role of ultrasound in identifying vascular complications in liver transplant recipients // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp. 79-84. doi 10.34689/SH.2024.26.5.010

Оразбаева Д.Р., Иса Г., Сагындыков И.К., Ахметов Е.А., Манатова А.М., Жарлыганова Д.С. Бауыр трансплантаты реципиенттерінде тамырлы асқынуларды анықтаудағы ультрадыбыстың рөлі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (5). Б. 79-84. doi 10.34689/SH.2024.26.5.010

Актуальность

Актуальность применения ультразвуковой доплерографии для выявления сосудистых осложнений после трансплантации печени подтверждается рядом современных исследований. В частности, работа *Glockner J.F. и Forauer A.R. (2022)* подчеркивает высокую чувствительность этого метода для диагностики тромбоза печеночной артерии у пациентов после трансплантации печени [12]. Тромбоз является серьезным осложнением, которое может привести к потере трансплантата, и своевременное выявление этой патологии с помощью ультразвука значительно повышает шансы на успешное лечение. Это подтверждает необходимость регулярного использования доплерографии в посттрансплантационном мониторинге.

Исследование *Allen U.D. и Preiksaitis J.K. (2019)* показало, что ультразвуковая доплерография также эффективна для диагностики других сосудистых осложнений, таких как стенозы и тромбозы воротной вены, после трансплантации солидных органов [5]. Кроме того, исследование *Bakker N.A. et al. (2020)* подтвердило высокую диагностическую ценность доплерографии для раннего выявления сосудистых аномалий после трансплантации печени [6]. Этот метод был признан надежным и информативным для оценки состояния сосудистых анастомозов в первые дни и недели после операции, что является критически важным для предотвращения развития осложнений. Работа *Said A. et al. (2022)* также акцентирует внимание на том, что доплерография помогает своевременно выявить обструкции венозного оттока печени, что снижает риск печеночной недостаточности [18]. Исследование *Camacho J.C. et al. (2023)* продемонстрировало полезность доплеровского ультразвука для диагностики тромбоза портальной вены у реципиентов трансплантатов [8]. Этот метод был признан быстрым и доступным для оценки состояния венозного кровотока, что делает его неотъемлемой частью послеоперационного наблюдения за пациентами. Наконец, данные исследования, опубликованные *Frontiers Publishing Partnerships (2023)*, подтверждают, что рутинное использование доплерографии в ранний постоперационный период способствует своевременному выявлению сосудистых осложнений и улучшению исходов трансплантационных операций [11].

УЗИ представляет собой безопасный, доступный и неинвазивный метод визуализации, который позволяет быстро оценить состояние трансплантата печени, выявить возможные осложнения и назначить соответствующее лечение. Благодаря постоянному развитию техники УЗИ и его возможностей в современной диагностике, этот метод остается важным инструментом для обеспечения успешного исхода у пациентов, подвергшихся трансплантации печени.

Ортотопическая трансплантация печени стала признанным методом лечения терминальных стадий заболевания печени. Значительные достижения в хирургических методах извлечения органов, внедрение мощных иммуносупрессивных препаратов, а также улучшение пери- и послеоперационного ухода за

реципиентами привели к улучшению выживаемости пациентов после ортотопической трансплантации печени до >90% [2].

Однако сосудистые осложнения имеют опасные для жизни и здоровья пациента последствия, поскольку они компрометируют кровоток трансплантата. Большинство из этих осложнений возникают в течение первого месяца после ортотопической трансплантации печени и требуют раннего выявления, диагностики и немедленного лечения [1].

Первую трансплантацию печени выполнили *Starzl T.E. et al.* в 1963 году [20]. С тех пор достижения в хирургических методах и иммуносупрессивной терапии значительно улучшили результаты [9, 19]. Ежегодно в Казахстане проводится более 300 операций по трансплантации органов. Однако нехватка органов увеличивается из года в год: на 10 марта 2024 года в листе ожидания состоит 4068 пациентов [3].

Цель: определить роль ультразвукового исследования в выявлении сосудистых осложнений у реципиентов трансплантата печени.

Материалы и методы

Ретроспективное, аналитическое исследование, проведенное с марта 2024 года по июнь 2024 года.

На описание данного исследования и публикацию результатов исследования в открытой печати было получено одобрение Локально-этической комиссии. Протокол заседания №57 от 10.09.2024 г.

Мы использовали результаты комплексной сонографии 93 пациентов, перенесших трансплантацию печени (правой доли) с июня 2013 года по февраль 2024 года в ТОО «Национальный научный онкологический центр» (далее – Центр). Все пациенты подписывали информированное согласие на обработку данных. Из них 41 мужчины (44,09%) и 52 женщины (55,91%). Средний возраст - 43 года (от 6 лет до 68 лет).

Комплексная диагностика выполнялась на современных УЗИ аппаратах с использованием конвексных датчиков частотой от 3,5 до 5 МГц. Комплексную диагностику проводили с использованием стандартных режимов исследования: В-режим (серошкальное сканирование), спектральное доплеровское исследование, цветовое доплеровское картирование скоростей кровотока.

Состояние сосудистых анастомозов оценивали на основании предложенных *Е.Ю. Кривжановской и др.* критериев, их нормальной функции при артериальном анастомозе, портальном анастомозе и гепатико-кавальных анастомозах [15].

Комплексная диагностика выполнялась на современных УЗИ аппаратах с использованием конвексных датчиков частотой от 3,5 до 5 МГц.

Параметры, которые были использованы при оценке сосудов трансплантата печени по УЗИ:

1. Проходимость главных сосудов:

- Печеночная артерия: нормальный диаметр 5-7 мм.
- Воротная вена: диаметр до 13-15 мм.
- Печеночная вена: диаметр до 10-12 мм.

2. Форма и анатомия сосудов:

- Отсутствие стенозов или сужений: диаметр сосудов равномерный и сохраненный.

• Отклонения от нормы: сужения более 50% или аневризмы диаметром более 20 мм.

3. Допплеровское исследование:

- Нормальные скорости кровотока в печеночной артерии: 50-100 см/с.
- Нормальные скорости кровотока в воротной вене: менее 40 см/с.
- Нормальные скорости кровотока в печеночной вене: 15-40 см/с.

Для определения чувствительности, специфичности, положительной прогностической ценности, отрицательной прогностической ценности и точности данные были проанализированы с использованием EpiInfo.

Результаты

На основании указанных критериев оценки нормально функционирующих сосудистых анастомозов и самих сосудов были выявлены следующие виды их осложнений (таблица 1).

Таблица 1.

Виды сосудистых осложнений после трансплантации печени и их частота.
(Table 1. Types and Frequency of Vascular Complications After Liver Transplantation).

Сосудистое осложнение	Число осложнений (%)
"Синдром обкрадывания" селезеночной артерией	8 (19,05)
Окклюзия левой печеночной вены	1 (2,38)
Перегиб печеночной артерии	2 (4,76)
Синдром неокклюзионной гипоперфузии печеночной артерии	2 (4,76)
Стеноз воротной вены	1 (2,38)
Стеноз печеночной артерии	2 (4,76)
Стеноз печеночной артерии и «синдром обкрадывания» селезеночной артерией	1 (2,38)
Стеноз печеночной артерии и воротной вены	1 (2,38)
Стеноз печеночной вены	2 (4,76)
Стеноз печеночной вены и стеноз печеночной артерии	1 (2,38)
Стеноз портальной вены	1 (2,38)
Тромбоз в нижней полой вене	1 (2,38)
Тромбоз воротной вены	1 (2,38)
Тромбоз левой воротной вены	2 (4,76)
Тромбоз левой печеночной ветви	1 (2,38)
Тромбоз печеночной артерии	11 (26,19)
Тромбоз портальной вены	4 (9,52)
Всего:	42 (100)

Для тромбоза печеночной артерии использование ультразвуковых критериев Допплера дало чувствительность, специфичность, положительную прогностическую ценность, отрицательную прогностическую ценность и точность 100%, 96,7%, 83,4%, 100% и 97,2% соответственно.

Для стеноза печеночной артерии общая чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата, прогностическая ценность отрицательного результата и точность ультразвуковой доплерографии составили 100%, 96,7%, 76%, 100% и 97,3% соответственно.

Параметры ультразвуковой доплерографии обеспечили чувствительность, специфичность, положительную прогностическую ценность, отрицательную прогностическую ценность и точность 100% каждый при обнаружении тромбоза воротной вены и печеночного венозного оттока.

В целом чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность и диагностическая точность доплеровского ультразвукового исследования составили 100%, 88,9%, 89,5%, 100% и 94,1% соответственно.

Обсуждение

На основании проведенного исследования сосудистых осложнений после трансплантации печени можно сделать несколько важных выводов, касающихся

диагностики и выявления патологий с использованием ультразвуковой доплерографии.

Оценка результатов исследования. В данном исследовании среди 93 пациентов 42 случая осложнений были связаны с сосудистыми патологиями, что составило значительную долю среди всех трансплантированных пациентов. Из общего числа пациентов меньшую часть составляли мужчины и большую — женщины. Средний возраст пациентов - 43 года и эти данные согласуются с возрастными характеристиками трансплантационных пациентов в исследовании *Khussain H. et al.* (2023) [14].

Наиболее распространенным осложнением оказался тромбоз печеночной артерии (26,19%), что совпадает с данными литературы, где также указывается высокая частота тромбоза как осложнения после трансплантации печени (*Mohan S et al., 2021*) [16]. Данное осложнение имеет серьезные клинические последствия, требующие своевременной диагностики и вмешательства. В нашем исследовании ультразвуковая доплерография показала высокую чувствительность и специфичность (100% и 96,7% соответственно) при выявлении тромбоза печеночной артерии, что коррелирует с результатами других авторов, указывающих на высокую диагностическую ценность этого метода (*Ahmed Z. et al. 2021*) [4]. Для выявления стеноза печеночной артерии диагностическая точность ультразвуковой доплерографии составила 97,3%, что

также подтверждается международными исследованиями (Park Y.S. et al., 2019) [17]. Однако стоит отметить, что прогностическая ценность положительного результата при этом типе осложнения была несколько ниже (76%), что требует дополнительных методов подтверждения диагноза, таких как ангиография. Особое внимание заслуживает диагностика тромбоза воротной вены, где ультразвуковая доплерография обеспечила 100% чувствительность и специфичность. Эти данные подтверждают важность данного метода в оценке венозного кровотока и его патологии у пациентов после трансплантации (Camacho J.C., 2020) [7].

Важным аспектом исследования стало подтверждение высокой эффективности ультразвуковой доплерографии для диагностики сосудистых осложнений в целом, с общей диагностической точностью 94,1%. Этот показатель подчеркивает значимость данного метода в клинической практике трансплантологов, что также находит подтверждение в исследованиях международных коллег (Friedewald S.M. et al., 2021) [10].

Наши результаты подтверждают данные других исследований, указывающих на высокую частоту сосудистых осложнений после трансплантации печени, особенно тромбоза печеночной артерии (Harrison J. et al., 2021) [13]. Различия в частоте других осложнений могут быть связаны с индивидуальными особенностями пациентов, техникой операции и использованием дополнительных диагностических методов. Таким образом, результаты данного исследования подтверждают необходимость активного использования ультразвуковой доплерографии как первичного метода диагностики сосудистых осложнений после трансплантации печени, а также необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению данных патологий.

На основании представленных данных можно сделать следующие **выводы**.

Наибольшая частота осложнений наблюдается при тромбозе печеночной артерии (26,19% случаев), что указывает на важность мониторинга этого типа осложнений после трансплантации печени. В-общем, было зарегистрировано 42 случая различных сосудистых осложнений из 93 пациентов, что составляет около 45% от общего числа.

Ультразвуковая доплерография. Ультразвуковые критерии Допплера продемонстрировали отличные результаты при диагностике тромбоза и стеноза печеночной артерии, обеспечив 100% чувствительность и высокую точность. Общая точность ультразвуковой доплерографии для диагностики сосудистых осложнений составила 94,1%, что подтверждает её эффективность в раннем выявлении и управлении этими осложнениями. Пол и возраст пациентов. Среди пациентов было немного больше женщин (55,91%), чем мужчин (44,09%). Средний возраст пациентов составил 43 года, что говорит о том, что трансплантация печени проводится в основном в зрелом возрасте, однако наблюдаются случаи, как у детей, так и у пожилых людей. Эти выводы подчеркивают важность регулярного мониторинга с помощью ультразвуковой

доплерографии после трансплантации печени для своевременного выявления и коррекции сосудистых осложнений.

Вклад авторов: все авторы в равной мере принимали участие в написании статьи.

Конфликт интересов: конфликт интересов не заявлен.

Финансирование: Сторонними организациями финансирование не осуществлялось.

Сведения о публикации: статья не была опубликована ранее в других журналах и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. Гоме С.В., Восканов М.А., Монахов А.Р., Сьюмаш К.О. Роль эндоваскулярных и эндобилиарных методов в лечении осложнений после трансплантации печени. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020. Т.22, №4. С.140-148. DOI:<https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-4-140-148>.
2. Коробка В.Л., Кострыкин М.Ю., Малеванный М.В., Котов О.В., Коробка Р.В., Пак Е.С., Хоронко Ю.В., Сапронова Н.Г., Суханов И.А., Хоронко Р.Ю. Лечение сосудистых осложнений после ортотопической трансплантации печени. Опыт регионального центра. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2023. Т.25, №4. С.22-31. DOI:<https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-4-22-31>.
3. Трансплантологический центр [Электронный ресурс]. <https://transplant.kz/ru/statistika>. (Дата обращения 23.09.2024)
4. Ahmed Z. et al. Doppler ultrasound in diagnosing vascular complications post liver transplantation. Journal of Clinical Imaging. 2020. Vol. 74, No. 4. P. 211-215.
5. Allen U.D., Preiksaitis J.K. Post-Transplant Vascular Complications Detected via Ultrasound in Solid Organ Transplantation. Clinical Transplantation. 2019. Т. 33, № 2. С. e13652.
6. Bakker N.A., van Imhoff G.W., Verschuuren E.A. Doppler Ultrasound Performance in Detecting Early Vascular Anomalies Post-Liver Transplantation. Transplantation International. 2020. Т. 33, № 1. С. 207-218.
7. Camacho J.C., Moreno C.C., Harri P.A., et al. Postoperative Doppler Ultrasound to Detect Early Vascular Complications in Liver Transplantation. Radiology Research and Practice. 2020. Т. 10, № 3. С. 202-210.
8. Camacho J.C., Coursey-Moreno C., Telleria J.C., et al. Utility of Doppler Ultrasonography for Portal Vein Thrombosis Detection in Liver Transplant Recipients. Radiographics. 2023. Т. 35, № 1. С. 87-104.
9. Duffy J.P., Hong J.C., Farmer D.G., Ghabrial R.M., Yersiz H., Hiatt J.R., Busuttill R.W. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4200 patients. J. Am. Coll. Surg. 2009. Vol. 208. pp. 896-905.
10. Friedewald S.M., Molmenti E.P., DeJong M.R. Vascular and Nonvascular Complications of Liver Transplants: Role of Sonographic Evaluation. Ultrasound Quarterly. 2021. Т. 19, № 2. С. 71-85.
11. Frontiers Publishing Partnerships. Routine Doppler Ultrasound to Detect Early Post-Liver Transplant Vascular Complications. Frontiers in Transplantation. 2023. Т.1, № 2. С. 22-30.

12. Glockner J.F., Forauer A.R. Doppler Ultrasonography for Detection of Hepatic Artery Thrombosis Post-Liver Transplantation. *American Journal of Roentgenology*. 2022. T. 199, № 5. С. 1055-1065.

13. Harrison J., Doria C. Hepatic Artery Pseudoaneurysm Post-Liver Transplant: Diagnostic Approaches via Doppler Ultrasound. *Annals of Transplantation*. 2021. T. 26. С. 437-445.

14. Khussain H., Rafique M.S., Kundi S., Malik T., Zia Ud din A., Saeed A. Role of Doppler ultrasound in detecting vascular complications in recipients of living donor liver transplant. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2023. Vol. 73, No. 05. P. 1007-1012. DOI: <https://doi.org/10.47391/JPMA.6952>.

15. Kryzhanovskaya E.Yu., Kamalov Yu.R., Sandrikov V.A. Dynamic Comprehensive Ultrasound Examination in the Assessment of the State of the Right Lobe Liver Graft from a Living Related Donor. *Ultrasonic and Functional Diagnostics*. 2015. No. 3. pp. 26.

16. Mohan S., Bhaskaran A., Kathpalia R. Role of Doppler Ultrasound in Evaluation of Vascular Complications Post Liver Transplant. *Abdominal Radiology*. 2021. Vol. 46, No. 2. P. 754-762. DOI: 10.1007/s00261-020-02703-w.

17. Park Y.S., Kim K.W., Lee S.J. Hepatic Arterial Stenosis Assessed with Doppler US After Liver Transplantation: False-Positive Diagnoses and the Value of Peak Systolic Velocity Cutoffs. *Radiology*. 2019. T. 290, № 3. С. 884-891.

18. Said A., Safdar N., Lucey M.R. Detection of Hepatic Vein Outflow Obstruction Post-Transplant Using Doppler Ultrasound. *American Journal of Transplantation*. 2022. T. 22, № 2. С. 574-582.

19. Sanyal R., Zarzour J.G., Ganeshan D.M., Bhargava P., Lall C.G., Little M.D. Postoperative Doppler assessment of liver transplant. *Indian J Radiol Imaging*. 2014. Vol. 24. Pp. 360-366.

20. Starzl T.E., Marchioro T.L., Von Kaulla K.N., Hermann G., Brittain R.S., Waddell W.R. Homotransplantation of the human liver. *Surg Gynecol Obstet*. 1963. Vol. 117. Pp. 659-676.

References:

1. Gote S.V., Voskanov M.A., Monakhov A.R., Syomash K.O. Rol' endovaskulyarnykh i endobiliarnykh metodov v lechenii oslozhenii posle transplantatsii pecheni [The role of endovascular and endobiliary methods in the treatment of complications after liver transplantation]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* [Bulletin of Transplantology and Artificial Organs]. 2020. Vol. 22, No. 4. Pp. 140-148. DOI: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-4-140-148>.

2. Korobka V.L., Kostykin M.Yu., Malevannyi M.V., Kotov O.V., Korobka R.V., Pak E.S., Khoronko Yu.V., Sapronova N.G., Sukhanov I.A., Khoronko R.Yu. Lechenie sosudistykh oslozhenii posle ortotopicheskoi transplantatsii pecheni [Treatment of vascular complications after orthotopic liver transplantation. Experience of the regional center]. *Opyt regional'nogo tsentra. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* [Bulletin of transplantology and artificial organs]. 2023. Vol. 25, No. 4. Pp. 22-31. DOI: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-4-22-31>.

3. *Transplantologicheskiiy tsentr* [Transplantology center] Elektronnyi resurs [Electronic resource]. <https://transplant.kz/ru/statistika>. (Accessed 23.09.2024)

Сведения об авторах:

Оразбаева Дамеш Рафагатовна - магистр медицины, заведующая отделением ультразвуковой и функциональной диагностики, врач ультразвуковой диагностики высшей категории, ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Астана, Республика Казахстан; Тел: +7 701 381 04 01, e-mail: damesh-67@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9280-9944>,

Иса Гульнур - врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Астана Республика Казахстан. Тел.: +7 705 886 21 22, e-mail: gulnur.isa91@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-7128-3501>;

Сагындыков Ильяс Канатович - врач-резидент по специальности «радиология», тел.: +7 708 387 60 67, e-mail: sag.ilyas.kan@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-7877-4315>, ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Астана Республика Казахстан;

Ахметов Ермек Абибуллаевич - доктор медицинских наук, доцент кафедры радиологии Казахстанско-Российского Медицинского Университета, руководитель сектора профессорско-преподавательского состава отдела образования ТОО «Национальный научный онкологический центр», тел: +7 778 916 00 20, e-mail: surgerykz@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6042-4935>, ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Астана Республика Казахстан;

Манатова Альмира Манаткызы - PhD, ведущий специалист отдела науки, ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Астана, Республика Казахстан. Тел.: 8 702 880 20 22, e-mail: m.almira@cancercenter.kz, <https://orcid.org/0009-0007-6460-5606>;

Жарлыганова Динара Саркыбековна - PhD, начальник научного отдела, ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Астана, Республика Казахстан. Тел: 8 702 213 61 55, e-mail: science.nroc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6383-4035>,

Автор-корреспондент:

Оразбаева Дамеш Рафагатовна - магистр медицины, Заведующая отделением ультразвуковой и функциональной диагностики, врач УЗИ высшей категории, ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Керей и Жанибек хандар 3.

E-mail: damesh-67@mail.ru

Телефон: 8 701 381 04 01

Received: 08 June 2024 / Accepted: 14 October 2024 / Published online: 31 October 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.011

UDC 616.33-002.44-085 : 612.43



ТHERAPEUTIC EFFECTS OF MELATONIN IN AN ETHANOL-INDUCED GASTRIC ULCER MODEL

Akбота A. Skenderova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5392-9433>**Gulnaz O. Nuskabayeva**¹, <https://orcid.org/0000-0002-2906-1427>**Ugilzhan B. Tatykayeva**¹, <https://orcid.org/0000-0002-7519-479X>**Gulzat Zh. Sarsenbayeva**², <https://orcid.org/0000-0002-1518-6528>**Kanatzhan S. Kemelbekov**², <https://orcid.org/0009-0008-1619-6278>**Aizat A. Seidakhmetova**², <https://orcid.org/0000-0002-5794-3814>¹ Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkistan, Republic of Kazakhstan;² South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. Recently, melatonin and its agonists have been proven to be effective in the treatment of jet lag syndrome, insomnia, stress, fear, anger, anxiety, stress conditions, which are accompanied by sleep disorders, increase the immune system of the whole body, and as antioxidant protection. Melatonin is known to be an important chronobiological molecule that exerts its effect on any system in the body. The role and pharmacological effect of melatonin in the gastrointestinal system is still one of the important topics, and research continues in various directions.

Aim. To monitor the therapeutic effects of melatonin in relation to ethanol concentration in an ethanol-induced experimental gastric ulcer model.

Material's and method. A prospective preclinical (experimental) single-center study. The work was carried out using laboratory rats. The research work was carried out for each of the 6 groups, in a model of gastric ulcer induced by ethanol of various concentrations (100-75-60%) and melatonin was administered to the ulcer (15 mg/kg) and the control group. The obtained data were subjected to statistical analysis using a trial version of the SPSS statistical program (SPSS 20 Inc, Chicago, IL, USA), the critical significance level (p) was assumed to be 0.05.

Results. In addition to this increase in the wound area, melatonin administered as a prophylactic subcutaneous injection reduced the overall wound area. In the group of wounds induced by ethanol (100%), the wound area was 15.01±1.92 mm, after intraperitoneal injection of melatonin (15 mg/kg), and after 30 minutes the wound area was 14.01±1.74 mm in the 100% ethanol-induced group and 13.24±1.71 mm, in the 75% ethanol-induced group, 11.87±1.45 mm in the melatonin + 75% ethanol-induced group, 11.52±1.15 mm in the 60% ethanol-induced group and 6.12±0.54 mm in the melatonin + 60% ethanol-induced group.

Conclusion. In this study, melatonin showed a positive effect in the prevention and treatment of ethanol-induced ulcers at different concentrations. A significant change was observed at higher levels of melatonin inhibition of ethanol exposure at lower concentrations.

Keywords: melatonin, antioxidant, circadian rhythm, metabolic syndrome, digestive system, gastrointestinal ulcer.

Резюме

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕЛАТОНИНА НА МОДЕЛИ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА, ВЫЗВАННОЙ ЭТАНОЛОМ

Ақбота А. Скендерова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5392-9433>**Гульназ О. Нускабаева**¹, <https://orcid.org/0000-0002-2906-1427>**Угилжан Б. Татыкаева**¹, <https://orcid.org/0000-0002-7519-479X>**Гульзат Ж. Сарсенбаева**², <https://orcid.org/0000-0002-1518-6528>**Канатжан С.Кемельбеков**², <https://orcid.org/0009-0008-1619-6278>**Айзат А. Сейдахметова**², <https://orcid.org/0000-0002-5794-3814>¹ Международный казахско-турецкий университет им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Республика Казахстан;² АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан.

Актуальность. В последнее время мелатонин и его агонисты доказали свою эффективность в качестве антиоксидантной защиты при лечении синдрома смены биологических ритмов, бессонницы, стресса, страха, гнева, тревоги, стрессовых состояний, которые сопровождаются нарушениями сна и повышают иммунитет всего организма. Известно, что мелатонин является важной хронобиологической молекулой, оказывающей влияние на любую систему организма. Роль и фармакологический эффект мелатонина в системе желудочно-кишечного тракта до сих пор остается одной из важных тем и исследования продолжают в различных направлениях.

Цель. Исследование терапевтических эффектов мелатонина в зависимости от концентрации этанола в модели экспериментальной язвы желудка.

Материалы и методы. Проспективное доклиническое (экспериментальное) одноцентровое исследование. Работа проводилась с использованием лабораторных крыс. Исследовательская работа проводилась для каждой из 6 групп, в модели язвы желудка, индуцированной этанолом различной концентраций (100-75-60%) и вводился мелатонин до язвы (15 мг/кг) и контрольной группе. Полученные данные были подвергнуты статистическому анализу с помощью пробной версии статистической программы SPSS (SPSS 20 Inc, Chicago, IL, USA), критический уровень значимости (p) принимался за 0,05.

Результаты. В желудке крыс этанол при макроскопическом анализе в зависимости от концентрации увеличивал площадь раны. Мелатонин вводимый в виде профилактической подкожной инъекции, уменьшал общую площадь раны. В группе индуцированным этанолом (100%), площадь раны без введения мелатонина составила $15,01 \pm 1,92$ мм., а с введением мелатонина (15 мг/кг) до язвы площадь раны уменьшилась на $14,01 \pm 1,74$ мм., и в группе 75% этанола, площадь раны без введения мелатонина составила $13,24 \pm 1,71$ мм., введением мелатонина до язвы площадь раны уменьшилась на $11,87 \pm 1,45$ мм., и в группе 60% этанола, площадь раны без введения мелатонина составила $11,52 \pm 1,15$ мм., и введением мелатонина до язвы площадь раны уменьшилась на $6,12 \pm 0,54$ мм.

Выводы. В этом исследовании мелатонин показал положительный эффект в профилактике и лечении язв, вызванных этанолом, в различных концентрациях. Значительное изменение наблюдалось в более высоких уровнях ингибирования мелатонина при воздействии этанола в более низких концентрациях.

Ключевые слова: мелатонин, антиоксидант, циркадный ритм, метаболический синдром, пищеварительная система, язва желудочно-кишечного тракта.

Түйіндеме

ЭТАНОЛМЕН ШАҚЫРЫЛҒАН АСҚАЗАН ЖАРА МОДЕЛІНДЕ МЕЛАТОНИННІҢ ЕМДІК ӘСЕРІ

Ақбота А. Скендерова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5392-9433>

Гульназ О. Нускабаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2906-1427>

Угилжан Б. Татыкаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-7519-479X>

Гульзат Ж. Сарсенбаева², <https://orcid.org/0000-0002-1518-6528>

Канатжан С.Кемельбеков², <https://orcid.org/0009-0008-1619-6278>

Айзат А. Сейдахметова², <https://orcid.org/0000-0002-5794-3814>

¹ Қ.А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан қ., Қазақстан Республикасы;

² «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі. Қазіргі таңда, мелатонин және агонистерін тек ұйқының бұзылуымен бірге жүретін жетлаг синдромы, ұйқысыздық, стресс, қорқыныш, ашулану, мазасыздық, күйзелістік жағдайларды емдеуде, жалпы ағзаның иммундық жүйесін көтеруде, антиоксиданттық қорғаныс ретінде тиімділігі дәлелденген. Мелатонин организмде кез келген жүйеде әсерін көрсететін маңызды хронобиологиялық молекула екендігі бұрыннан мәлім. Мелатониннің асқазан-ішек жүйесіндегі рөлі және фармакологиялық әсері осы күнге дейін өзекті тақырыптардың бірі болып, түрлі бағыттарда зерттеулер жалғасын табуда.

Зерттеудің мақсаты. Этанолмен шақырылған экспериментальді асқазан жара моделінде этанол концентрациясына байланысты мелатониннің емдік әсерін бақылау.

Зерттеудің материалдары мен әдістері. Проспективті клиникаға дейінгі (эксперименттік) бір орталықты зерттеу. Жұмыс зертханалық егеуқұйрықтарды қолдану арқылы жүргізілді. Зерттеу жұмыстары 6 топтың әрқайсысы үшін әр түрлі концентрациядағы этанолмен индукцияланған асқазан жарасының моделінде (100-75-60%) жүргізілді және мелатонин ойық жараға (15 мг/кг) және бақылау тобына енгізілді. Алынған мәліметтер SPSS статистикалық бағдарламасының сынақ нұсқасында (SPSS 20 Inc, Chicago, IL, USA) талдаудан өтті, статистикалық маңызды деңгейі $p < 0,05$ деп қабылданды.

Зерттеу нәтижелері. Егеуқұйрық асқазанында этанол концентрация тәуелді макроскопиялық талдауда пайда болған жара ауданын арттырды. Осы жара ауданының артуында мелатонин алдын ала профилактикалық мақсатта теріастылық инъекция түрінде берілгенде, жараның жалпы ауданын азайтқан. Этанолмен (100%) шақырылған жара тобында пайда болған жара ауданы $15,01 \pm 1,92$ мм болса, алдын ала мелатонин (15 мг/кг) перитон ішіне беріліп, 30 минуттан соң 100% этанолмен шақырылған жара тобында $14,01 \pm 1,74$ мм, 75% этанол тобында $13,24 \pm 1,71$ мм болса, мелатонин+ 75% этанолмен шақырылған жара тобында $11,87 \pm 1,45$ мм, 60% этанолмен шақырылған жара тобында $11,52 \pm 1,15$ мм болса, ал мелатонин+ 60% этанолмен шақырылған жара тобында $6,12 \pm 0,54$ мм жара ауданы азайғандығы байқалған.

Қорытындылары. Осы зерттеуде әр түрлі концентрацияда этанолдан пайда болған жараның алдын алуда, емдеуде мелатонин оң әсерін көрсеткен. Неғұрлым төмен концентрациядағы этанолдың әсеріне мелатонин жараның алдын алуда соғұрлым жоғары деңгейде мәнді өзгеріс байқалған.

Түйінді сөздер: Мелатонин, антиоксидант, циркадты ырғақ, метаболикалық синдром асқорыту жүйесі, асқазан-ішек жолдарының жара ауруы.

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Skenderova A.A., Nuskabayeva G.N., Tatykayeva U.B., Sarsenbayeva G.Zh., Kemelbekov K.S., Seidakhmetova A.A. Therapeutic effects of melatonin in an ethanol-induced gastric ulcer model // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp. 85-92. doi 10.34689/SH.2024.26.5.011

Скендерова А.А., Нускабаева Г.О., Татыкаева У.Б., Сарсенбаева Г.Ж., Кемельбеков К.С., Сейдахметова А.А. Терапевтические эффекты мелатонина на модели язвы желудка, вызванной этанолом // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (5). С. 85-92. doi 10.34689/SH.2024.26.5.011

Skenderova A.A., Nuskabayeva G.O., Tatykayeva U.B., Sarsenbayeva G.Zh., Kemelbekov K.S., Seidakhmetova A.A. Этанолмен шақырылған асқазан жара моделінде мелатониннің емдік әсері // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (5). Б. 85-92. doi 10.34689/SH.2024.26.5.011

Introduction

Melatonin is a natural neurotransmitter involved in the regulation of many biological and physiological processes, sleep, and biorhythms (circadian rhythms) in the body. Its main task is to control the body's biological clock and to maintain its rhythm [8]. Melatonin (chemical name 5-methoxy N-acetyl tryptamine) is an indole hormone secreted mainly by the pineal gland and synthesized by other peripheral systems such as the brain, bone marrow, platelets, lymphocyte cells, and skin, and affects many systems [12-16]. Its effects on cell regeneration and the immune system, as well as other known functions, are known. This literature review discusses the role of melatonin synthesized in the gastrointestinal (GI) tract for the body and its effects on physiological and pathological processes, focusing on the general characteristics of the hormone melatonin. Melatonin is synthesized from enter chromaffin cells in the gastrointestinal tract, with the intensity of this synthesis coordinated with the rhythm of food intake. The concentration of melatonin in the gastrointestinal tract is about 10-100 times that in blood. In fact, the total amount of melatonin in the gastrointestinal mucosa is 400 times greater than in the pineal gland [18-19].

Synthesis of the hormone melatonin. Tryptophan, a precursor for the synthesis of melatonin, an essential amino acid, is obtained from food. After the removal of tryptophan from the plasma through the pineal gland, 5-hydroxytryptophan, the first intermediate for the synthesis of serotonin and melatonin, is formed in pinealocytes by hydroxylation with tryptophan hydroxylase and easily passes the blood-brain barrier. Using the enzyme tryptophan hydroxylase, tetrahydrobiopterin (BH4) and superoxide (O₂⁻), and vitamin B6 as coenzymes, 5-hydroxytryptophan is converted into 5-hydroxytryptamine (serotonin) by the enzyme 5-hydroxytryptophan decarboxylase. Serotonin cannot cross the blood-brain barrier. Serotonin and is then acetylated with N-acetylserotin by the enzyme N-acetyltransferase (NAT). N-acetyl serotonin combines with HYOMT (hydroxyl indole methyltransferase) to N-acetyl 5-methoxy tryptamine, i.e. it is converted to melatonin [3-5].

Sites of synthesis of the hormone melatonin. In mammals, melatonin is secreted by the pineal gland, the biliary and gastrointestinal tracts, the pigment epithelium, and retinal photoreceptors and plays a role in regulating the retinal response to the change of day and night. Melatonin, produced in the skin, is responsible for tissue changes and protection against harmful sunlight.

After a meal, melatonin, which is synthesized by the chromaffin cells of the gastrointestinal tract, is released into the bloodstream. Melatonin is synthesized in the bile-oxidized cholesterol derivatives and protects the mucous layer and epithelium of the bile ducts from oxidative damage by bile acids. However, this synthesized amount has very little effect on circulating melatonin levels. The amount of melatonin in the circulating pineal gland synthesizes is about 80% [1,6,9].

Melatonin receptors. Three types of melatonin receptors have been identified. Activation of the MT1 receptor exerts its effect by reducing adenylate cyclase activity in cells. This receptor is responsible for the retina, kidney function, biological rhythm, fertility function and contraction of cerebral arteries [2]. On the other hand, MT2 and MT3 receptors act by hydrolyzing phosphoinositol. Melatonin receptors are found in various parts of the human brain, intestine, ovaries and blood vessels. Known agonists are used for sleep disorders and depression: the melatonin analogue rameolton, tasimelteon, agomelatine [11-12].

Pharmacokinetics. Melatonin binds 60-70% to albumin in the blood. The elimination half-life of melatonin is 3-45 minutes. Melatonin, which is partially contained in water and lipids in large quantities, is easily absorbed into tissues and cells. Melatonin is first converted in the liver to 6-hydroxy dopamine and then to N-acetyl-5-methoxy-6-hydroxytryptamine via a series of reactions. It is then converted to 6-sulphatoxymelatonin, conjugated to sulfate or glucuronide, and excreted in the urine. 1% is excreted unchanged in the urine. Because of age, melatonin levels are low in newborns during the first three months of life. 65 pg/ml at 5 to 15 years of age, 20 pg/ml at 50 to 70 years of age. In adults, average plasma levels are 50-70 pg/ml [23].

Melatonin hormone secretion is dependent on the photosensitivity of pinealocyte cells, light causes synthesis to slow down, and in darkness, and melanocytes begin to secrete melatonin again. Melatonin secretion is highest between 23:00 and 05:00, and the concentration in the blood increases by a factor of 3-10. The release of melatonin has a specific circadian rhythm. It starts increasing in the evening at 21:00-22:00 and peaks at 02:00-04:00. It begins to decrease at 05:00-07:00 in the morning. It starts after 07.00 and decreases to basal levels. The blood concentration of melatonin is 0-20 pg/dl during the day and rises to 50-200 pg/dl at night. An average of 30 mg of melatonin is synthesized during the night [7,10].

The antioxidant effect of melatonin. Oxidative stress caused by certain toxins, which cause oxidative damage to

tissue, is stopped by melatonin. As melatonin is water- and lipid-soluble, it easily penetrates into all intracellular components and effectively protects the cell membrane, organelles, and nucleus from free radical damage. Melatonin on the outer surface of the cell membrane protects the cell membrane by detoxifying free radicals. Oxygen (O₂), hydrogen peroxide (H₂O₂), and hydroxy (OH) formed during mitochondrial respiration reduce the release of free radicals.

Provides protection against the oxidation of DNA, molecule is not easily oxidized due to its lack of peroxidation activity. In addition, it does not enter the redox cycle and radical forming reactions [20]. Unlike other antioxidants, it has no toxic effect when used in excessive amounts. The various classic antioxidants (vitamin E, vitamin C, beta-carotene, etc.) become pro-oxidants once they show their action. These substances are less harmful than the oxidants they remove. However, melatonin is an oxidant, and its by-products also have antioxidant effects. Its property is very valuable for an antioxidant agent and is described as a 'terminal antioxidant. In conclusion; Melatonin has been found to stimulate antioxidant enzymes, prevent lipid peroxidation, and protect brain tissue from free radicals produced by oxygen intake [21-22].

Melatonin and the digestive system. Melatonin is synthesized in high concentrations in enter chromaffin cells of the gastrointestinal tract. Not only the epiphyseal enzyme of melatonin synthesis hydroxyl-O-methyltransferase (HIOMT) and its precursor serotonin are found in enter chromaffin cells of the intestinal mucosa. Increases bicarbonate (HCO₃) secretion via melatonin receptors (MT₂) in duodenal epithelial cells and enhances the protective factor.

Melatonin acts in the digestive system in addition to its receptor effect as well as in a non-receptor way. By removing free radicals, GI has an inhibitory effect on ulcer formation [24].

Effects of melatonin on digestive diseases. Melatonin is known to be synthesized in significant amounts in the gastric mucosa. Because of its lyophilic properties, the results of immunohistochemically studies support the hypothesis that it can penetrate deeper into the mucosal layer, even into the intermuscular plexus, and into the muscular layers [28]. The gastric mucosa is constantly exposed to factors such as hydrochloric acid and pepsin, which can damage the tissue. There are many mechanisms that protect the structure and function of the stomach against these factors, such as the mucosal bicarbonate barrier and prostaglandins. An imbalance between the harmful agents and the protective mechanisms causes damage to the stomach.

Gastric damage or ulceration has been induced in experimental animal studies by various means, such as ethanol administration, injection of indomethacin, exercise restriction, and cold stress [25]. Studies carried out in the early 2000s showed that stress-induced gastric ulcer formation in an ischemia-reperfusion model was suppressed by the administration of melatonin and L-tryptophan. These studies have suggested that the therapeutic and prophylactic effects of melatonin on gastric mucosal damage are based on stimulation of the cyclooxygenase pathway, an increase in prostaglandin

synthesis, and induction of nitric oxide (NO) synthesis. It has also been shown to accelerate blood flow in the mechanism of action.

These results are consistent with studies showing an increase in inducible nitric oxide synthase (iNOS) mRNA and its expression at the edges of healing ulcers [26,27].

The role of the antioxidant effect of melatonin through the removal of reactive oxygen species in this protective and therapeutic effect cannot be excluded. In fact, animal studies in which cyclooxygenase enzymes and prostaglandin synthesis are inhibited by indomethacin have shown that melatonin has therapeutic and protective effects due to its antioxidant activity.

In addition to all these effects, there is evidence that the increased concentrations of gastrin and cholecystokinin observed in patients treated with melatonin and L-tryptophan also promote ulcer healing [29-31]. In light of these studies, the ability of melatonin and L-tryptophan to treat gastric mucosal damage can be summarized. Other important pathologies such as gastroesophageal reflux disease (GERD), chronic esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal cancer are common in the community. The incidence of Barrett's esophagus and esophageal strictures is increasing. For this reason, the effect of melatonin in patients with gastroesophageal reflux disease has been specifically studied. One of these, melatonin and L-tryptophan, has been clinically tested for reducing the symptoms of gastroesophageal reflux disease and achieving complete remission [32]. In an animal model of gastroesophageal reflux disease, prior administration of melatonin prevented esophageal damage. In the same study, it was shown that increased mucosal blood flow, increased prostaglandin synthesis (PGE₂), and decreased TNF-alpha levels were associated with a therapeutic effect of melatonin [33]. Reduced plasma melatonin levels in patients with digestive diseases, such as gastroesophageal reflux disease and duodenal ulcer disease, have shown that deficiency of this hormone influences the rapid damage of the upper gastrointestinal mucosa. Reduced melatonin synthesis in the elderly patient group and a higher risk of complications due to reflux esophagitis in elderly patients support the possibility of a possible harmful effect of melatonin deficiency on upper gastrointestinal mucosa [33,34].

Inflammatory bowel diseases, more commonly Crohn's disease and ulcerative colitis, are chronic inflammatory pathologies with remissions with relapses and temporary improvements. Triggers are also the occurrence of chronic inflammation, the presence of some genetic predisposition, and environmental factors that compromise the integrity of the intestinal epithelial barrier. There are studies that show that circadian rhythm influences the composition of the intestinal microbiota. There may be a hypothetical link between inflammatory bowel disease and melatonin secretion. A clinical trial reported that melatonin significantly improved outcomes in Crohn's disease and ulcerative colitis when prescribed in addition to basic treatment for inflammatory bowel disease [25].

By reducing the expression of melatonin-induced nitric oxide synthase (iNOS) and cyclooxygenase-2 (COX-2) in the colon, acetyl acid enemas with 2,4,6-trinitrobenzene sulphonic acid (TNBS) have been shown to have a

protective effect on the intestinal mucosa against models of induced colitis [26].

The role of melatonin in clinical use. Today, melatonin and its agonists have found use in clinical practice. Melatonin medications are available with or without a prescription. Melatonin is used for sleep disorders, a syndrome of circadian rhythm disturbance due to short journeys called 'jetlag' [27]. On the other hand, drugs such as ramelteon, which are melatonin agonists, are indicated for insomnia, and agomelatine is indicated for depression associated with sleep disorders [28,29]. Current applications of melatonin are depression, including biological rhythm and sleep regulation.

Aim. To monitor the therapeutic effects of melatonin in relation to ethanol concentration in an ethanol-induced experimental gastric ulcer model.

Materials and methods

Study: Experimental (preclinical). Preclinical model details.

Subjects: Wistar Albino rats (300–380 g).

Induction of Ulcers: Gastric ulcers induced using ethanol at varying concentrations (100%, 75%, 60%). This concentrations of ethanol through a special gastric probe and waited for 1 hour to develop an ulcer model.

Groups: group 1: Ethanol-only (control). n=6;

group 2 (pre – melatonin): Ethanol + melatonin (15 mg/kg) administered intraperitoneally. Melatonin (15 mg/kg) was administered intraperitoneally before 30 min ethanol consumption. n=6;

group 3 (pre – melatonin): Control group. Melatonin (15 mg/kg) was administered intraperitoneally before 30min euthanasia n=6;

Melatonin dosage: Administered intraperitoneally at 15 mg/kg.

Outcome Measures: Macroscopic analysis of gastric lesions (ulcer area).

Etics approval. Approval for the research was received from Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee (Number: 04.10.2019-E.123689).

The study was conducted in group 6, with models of gastric ulcer induced by ethanol in different concentrations (100-75-60%) and pre-melatonin (15 mg/kg) administered intraperitoneally in the ulcer group and control group. This preclinical study was conducted in the research laboratory of the Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Gazi University, Turkey. Ethanol-induced gastric ulcer model Rats weighing 300-380 g, matured under standard conditions (Wistar Albino breed), were injected with different concentrations of ethanol through a special gastric probe and waited for 1 hour to develop an ulcer model. Subsequently, euthanasia was carried out under anesthesia, the stomach was extracted and macroscopic analysis was performed\ The wound area was measured using a millimeter ruler. Statistically, variables were summarized using frequencies and percentages. P <0.05 was considered statistically significant.

The results

In the rat stomach, ethanol increased the wound area in a concentration-dependent macroscopic analysis. In addition to this increase in the wound area, melatonin administered as a prophylactic subcutaneous injection reduced the total wound area. In the ethanol-induced group (100%), the wound area was 15.01±1.92 mm, with melatonin (15 mg/kg) administered intraperitoneally, and the wound area was 14.01±1.74 mm after 30 minutes in the 100% ethanol-induced group, 13.24±1.71 mm in the 75% ethanol group, 11.87±1.45 mm in the melatonin + 75% ethanol induced group, the wound area was 11.52±1.15 mm in the 60% ethanol induced group and 6.12±0.54 mm in the melatonin + 60% ethanol induced group [Table 1; Figure 1,2].

Table 1.

Effects of melatonin in a model of gastric ulcer induced by ethanol at different concentrations.

Concentration	n	Macroscopic wound area	Concentration	n	Macroscopic wound area
Ethanol 100%	6	15.01±1.92	Melatonin + Ethanol %	6	14.01±1.74
Ethanol 75%	6	13.24±1.71	Melatonin + Ethanol 75%	6	11.87±1.45
Ethanol 60%	6	11.52±1.15	Melatonin + Ethanol 60%	6	6.12±0.54



Figure 1. Model of an ethanol-induced gastric ulcer.



Figure 2. Melatonin + ethanol gastric ulcer model.

Rats in the control group were put to sleep by anesthesia after 24 hours of fasting without any manipulation. In the control group, no signs of gastric mucosal lesions were observed when the gastric mucosa was analyzed. 1 h after administration of ethanol through the gastric tube, the mucosa of the group which developed gastric ulcer showed erosions, ulcers, hemorrhages, petechial with black spots, puffiness, swelling of the mucosa, and an area of lesions with redness. 1 hour later. 30 min after intraperitoneal injection of melatonin (15 mg/kg) in rats administered ethanol via a gastric tube, the mucosal layer showed erosions, reduced ulcerated area, pulmonary petechial, edema, the reddening area of the mucosal layer was statistically reduced compared with the wound model group, and no bleeding was observed.

Discussion

A single blind randomized study was performed in which 176 patients underwent treatment using the supplement cited and 175 received treatment of 20 mg omeprazole. All patients with melatonin (100%) reported a complete regression of symptoms after 40 days of treatment. On the other hand, 115 subjects (65.7%) of the omeprazole reported regression of symptoms in the same period. There was statistically significant difference between the groups ($P < 0.05$). This formulation promotes regression of GERD symptoms with no significant side effects [22].

In a gastric ulcer model, it has been shown that prior administration of melatonin through the gastric tube reduces the area of ulcer formation. In many experimental and clinical studies, melatonin pre-injection has been shown to reduce pathological and inflammatory processes in various models of the digestive system. When the ethanol concentration is high, the wound area is enlarged and bleeding is more severe, while in the groups receiving lower concentrations, the wound area is relatively reduced compared to the 100% concentration. The therapeutic properties of melatonin depend on the concentration of ethanol. In other words, melatonin exhibited a therapeutic effect to varying degrees, depending on the strength of the aggressive factor. Particularly in the group of wounds induced by 60% ethanol, the therapeutic protective effect of melatonin was statistically significant. Melatonin has been shown in many studies to reduce ulcer index and lesion area in a model of gastric ulcer induced by other factors such as ethanol, stress, indomethacin, and non-steroidal anti-inflammatory drugs. It has been suggested that the mechanism of action lies in the stimulation of nitric oxide and prostaglandin synthesis. In addition, melatonin has been shown to exert its effects by increasing mRNA levels and the expression of inhibitory nitric oxide synthase (iNOS) in the tissue surrounding the wound. In a model of gastroesophageal reflux disease, its beneficial and protective effects on the esophageal mucosa were attributed to its antioxidant and anti-inflammatory effects. It has been shown to reduce the secretion of pro cytokines involved in inflammation, such as IL-1 β and TNF- α [29-31].

Application of melatonin abrogates mesothelial cell pyroptosis through a MT1R-mediated action, and successfully reduces peritoneal fibrosis and angiogenesis in an animal model while preserving dialysis efficacy. Mechanistically, melatonin treatment maintains mitochondrial integrity in mesothelial cells, meanwhile

activating mTOR signaling through an increase in the glycolysis product dihydroxyacetone phosphate [32].

In a clinical trial, the use of melatonin alone and in combination with omeprazole in 36 patients diagnosed with gastroesophageal reflux disease showed very significant results in reducing complaints [33].

Conclusion

Melatonin is known to be an important chronobiological molecule that exerts its effect on any system in the body. The role and pharmacological effect of melatonin in the gastrointestinal system is still one of the important issues, and research continues in various directions. In this study, melatonin showed a positive effect in the prevention and treatment of ethanol-induced ulcers at different concentrations. A significant change was observed at higher levels of melatonin inhibition of ethanol exposure at lower concentrations. We hope that in clinical practice, taking into account its therapeutic effect on the mucous membrane of the digestive system through its antioxidant effect against oxidative stress, and taking into account the preventive and therapeutic properties of the digestive system, the indicator of wide-spectrum use will increase. For this reason, it is necessary to conduct clinical studies in different directions for the use of its antioxidant effect.

Etics approval.

Approval for the research was received from Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee (Number: 04.10.2019-E.123689).

Authors' contributions (распишите фамилию и инициал)

Concept: Skenderova A.A., Nuskabayeva G.O., Tatykayeva U.B., Sarsenbayeva G.Zh., Kemelbekov K.S., Seidakhmetova A.A.,

Final approval: All listed authors.

This study was presented at the 26th National and 1st International Pharmacology Congress [34].

Conflicts of interest: All authors declare no conflict of interest.

Funding. This study was supported by Gazi University BAP Unit with project number 01.2019-59.

References:

1. Bubenik George A. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Digestive diseases and sciences*. 2002. №47. P. 2336-2348. DOI:10.1023/a:1020107915919
2. Boutin J.A., Kennaway D.J., Jockers R. Melatonin: Facts, Extrapolations and Clinical Trials. *Biomolecules*, 2023. 13(6), 943. <https://doi.org/10.3390/biom13060943>
3. Brzozowski Tomasz et al. The role of melatonin and L-tryptophan in prevention of acute gastric lesions induced by stress, ethanol, ischemia, and aspirin. *Journal of pineal research*. 1997. №23(2). P.79-89. DOI:10.1111/j.1600-079x.1997.tb00339.x
4. Carrillo-Vico Antonio et al. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *The FASEB Journal*. 2004. №18.3. P. 537-539. DOI:10.1096/fj.03-0694fje
5. Claustrat Bruno, Brun Jocelyne, Chazot Guy. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep medicine reviews*, 2005. №9(1). P. 11-24. DOI:10.1016/j.smrv.2004.08.001

6. Conway S, Canning SJ, Howell HE, Mowat ES, Barrett P, Drew JE, et al. Characterisation of human melatonin mt(1) and MT(2) receptors by CRE-luciferase reporter assay. *Eur J Pharmacol* 2000. 390:15-24.
7. Cruz-Sanabria F., Carmassi C., Bruno S., Bazzani A., Carli M., Scarselli M., Faraguna U. Melatonin as a Chronobiotic with Sleep-promoting Properties. *Current neuropharmacology*, 2023. 21(4), 951–987. <https://doi.org/10.2174/1570159X20666220217152617>
8. Choudhary P., Roy T., Chatterjee A., Mishra V.K., Pant S., Swarnakar S. Melatonin rescues swim stress induced gastric ulceration by inhibiting matrix metalloproteinase-3 via down-regulation of inflammatory signaling cascade. *Life sciences*, 2022. 297, 120426. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120426>
9. Chang C.L., Chen C.H., Chiang J.Y., Sun C.K., Chen Y.L., et al. Synergistic effect of combined melatonin and adipose-derived mesenchymal stem cell (ADMSC)-derived exosomes on amelioration of dextran sulfate sodium (DSS)-induced acute colitis. *American journal of translational research*, 2019. 11(5), 2706–2724. PMID: 31217848
10. Faghieh Dinevari M., Jafarzadeh F., Jabbaripour Sarmadian A., Abbasian S., Nikniaz Z., Riazi A. The effect of melatonin on irritable bowel syndrome patients with and without sleep disorders: a randomized double-blinded placebo -controlled trial study. *BMC gastroenterology*, 2023. 23(1), 135. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02760-0>
11. Grigg-Damberge, Madeleine M., Ianakieva Dessislava. Poor quality control of over-the-counter melatonin: what they say is often not what you get. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017. №13(2). P. 163-165. DOI: 10.5664/jcsm.6434
12. Hardeland R. Redox Biology of Melatonin: Discriminating Between Circadian and Noncircadian Functions. *Antioxidants & redox signaling*, 2022. 37(10-12), 704–725. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0275>
13. Jaworek Jolanta, Brzozowski Tomasz, Konturek Stanislaw Jan. Melatonin as an organoprotector in the stomach and the pancreas. *Journal of pineal research*. 2005. №38(2). P.73-83. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2004.00179.x
14. Kato K. et al. Circadian rhythm of melatonin and prostaglandin in modulation of stress-induced gastric mucosal lesions in rats. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002. №16. P.29-34. DOI: 10.1046/j.1365-2036.16.s2.11.x
15. Konturek Peter C. et al. Esophagoprotection mediated by exogenous and endogenous melatonin in an experimental model of reflux esophagitis. *Journal of pineal research*. 2013. № 55 (1). P. 46-57. DOI:10.1111/jpi.12048
16. Konturek S.J. et al. Localization and biological activities of melatonin. *J. Physiol. Pharmacol*. 2007. №58(3) P. 381-405. PMID:17928638
17. Konturek S.J., et al. Protective influence of melatonin against acute esophageal lesions involves prostaglandins, nitric oxide and sensory nerves. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2007. №58(2). P. 361. PMID:17622703
18. Mayo J.C., Sainz R.M. Melatonin from an Antioxidant to a Classic Hormone or a Tissue Factor: Experimental and Clinical Aspects 2019. *International journal of molecular sciences*, 2020. 21(10), 3645. <https://doi.org/10.3390/ijms21103645>
19. Macchi M.M., Bruce J.N. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol*. 2004. № 25. P. 177-195. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2004.08.001>
20. Majka, Jolanta, et al. Melatonin in prevention of the sequence from reflux esophagitis to Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: experimental and clinical perspectives. *International journal of molecular sciences* – 2018. №19(7). P. 2033. DOI: 10.3390/ijms19072033
21. Michurina S.V., Kolesnikov S.I., Ishchenko I.Y., Arkhipov S.A. Light-Induced Functional Pinealectomy: Expression of MT2 Receptors in Liver Cells of C57BL/6 Mice after Melatonin Treatment. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 2022. 173(4), 569–574. <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05590-4>
22. Mehrzadi S., Sheibani M., Koosha F., Alinaghian N., Pourhanifeh M.H., Tabaeian S.A.P., Reiter R.J., Hosseinzadeh A. Protective and therapeutic potential of melatonin against intestinal diseases: updated review of current data based on molecular mechanisms. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 2023. 17(10), 1011–1029. <https://doi.org/10.1080/17474124.2023.2267439>
23. Özçelik Fatih et al. Melatonin: Genel özellikleri ve psikiyatrik bozukluklardaki rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2013. №5(2). P. 179-203. <https://doi.org/10.5455/cap.20130512>
24. Pereira Ricardo de Souza. Regression of gastroesophageal reflux disease symptoms using dietary supplementation with melatonin, vitamins and aminoacids: comparison with omeprazole. *Journal of Pineal Research*. 2006. №41(3). P. 195-200. DOI:10.1111/j.1600-079X.2006.00359.x
25. Potes Y., Caballero B. 2023. Special Issue on "Pleiotropic Benefits of Melatonin: From Basic Mechanisms to Disease". *International journal of molecular sciences*, 24(6), 5223. <https://doi.org/10.3390/ijms24065223>
26. Peña-Mercado E., Garcia-Lorenzana M., Huerta-Yepez S., Cruz-Ledesma A., Beltran-Vargas N.E. Effect of melatonin on electrical impedance and biomarkers of damage in a gastric ischemia/reperfusion model. *PloS one*, 2022. 17(8), e0273099. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273099>
27. Ratzburg Courtney. Melatonin—the myths and facts. *Vanderbilt University*. 2007. №12(02). P.376-384
28. Ruan H., Li X., Zhou L., Zheng Z., Hua R., Wang X., Wang Y., Fan Y., et al. Melatonin decreases GSDME mediated mesothelial cell pyroptosis and prevents peritoneal fibrosis and ultrafiltration failure. *Science China. Life sciences*, 2024. 67(2), 360–378. <https://doi.org/10.1007/s11427-022-2365-1>
29. Sahoo D.K., Heilmann R.M., Paital B., Patel A., Yadav V.K., Wong D., Jergens A.E. Oxidative stress, hormones, and effects of natural antioxidants on intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Frontiers in endocrinology*, 2023. 14, 1217165. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1217165>
30. Skenderova A., Sebile Koç D., Güvel M.C., Öztürk Fincan G., Uluoğlu C. The role of melatonin and nitric oxide in the neurogenic contraction responses of rat fundus strips

to electrical field stimulation in the peptic ulcer model. 26th National and 1st International Pharmacology Congress; Turkish Pharmacology Association, Turkey, 2021.P.1264-1271

31. *Tassan Mazzocco M., Pisanu C., Russo L., Acconcia, C., Cambiagli M., De Girolamo S., Squassina A., Cherchi L.* 2023. Melatonin MT₁ receptors as a target for the psychopharmacology of bipolar disorder: A translational study. *Pharmacological research*, 198, 106993. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106993>

32. *Tordjman Sylvie et al.* Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Current*

neuropharmacology. 2017. № 15(3). P. 434-443. DOI:10.2174/1570159X14666161228122115

33. *Yazıcı Cevat, Kader Köse.* Melatonin: karanlığın antioksidan gücü. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2004. №13(2). P. 56-66.

34. *Zagajewski J., Wojcik-Grzybek D., Brzozowski B., Majka J., et al.* Simultaneous detection of melatonin and six metabolites of L-tryptophan pathway in rat gastric mucosa. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*, 2021. 72(6), 10.26402/jpp.2021.6.15. <https://doi.org/10.26402/jpp.2021.6.15>

Information about authors:

Akbota A. Skenderova – PhD, Senior Lecturer, Department of Internal Medicine, num: 87784884285, e-mail: akbota.skenderova@ayu.edu.kz; <https://orcid.org/0000-0002-5392-9433>, «Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University», Turkistan, Republic of Kazakhstan.

Gulnaz O. Nuskabayeva Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Specific Clinical Disciplines num: 87052853131, e-mail: nuskabayeva.gulnaz@ayu.edu.kz; <https://orcid.org/0000-0002-2906-1427>, «Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University», Turkistan, Republic of Kazakhstan.

Ugilzhan B. Tatykayeva, Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer, Department of Fundamental Medical Disciplines, num: 87026141701, e-mail: ugilzhan.tatykayeva@ayu.edu.kz; <https://orcid.org/0000-0002-7519-479X>, «Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University», Turkistan, Republic of Kazakhstan.

Gulzat Zh. Sarsenbayeva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department "Social health insurance and public health", num: 87017496288, e-mail: gulzat.zh@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1518-6528>, JSC South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan;

Kanatshan S. Kemelbekov – PhD., Head of the Department "Pediatrics-1, num: 87085334300, e-mail: kanat-270184@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-1619-6278>, JSC South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan;

Aizat A. Seidakhmetova – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of "Emergency Medicine and Nursing", num: 87017671448, e-mail: aizat67@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5794-3814>, JSC South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan;

Corresponding author:

Akbota Skenderova, PhD, Department of General Surgery, Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkistan city, Republic of Kazakhstan.

Postal address: 161200, Republic of Kazakhstan, Turkestan, Bekzat Sattarkhanov Avenue, 29/3

E-mail: akbota.skenderova@ayu.edu.kz

Phone: +7 778 488 42 85.

Received: 04 July 2024 / Accepted: 23 September 2024 / Published online: 31 October 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.012

UDC 616-001.49:595.462



EFFECT OF SEASONAL CHANGES ON SCORPION POISON

Hatice Aslı Bedel¹, <https://orcid.org/0000-0001-6711-4430>**Cihan Bedel**², <https://orcid.org/0000-0002-3823-2929>**Fatih Selvi**², <https://orcid.org/0000-0002-9701-9714>**Ökkeş Zortuk**³, <https://orcid.org/0000-0001-6776-2702>**Yusuf Karancı**², <https://orcid.org/0000-0003-0230-2187>¹ Department of Pharmacology, Suleyman Demirel University, Faculty of Pharmacy, Isparta, Turkey;² Department of Emergency Medicine, Health Science University Antalya Training and Research Hospital, Antalya, Turkey;³ Department of Emergency Medicine, Hatay Defne State Hospital, Hatay, Turkey.

Abstract

Aim: The incidence of scorpion stings is significantly influenced by seasonal weather patterns, with climate variables playing a crucial role in the prevalence of scorpionism. The rationale behind conducting this study is the dearth of literature examining the relationship between scorpion envenomation and climate and weather conditions.

Materials and Methods: This study consists of scorpion envenomation patients who applied to the emergency department of a tertiary university hospital between 01.01.2023 and 31.12.2023. The study recorded the weather conditions of patients on the days they were admitted to the hospital. The data collected included daily average air temperature (in Celsius), dew point (in Celsius), humidity (as a percentage), weather condition (fair, cloudy, windy, or rainy), wind speed (in rpm), pressure (in inches) obtained via the API where previous data is stored, and precipitation (in inches).

Results: 87 of the patients who applied to the emergency department in 2023 applied due to scorpion stings and the prevalence was determined as 0.023%. While the average temperature of the 50 days in which scorpion stings were detected was 27.78 ± 5.96 , the average temperature of the days in which no scorpion stings were observed was determined as 21.27 ± 7.88 and the average temperature was observed to be significantly higher on the days in which scorpion stings were observed ($p < 0.001$). In the comparison made according to the seasons, it was determined that 46% of the scorpion sting cases were seen in the autumn season, while 34% were observed in the winter months.

Conclusion. Climate change may increase the risk of being stung by scorpion envenomation. Scorpion activity is affected by weather conditions.

Keywords: Scorpion, Seasonality, climate, Scorpion sting.

Резюме

ВЛИЯНИЕ СЕЗОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ НА ЯД СКОРПИОНА

Хатидже Аслы Бедел¹, <https://orcid.org/0000-0001-6711-4430>**Джихан Бедел**², <https://orcid.org/0000-0002-3823-2929>**Фатих Сельви**², <https://orcid.org/0000-0002-9701-9714>**Оккеш Зортук**³, <https://orcid.org/0000-0001-6776-2702>**Юсуф Каранджи**² <https://orcid.org/0000-0003-0230-2187>¹ Кафедра фармакологии, Университет Сулеймана Демиреля, Фармацевтический факультет, г. Испарта, Турция;² Кафедра неотложной медицины, Учебно-исследовательская больница Университета медицинских наук Анталы, г. Анталья, Турция;³ Кафедра неотложной медицины, Государственная больница Хатай Дефне, г. Хатай, Турция.

Цель: Частота укусов скорпионов в значительной степени зависит от сезонных погодных условий, при этом климатические переменные играют решающую роль в распространенности скорпионизма. Обоснованием проведения данного исследования является нехватка литературы, изучающей связь между отравлением скорпионом и климатическими и погодными условиями.

Материалы и методы: Исследованы пациенты с отравлением от укуса скорпиона, которые обратились в отделение неотложной помощи университетской больницы третьего уровня в период с 01.01.2023 по 31.12.2023. В исследовании также регистрировались погодные условия в дни поступления пациента в больницу. Собранные данные включали среднесуточную температуру воздуха (в градусах Цельсия), точку росы (в градусах Цельсия), влажность (в процентах), погодные условия (ясно, облачно, ветрено или дождливо), скорость ветра (в об/мин), давление (в дюймах), полученное через API, где хранятся предыдущие данные, и осадки (в дюймах).

Результаты: 87 пациентов, обратившихся в отделение неотложной помощи в 2023 году, обратились из-за укусов скорпиона, и распространенность была определена как 0,023%. В то время как средняя температура за 50 дней, в течение которых были обнаружены укусы скорпионов, составила $27,78 \pm 5,96$, средняя температура в дни, в которые укусы скорпионов не наблюдались, была определена как $21,27 \pm 7,88$, и средняя температура была значительно выше в дни, в которые были обнаружены укусы скорпионов ($p < 0,001$). При сравнении, проведенном по сезонам, было установлено, что 46% случаев укусов скорпионов были зафиксированы в осенний сезон, а 34% — в зимние месяцы.

Заключение. Изменение климата может увеличить риск укусов и отравления скорпионом. На активность скорпионов влияют погодные условия.

Ключевые слова: скорпион, сезонность, климат, укус скорпиона.

Түйіндеме

МАУСЫМДЫҚ ӨЗГЕРІСТЕРДІҢ СКОРПИОННЫҢ УЫНА ӘСЕРІ

Хатидже Аслы Бедел¹, <https://orcid.org/0000-0001-6711-4430>

Джихан Бедел², <https://orcid.org/0000-0002-3823-2929>

Фатих Сельви², <https://orcid.org/0000-0002-9701-9714>

Оккеш Зортук³, <https://orcid.org/0000-0001-6776-2702>

Юсуф Каранджи² <https://orcid.org/0000-0003-0230-2187>

¹ Фармакология кафедрасы, Сүлейман Демирел университеті, Фармация факультеті, Испарта қ., Түркия;

² Шұғыл медицина кафедрасы, Анталия медицина ғылымдары университетінің оқу-зерттеу ауруханасы, Анталия қ., Түркия;

³ Жедел медициналық көмек кафедрасы, Хатай Дефне мемлекеттік ауруханасы, Хатай қ., Түркия.

Мақсаты: шаяндардың шағу жиілігі көбінесе маусымдық ауа-райына байланысты, Климаттық айнымалылар скорпионизмнің таралуында шешуші рөл атқарады. Бұл зерттеудің негіздемесі Скорпионмен улану мен климат пен ауа-райының арасындағы байланысты зерттейтін әдебиеттердің жетіспеушілігі болып табылады.

Материалдар мен әдістер: бұл зерттеу 01.01.2023 және 31.12.2023 жылдар аралығында үшінші деңгейдегі университеттік аурухананың жедел жәрдем бөліміне барған Скорпионмен уланған науқастардан тұрады. Зерттеу пациенттердің ауруханаға түскен күндеріндегі ауа-райы жағдайларын тіркеді. Жиналған мәліметтерге ауаның орташа тәуліктік температурасы (Цельсий бойынша), шық нүктесі (Цельсий бойынша), ылғалдылық (пайызбен), ауа-райы жағдайлары (ашық, бұлтты, желді немесе жаңбырлы), желдің жылдамдығы (айн/мин), қысым (дюйммен) API арқылы алынған, мұнда алдыңғы мәліметтер сақталады деректер және жауын-шашын (дюйммен).

Нәтижелер: 2023 жылы жедел жәрдем бөліміне барған 87 пациент шаян шағуына байланысты жүгінді және таралуы 0,023% деп анықталды. Шаянның шағуы анықталған 50 күндегі орташа температура $27,78 \pm 5,96$ болса, шаянның шағуы байқалмаған күндердегі орташа температура $21,27 \pm 7,88$ деп анықталды және шаянның шағуы табылған күндерде орташа температура айтарлықтай жоғары болды ($p < 0,001$). Жыл мезгілдерін салыстыру кезінде Скорпион шағу жағдайларының 46% - ы күз мезгілінде, ал 34% - ы қыс айларында тіркелгені анықталды.

Қорытынды. Климаттың өзгеруі Скорпионның шағуы мен улану қаупін арттыруы мүмкін. Шаяндардың белсенділігіне ауа-райы мен әлеуметтік-экономикалық факторлар әсер етеді. (Алып тастау керек пе?)

Түйінді сөздер: скорпион, маусымдық, климат, скорпионның шағуы.

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Bedel H.-A., Bedel C., Selvi F., Zortuk Ö., Karancı Yu. Effect of Seasonal Changes on scorpion poison // *Nauka i Zdravookhraneniye* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp. 93-98. doi 10.34689/SH.2024.26.5.012

Бедел Х.-А., Бедел Дж., Сельви Ф., Зортук О., Каранджи Ю. Влияние сезонных изменений на яд скорпиона // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (5). С. 93-98. doi 10.34689/SH.2024.26.5.012

Бедел Х.-А., Бедел Дж., Сельви Ф., Зортук О., Каранджи Ю. Маусымдық өзгерістердің скорпионның уына әсері // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (5). Б. 93-98. doi 10.34689/SH.2024.26.5.012

Introduction

The incidence of scorpion stings is significantly influenced by seasonal weather patterns, with climate variables playing a crucial role in the prevalence of scorpionism, or scorpion poisoning [1]. Scorpions are thermophilic organisms, meaning they thrive in warm environments, and their activity is closely linked to temperature and other climatic conditions. As global temperatures rise and weather patterns become more variable, it is anticipated that the distribution and frequency of scorpion stings will undergo a transformation, potentially elevating the risk of envenomation in specific regions [2]. This relationship between scorpion activity and climate is corroborated by a substantial body of evidence derived from studies conducted in a range of geographical locations [3].

The relationship between temperature and scorpion activity is a well-documented phenomenon. Scorpions are more active in warmer temperatures, which leads to an increased incidence of stings during hot seasons. For example, in Iran, the highest incidence of scorpion stings occurs during the summer months, with a notable correlation between elevated temperatures and increased sting rates [2,4].

In Mexico, regions with the highest temperatures exhibited a 9.8% increase in scorpion sting cases for each 1°C rise in temperature [5]. In Algeria, temperature was identified as the most significant climatic factor affecting scorpion sting rates, with predictive models demonstrating a strong correlation between temperature increases and sting incidence [6,7]. The influence of humidity and precipitation on scorpion stings is a complex one. Generally, increased humidity and precipitation lead to a reduction in stings, as these conditions are less favourable for scorpion activity [2,8]. In France, scorpion events were linked to environmental conditions such as temperature and precipitation, although no direct correlation was found between climatic conditions and the severity of envenomation [9]. The rationale behind conducting this study is the dearth of literature examining the relationship between scorpion envenomation and climate and weather conditions.

Methods

Meteorological Data

This study consists of scorpion envenomation patients who applied to the emergency department of a tertiary university hospital between 01.01.2023 and 31.12.2023.

Cases were retrieved from the hospital information management system according to ICD-10 codes.

The study recorded the weather conditions of patients on the days they were admitted to the hospital. The data collected included daily average air temperature (in Celsius), dew point (in Celsius), humidity (as a percentage), weather condition (fair, cloudy, windy, or rainy), wind speed (in rpm), pressure (in inches) obtained via the API where previous data is stored, and precipitation (in inches). This data was then matched with the patients. The data source for this study was the WaterGround website (<https://www.wunderground.com>). The study included data from the Murtaşa region of Antalya (zip code: 07030), where the hospital is located.

Statistical Analysis

SPSS version 27 (IBM co, USA) was used in the analysis of the data bank prepared from meteorological data and case numbers, while Graphpad Prism 9 program was used in the creation of figures. Data were classified according to their types. Categorical data were defined as percentage and frequency. Chi-square test was applied in the comparison of categorical data. Distribution analysis was performed in the definition of numerical data. Data conforming to normal distribution were stated as mean ± Standard deviation, and t-test was applied between them. Data not conforming to normal distribution were stated as median, minimum-maximum, and non-parametric test was applied between them. Data with p value below 0.05 were accepted as significant.

Results

87 of the patients who applied to the emergency department in 2023 applied due to scorpion stings and the prevalence was determined as 0.023%. While the average temperature of the 50 days in which scorpion stings were detected was 27.78±5.96, the average temperature of the days in which no scorpion stings were observed was determined as 21.27±7.88 and the average temperature was observed to be significantly higher on the days in which scorpion stings were observed (p<0.001). Table 1 shows the relationship between meteorological changes in the seasons and scorpion stings. No significant relationship was observed between the change in weather conditions and scorpion stings (p=0.132). Table 2 shows the relationship between weather conditions and scorpion stings.

Table 1.

Seasonal changes on scorpion stings.

	Free (n=315)	Sting (n=50)	p-Value
Temperature (mean±SD)	21.27±7.88	27.78±5.96	<0.001
Dew Point (mean±SD)	10.48±7.46	15.06±6.31	<0.001
Humidity (mean±SD)	54.74±21.25	51.08±22.27	0.380
Wind Speed (mean±SD)	13.63±8.28	12.64±5.72	0.020
Wind Gust (median, min-max)	0 (0-61)	0 (0-0)	0.424
Pressure (mean±SD)	1007.76±6.03	1004.24±4.50	0.014

Table 2.

Condition changes on scorpion stings.

	Free (n=315)	Sting (n=50)	p-Value
Fair	153 (%48.6)	30 (%60)	0.132
Windy	14 (%4.4)	0	
Rainy	19 (%6)	3 (%6)	
Cloudy	129 (%41)	17 (%34)	

In the comparison made according to the seasons, it was determined that 46% of the scorpion sting cases were seen in the autumn season, while 34% were observed in the winter months. A significant difference was observed between the frequency of scorpion stings and the seasons ($p < 0.001$) (Figure 1).

The month in which scorpion stings were most frequently seen was June, and a significant difference was observed in the distribution of cases between the months ($p < 0.001$) (Figure 2).

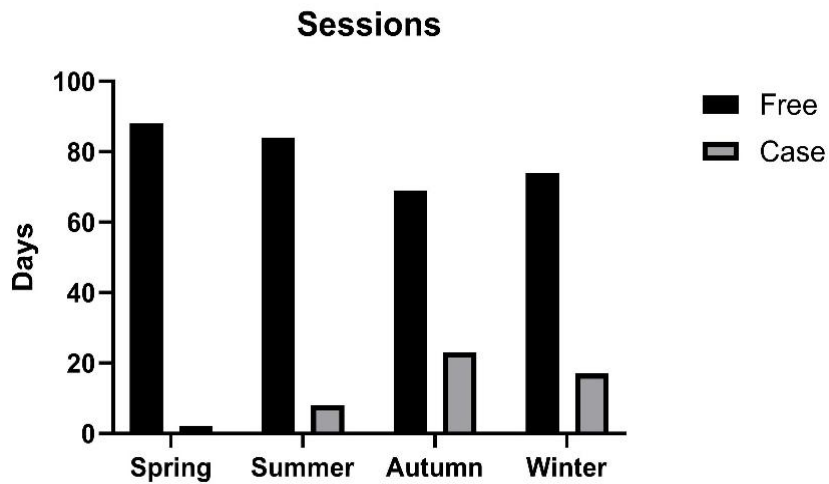


Figure 1. Frequency and seasonal distribution of scorpion stings.

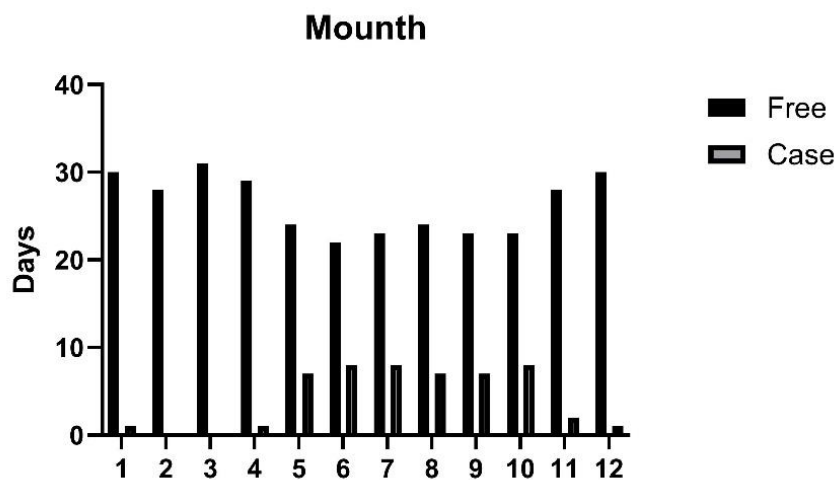


Figure 2. Frequency of scorpion stings and distribution by months.

Discussion

The relationship between scorpion poisoning and climate is a complex interplay of ecological, behavioral, and environmental factors. Scorpions, being thermophilic organisms, are highly sensitive to climate conditions, which significantly influence their activity and the incidence of envenomation [10,11]. In this study we conducted on climate conditions and scorpion poisoning in the region, we found the average temperature of the 50 days in which

scorpion stings were detected was 27.78 ± 5.96 , the average temperature of the days in which no scorpion stings were observed was determined as 21.27 ± 7.88 and the average temperature was observed to be significantly higher on the days in which scorpion stings were observed.

Scorpion poisoning, or envenomation, represents a significant public health concern, particularly in tropical and subtropical regions. The clinical manifestations of scorpion poisoning are diverse, encompassing a spectrum from mild

local symptoms to severe systemic effects [12]. These effects may include cardiotoxicity and neurological complications. The severity of scorpion envenomation is contingent upon a number of factors, including the species of scorpion, the quantity of venom injected, and the age and health status of the victim. The following sections provide a comprehensive account of scorpion poisoning, its epidemiology, clinical manifestations, and treatment strategies [13]. Scorpion envenomation is a significant public health issue in several regions around the world, with the highest prevalence observed in North Africa, India, Mexico, and the Middle East [14,15]. In Algeria, for instance, approximately 50,000 cases are reported annually, with a notable increase during the summer months. The age group most affected is 15-49 years, although children aged 5-14 have the highest mortality rates [15]. Scorpion stings can result in severe complications, including cardiovascular and neurological effects. In Morocco, scorpion stings account for 60% of all poisonings, with severe cases leading to ischaemic strokes in children [16]. The cardiotoxic effects of the venom can cause acute pulmonary oedema and cardiogenic shock, with a condition known as Takotsubo cardiomyopathy being a common outcome [17]. A novel biomarker, MR-proANP, has demonstrated potential in predicting heart failure in children following a scorpion sting, outperforming traditional markers such as troponin. Treatment strategies encompass symptomatic management and, in select cases, the utilisation of antivenom [18].

Scorpions are known to flourish in warm environments, and there is a growing body of evidence suggesting that rising temperatures are associated with increased scorpion activity and a corresponding rise in the incidence of stings. In Morelos, Mexico, a 1°C increase in temperature was associated with a 9.8% rise in scorpion sting cases in the hottest regions [5]. In Iran, higher temperatures, coupled with increased evaporation and sunshine duration, were found to be associated with a greater incidence of scorpion stings, particularly during the summer months [2]. In a study by Chowell, they found that the incidence of stings is approximately three per 1,000 individuals per year in the municipalities of Colima and Villa de Álvarez, while in the remainder of the municipalities, the incidence is approximately 18–30 per 1,000 individuals per year. The region experiences minimal precipitation, and the incidence of stings is low during the winter months when the minimum temperature drops below 16°C [19]. In a study by Needleman, they found that temperature extremes and changes to climatic norms may have a dramatic effect on venomous terrestrial species. As climate change affects the distribution, populations [20]. In Algeria, temperature was identified as the primary climatic factor influencing scorpion sting incidence, with precipitation being a less significant factor [6]. The impact of climate on scorpion envenomation differs between regions. In Brazil, scorpion accidents were concentrated in tropical climates and urbanised areas, indicating that both environmental and human factors contribute to the incidence of stings [21]. In France, scorpion events have been linked to environmental conditions, including temperature and sunshine. For example, the specific species *Buthus occitanus* has been observed to require warmer and drier environments [22].

The socioeconomic status of affected populations can influence the management and outcomes of scorpion envenomation. In rural India, for instance, the limited availability of antivenom and the tendency to seek treatment from traditional healers can contribute to an exacerbation of the health impact of scorpion stings [23]. The application of predictive models based on climate data, as demonstrated in Algeria, has the potential to inform public health planning and resource allocation, thereby mitigating the effects of scorpionism [6]. In our study comparison made according to the seasons, it was determined that 46% of the scorpion sting cases were seen in the autumn season, while 34% were observed in the winter months. A significant difference was observed between the frequency of scorpion stings and the seasons.

There are some limitations in our study, the first of which is that it is a retrospective study. We also accept that there may be some changes in climate conditions instantly and minute by minute. We also accept that there may be minimal errors since weather information is obtained through the system. Prospective multicenter studies are needed.

Conclusion

Climate change may increase the risk of scorpion envenomation. Scorpion activity is affected by weather conditions.

Authors' contributions. All co-authors contributed to the publication, search and analysis of literature sources.

Funding. None

Conflict of interest. The authors declare that none of the sections of this article have been published in the open press and are not under consideration by other publishers.

References:

1. Nour Eldin A., Sakr M., Khater A. Study of hematological parameters in patients with scorpion envenomation presented to the poison control center of ain Shams University Hospitals. *Ain Shams Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology*, 2022. 38(1), 92-102.
2. Ghorbani A., Mansouri B., Baradaran M. Effects of climate variables on the incidence of scorpion stings in Iran for five years. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*. 2021. 27, e20200110.
3. Vaucel J.A., Larréché S., Paradis C., Labadie M., Courtois A., Grenet G., Kallel H. Relationship between scorpion stings events and environmental conditions in mainland France. *Journal of medical entomology*, 2021. 58(6), 2146-2153.
4. Zenia S., L'Hadj M., Selmane S. A Hybrid Approach Based on Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average and Neural Network Autoregressive Models to Predict Scorpion Sting Incidence in El Oued Province, Algeria, From 2005 to 2020. *Journal of Research in Health Sciences*, 2023. 23(3), e00586.
5. Hurtado-Díaz M., Guzmán-Ontiveros J., Arias-Medellín L.A., Hernández-Cadena L., Moreno-Banda G.L., Rodríguez-Dozal S.L., Riojas-Rodríguez H. Influence of increasing temperature on the scorpion sting incidence by

climatic regions. *International Journal of Climatology*, 2018. 38(5), 2167-2173.

6. *Selmane S., L'hadj M.* Regression analysis on scorpion envenomation and climate variables in M'Sila province, Algeria from 2001 to 2010. *International Journal of Mathematics Trends and Technology-IJMTT*, 2014. 13. P.9-27.

7. *Zenia S., L'Hadj M., Selmane S.* A Hybrid Approach Based on Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average and Neural Network Autoregressive Models to Predict Scorpion Sting Incidence in El Oued Province, Algeria, From 2005 to 2020. *Journal of Research in Health Sciences*, 2023. 23(3), e00586.

8. *Ebrahimi V., Hamdami E., Moemenbellah-Fard M. D., Jahromi S.E.* Predictive determinants of scorpion stings in a tropical zone of south Iran: use of mixed seasonal autoregressive moving average model. *Journal of venomous animals and toxins including tropical diseases*, 2017. 23, 39.

9. *Vaucel J.A., Larréché S., Paradis C., Labadie M., Courtois A., Grenet G., Kallel H.* Relationship between scorpion stings events and environmental conditions in mainland France. *Journal of medical entomology*, 2021. 58(6), 2146-2153.

10. *Rafinejad J., Shahi M., Navidpour S., Jahanifard E., Hanafi-Bojd A.A.* Effect of climate change on spatial distribution of scorpions of significant public health importance in Iran. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 2020. 13(11), 503-514.

11. *El Hidan M.A., Kahime K., Laaradia M.A., Bouimeja B., Aabadi F., Mansour, A.A., Chait A.* Climate change, scorpion ecology, and envenomation: what are the links? In *Research anthology on environmental and societal impacts of climate change*. IGI Global. 2022. pp. 975-989.

12. *Sadine S.E., Souilem Z., Belgaid Y., Chedad A., Djelloud-Souilem Z., Chebihi B., Zebza R.* Effects of climate on scorpion diversity in arid ecosystems of the Sahara Desert of Algeria. *Diversity*, 2023. 15(4), 541.

13. *Agourram Z., Zegrari R., Kettani A., Badaoui B., Mkamel M.* Environmental Determinants of Venom Variability in Captive Scorpions: A Comprehensive Analysis of Diet, Temperature, and Humidity Effects. *Toxicon*, 2024. 108151.

14. *Aboumaad B., Iba N., Dersi N.* L'envenimation scorpionique au Maroc: scorpions du genre *Androctonus*, *Buthus* et *Hottentota*. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 2014. 1(107), 39-47.

15. *Hellal H., Guerink M., Griene L., Laid Y., Mesbah S., Merad R., Alamir B.* Données épidémiologiques sur l'envenimation scorpionique en Algérie. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 2012. 1-5.??

16. *Bibiche Y., Berdai A., Labib S., Harandou M.* Envenimation scorpionique compliqué d'un accident vasculaire cérébral ischémique. *The Pan African Medical Journal*, 2015. 20. P.210-217.

17. *Abroug F., Ouanes-Besbes L., Tilouche N., Elatrous S.* Scorpion envenomation: state of the art. *Intensive care medicine*, 2020. 46(3), 401-410.

18. *Mahmoud E.* Mid-regional pro atrial natriuretic peptide (mr-proanp) as a novel biomarker for early prediction of cardiac injury following scorpion sting among children. *The egyptian journal of forensic sciences and applied toxicology*, 2022. 22(2), 35-46.

19. *Chowell G., Hyman J.M., Diaz-Dueñas P., Hengartner N.W.* Predicting scorpion sting incidence in an endemic region using climatological variables. *International Journal of Environmental Health Research*, 2005. 15(6), 425-435.

20. *Needleman R.K., Neylan I.P., Erickson T.* Potential Environmental and Ecological Effects of Global Climate Change on Venomous Terrestrial Species in the Wilderness. *Wilderness & Environmental Medicine*. 2018. 29(2):226-238

21. *Gardim G.S., Antonio A.C.P., Pugliesi E.A.* Spatial Analysis of Scorpion Accidents in Brazil: Its Relation to Climate and Urbanization. *Advances in Cartography and GIScience of the ICA*, 2023. 4, 7.

22. *Vaucel J.A., Larréché S., Paradis C., Labadie M., Courtois A., Grenet G., Kallel H.* Relationship between scorpion stings events and environmental conditions in mainland France. *Journal of medical entomology*, 2021. 58(6), 2146-2153.

23. *Lakshkar B.B., Patil M.M., Patil S.V.* Scorpion Sting Envenomation in Children: A Literature Review. *Indian J Trauma Emerg Pediatr*, 2016. 8(2), 119-123.

Corresponding author:

Bedel Cihan, MD, Health Science University Antalya Training And Research Hospital, <https://orcid.org/0000-0002-3823-2929>

Address: postal zip code: 07100, Kazım Karabekir Street, Muratpaşa, Antalya, Turkey.

E-mail: cihanbedel@hotmail.com

Phone: +905075641254, Fax: +902422494487

Получена: 25 Июля 2024 / Принята: 13 Сентября 2024 / Опубликовано online: 31 Октября 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.013

УДК 616.711-002.72-007.274



ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛОАРТРИТА В КАЗАХСТАНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНДЕРНОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

Айгерим. С. Абуова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6796-788X>

Эсел М. Мейрамова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>

Баглан Б. Абдахина¹, <https://orcid.org/0000-0003-2403-0143>

Аида А. Бокаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-2350-225X>

Татьяна Т. Цой¹, <https://orcid.org/0000-0002-8127-0701>

Дамир Б. Бикташев¹, <https://orcid.org/0000-0003-4364-3586>

Баян А. Айнабекова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>

¹ НАО «Медицинский университет Астана»,
г. Астана, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность. Анкилозирующий спондилеоартрит (АС) является хроническим системным воспалительным заболеванием осевого скелета и илеосакральных сочленений, которое преимущественно выявляется у лиц мужского пола. Однако, по данным последних публикаций выявлено увеличение частоты заболевания среди пациентов женского пола. Поэтому изучение фенотипических особенностей заболевания в зависимости от пола пациентов является актуальной проблемой современной ревматологии.

Цель: изучение гендерных особенностей течения заболевания у пациентов, страдающих анкилозирующим спондилеоартритом в казахстанской популяции.

Материалы и методы: Проведено обсервационное аналитическое одномоментное поперечное исследование на базе лечебно-диагностического центра городской многопрофильной больницы №2 г. Астана 70 человек с верифицированным диагнозом АС. Все включенные в исследование лица наблюдения осматривались ревматологом, во время которого производился сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, физикальный осмотр с применением индексов BASFI, BASMI, BASDAI, ASDAS. Проводилось лабораторное исследование общего анализа крови, биохимическое исследование крови с определением АЛТ, АСТ, общего белка, креатинина, холестерина, глюкозы, СРБ. Проводилось генетическое исследование на наличие HLA B27. Статистический анализ измерений проводился согласно общепринятым стандартам в программе IBM SPSS Statistics 21 software.

Результаты: Сравнительный анализ исследуемой нами выборки проводился в зависимости от распределения группы по половому признаку. Обнаружено наличие статистически значимых различий по длительности заболевания, которая была в 2 раза больше среди лиц мужского пола. Было выявлено, что развернутая стадия заболевания достоверно чаще встречалась у пациентов мужского пола. Однако, поздняя стадия АС чаще отмечалась среди лиц женского пола.

Были выявлены корреляционные взаимосвязи, показывающие, что задержка в постановке диагнозе и длительность АС взаимосвязано с активностью заболевания согласно шкале ASDAS, ухудшению подвижности позвоночника и тазобедренных суставов согласно индексу BASMI, а также с лабораторными маркерами воспаления.

Выводы. Таким образом, изучение гендерных особенностей АС у лиц женского пола представляет повышенный интерес и требует дальнейшего исследования с целью улучшения диагностики заболевания в целом и своевременной постановки диагноза у лиц женского пола для своевременного старта терапии и введение превентивных мер по развитию осложнений анкилозирующего спондилеоартрита.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилеоартрит, фенотипические особенности, клиническое течение.

Abstract

FEATURES OF THE ANKYLOSING SPONDYLITIS COURSE DEPENDING ON GENDER IN THE KAZAKH POPULATION

Aigerim S. Abuova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6796-788X>

Assel M. Meiramova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>

Baglan B. Abdakhina¹, <https://orcid.org/0000-0003-2403-0143>

Aida A. Bokayeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-2350-225X>

Tatiana T. Tsoy¹, <https://orcid.org/0000-0002-8127-0701>

Damir B. Biktashev¹, <https://orcid.org/0000-0003-4364-3586>

Bayan A. Ainabekova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>

¹ NJSC "Astana Medical University",
Astana, Republic of Kazakhstan.

Relevance. Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic systemic inflammatory disease of the axial skeleton and ileosacral joints, which is mainly detected in males. However, according to recent publications, an increase in the disease incidence among female patients has been revealed. Therefore, the study of the phenotypic features of the disease depending on the gender of patients is an actual problem of modern rheumatology.

Aim: to study the gender characteristics of the disease course in AS patients in the Kazakh population.

Methods: This is observational analytical single-stage cross-sectional study of 70 patients with a verified AS diagnosis. It was conducted on the basis of the medical-diagnostic center of the multidisciplinary city hospital #2 in Astana. All patients were examined by a rheumatologist, during which complaints, anamnesis of life and disease, physical examination using BASFI, BASMI, BASDAI, ASDAS indices were collected. A laboratory study of the general blood test, a biochemical blood test with the determination of ALT, AST, total protein, creatinine, cholesterol, glucose, CRP was conducted. A genetic study was conducted for the HLA B27 presence. Statistical analysis of measurements was carried out according to generally accepted standards in the IBM SPSS Statistics 21 software program.

Results: A comparative analysis of patients was carried out depending on gender. We found the statistically significant differences in the duration of the disease. It was 2 times greater among males. It was revealed that the advanced stage of the disease was significantly more common in male patients. However, the late stage of AS was more common among females.

Correlations were revealed showing that the delay in diagnosis and the duration of AS are interrelated with the activity of the disease according to the ASDAS scale, deterioration of mobility of the spine and hip joints according to the BASMI index, as well as with laboratory markers of inflammation.

Conclusions. Thus, the study of the gender characteristics of AS in women is of increased interest and requires further research in order to improve the diagnosis of the disease as a whole and timely diagnosis in women for the timely start of therapy and the introduction of preventive measures for the development of complications of ankylosing spondylitis.

Keywords: ankylosing spondylitis, phenotypic features, clinical course.

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАНДЫҚ ПОПУЛЯЦИЯДАҒЫ АНКИЛОЗДАУШЫ СПОНДИЛОАРТРИТ АҒЫМЫНЫҢ ГЕНДЕРЛІК ТИЕСІЛІЛІГІНЕ БАЙЛАНЫСТЫ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Айгерим. С. Абуова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6796-788X>

Әсел М. Мейрамова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>

Баглан Б. Абдахина¹, <https://orcid.org/0000-0003-2403-0143>

Аида А. Бокаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-2350-225X>

Татьяна Т. Цой¹, <https://orcid.org/0000-0002-8127-0701>

Дамир Б. Бикташев¹, <https://orcid.org/0000-0003-4364-3586>

Баян А. Айнабекова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>

¹ «Астана Медициналық университеті» КеАҚ,
Астана қ., Қазақстан Республикасы;

Өзектілігі. Анкилоздаушы спондилоартрит (АС) – көбінесе ер адамдарда анықталатын біліктік қаңқаның және илеосакральды буындардың созылмалы жүйелі қабыну ауруы. Дегенмен, соңғы жарияланымдарға сәйкес, әйелдер арасында ауруға шалдығудың жоғарылауы анықталды. Сондықтан науқастардың жынысына байланысты аурудың фенотиптік ерекшеліктерін зерттеу қазіргі ревматологияның өзекті мәселесі болып табылады.

Мақсаты: қазақстандық популяциядағы анкилоздаушы спондилоартритпен ауыратын науқастарда аурудың ағымының гендерлік ерекшеліктерін зерттеу.

Әдістері: Бізбен Астана қалалық №2 көп бейінді ауруханасының емдеу-диагностикалық орталығының базасында АС диагнозы верифицирленген 70 адамға обсервациялық аналитикалық бір мезгілдік көлденең зерттеу жүргізілді. Зерттеуге енгізілген барлық бақылаудағы адамдар ревматологпен қаралды, оның барысында шағымдар, өмір және ауру тарихы жиналды және BASFI, BASMI, BASDAI, ASDAS индекстерді қолдану арқылы физикалық тексеру жүргізілді. Жалпы қан анализінің, АЛТ, АСТ, жалпы ақуыз, креатинин, холестерин, глюкоза және СРА анықтау арқылы биохимиялық қан анализінің зертханалық зерттеулері жүргізілді. HLA B27 бар-жоғын анықтау үшін

генетикалық зерттеу жүргізілді. Өлшемдердің статистикалық талдауы IBM SPSS Statistics 21 software бағдарламалық құралын пайдалану арқылы жалпы қабылданған стандарттарға сәйкес жүргізілді.

Нәтижелері: Біз зерттеген үлгінің салыстырмалы талдауы топтың жынысы бойынша бөлінуіне байланысты жүргізілді. Анкилоздаушы спондилоартрит ұзақтығында статистикалық маңызды айырмашылықтар болды, ол ерлер арасында 2 есе ұзағырақ болды. Аурудың асқынған сатысы ер адамдарда айтарлықтай жиі кездесетіні анықталды. Дегенмен, аурудың соңғы сатысы жиі әйелдер арасында жоғары болды.

ASDAS шкаласына сәйкес анкилоздаушы спондилоартрит диагностикасының кешігуі және аурудың ұзақтығы аурудың белсенділігімен, BASMI индексіне сәйкес омыртқаның және жамбас буындарының қозғалғыштығының нашарлауымен, сондай-ақ қабынудың зертханалық маркерлерімен корреляциялық байланыста екенін көрсететіні анықталды.

Қорытындылары. Сонымен, әйелдердегі АС-ның гендерлік ерекшеліктерін зерттеу жоғары қызығушылық тудырады және жалпы ауруды диагностикалауды жақсарту мақсатында және терапияны уақтылы бастау үшін, анкилоздаушы спондилоартрит асқынуларын алдын алу шараларын енгізуде, әйелдерде уақтылы диагностикалауға қосымша зерттеулерді қажет етеді.

Түйінді сөздер: анкилоздаушы спондилоартрит, фенотиптік ерекшеліктері, клиникалық ағымы.

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Абуова А.С., Мейрамова Ә.М., Абдахина Б.Б., Бокаева А.А., Цой Т.Т., Бикташев Д.Б., Айнабекова Б.А. Особенности течения анкилозирующего спондилоартрита в казахстанской популяции в зависимости от гендерной принадлежности // Наука и Здоровье. 2024. Т.26 (5). С. 99-107. doi 10.34689/SH.2024.26.5.013

Abuova A.S., Meiramova A.M., Abdakhina B.B., Bokayeva A.A., Tsoy T.T., Biktashev D.B., Ainabekova B.A. Features of the ankylosing spondylitis course depending on gender in the Kazakh population // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp. 99-107. doi 10.34689/SH.2024.26.5.013

Абуова А.С., Мейрамова Ә.М., Абдахина Б.Б., Бокаева А.А., Цой Т.Т., Бикташев Д.Б., Айнабекова Б.А. Қазақстандық популяциядағы анкилоздаушы спондилоартрит ағымының гендерлік тиесілілігіне байланысты ерекшеліктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (5). Б. 99-107. doi 10.34689/SH.2024.26.5.013

Введение

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) – это хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов.

Согласно эпидемиологическим исследованиям анкилозирующий спондилоартрит считается заболеванием, более распространенным среди мужчин, чем среди женщин. Частота распространенности заболевания по полу согласно данным *Stolwijk C., et al* составляет 3:1 [11]. По данным последних публикаций *Crossfield S., et al* выявлено увеличение частоты заболевания среди пациентов женского пола [1]. При этом исследователи отмечают наличие гендерных особенностей течения заболевания, которые приводят к трудностям в постановке диагноза анкилозирующий спондилоартрит у женщин [4, 5, 8, 9]. В частности, авторы отмечают, что более высокая активность заболевания превалирует у женщин, при этом у мужчин отмечается более тяжелое поражение согласно рентгенологическим исследованиям. При этом более высокая активность заболевания приводит к более выраженному болевому синдрому и более высокой дозировке назначаемых лекарств из группы нестероидных противовоспалительных препаратов. В исследованиях *Yacoub I. et al*, а также *Shahlaee A. et al*, замечено, что у женщин наблюдается большая частота внесуставных проявлений, особенно энтезисов [6, 9]. Наряду с этим, исследователи *Jamalyaria F. et al*

Fallahi S. et al. отмечают различия в клиническом течении заболевания в различных регионах проживания [2, 7]. В частности, авторы отмечают различия в активности заболевания, рентгенологических тяжести и функциональных нарушениях. Таким образом, изучение фенотипических особенностей заболевания в зависимости от пола и региона проживания пациентов является актуальной проблемой современной ревматологии, а исследование данного вопроса позволит разработать более персонализированный подход к диагностике и лечению анкилозирующего спондилоартрита.

В связи с чем целью нашего исследования явилось изучение гендерных особенностей течения заболевания у пациентов, страдающих анкилозирующим спондилоартритом в казахстанской популяции.

Материалы и методы исследования

Тип исследования. Нами было проведено обсервационное аналитическое одномоментное поперечное исследование на базе лечебно-диагностического центра городской многопрофильной больницы №2 г. Астана. Исследование проводилось с соблюдением принципов Хельсинской декларации и одобрением локального этического комитета НАО «Медицинского университета Астана», протокол №1 от 26.01.2023 года.

Способ отбора участников исследования. За период с 1 февраля по 1 декабря 2023 года сплошным методом нами были осмотрены все пациенты с верифицированным диагнозом Анкилозирующий спондилоартрит, состоящие на учете в лечебно-диагностическом центре городской многопрофильной

больницы №2 в количестве 132 человек. Из исследуемой выборки 62 человек были исключены из исследования согласно критериям исключения, которыми являлись:

- возраст младше 18 лет и старше 62 лет;
- тяжелые сопутствующие соматические заболевания и/или психические заболевания;
- беременность или лактация;
- участие пациента в другом исследовании;
- недостаточное количество критериев для постановки диагноза анкилозирующий спондилартрит.

Оставшейся выборке в количестве 70 человек, мы предложили подписание информированного согласия на участие в исследовании после проведенной разъяснительной беседы о целях и плане исследования.

Методика проведения измерений. Все включенные в исследование лица наблюдения осматривались ревматологом. При осмотре производился сбор жалоб, анамнеза с выявлением факторов риска развития, и возможных триггеров заболевания. При сборе анамнеза жизни учитывались данные наследственной отягощенности по анкилозирующему спондилартриту, а также по другим заболеваниям - псориаз, воспалительные заболевания кишечника. Наряду с этим отмечались перенесенные инфекционные заболевания, ушиб позвоночника, который включал в себя падение с высоты своего роста и выше на спину (падение с лошади, со стремянки, во время катания на лыжах) и оперативные вмешательства, данные о вредных привычках и профессиональной вредности (физический труд в условиях пониженной температуры более года). При сборе анамнеза заболевания учитывались данные о дебюте заболевания, в том числе о характере поражения суставного синдрома в дебюте заболевания, возраста пациента на момент манифестации болезни, длительности заболевания, субъективной связи заболевания с каким-либо эндогенным или экзогенным триггером, сроке от дебюта заболевания до постановки диагноза анкилозирующий спондилартрит.

Сбор клинических данных основывался на результатах объективного осмотра пациентов врачом ревматологом. Физикальный осмотр проводился с определением оценки сознания, осмотром кожных покровов, видимых слизистых оболочек, пальпации периферических лимфатических узлов, оценки состояния мышечной ткани, а также антропометрических данных, расчетом индекса массы тела (ИМТ) по методу Адольфа Кетле, измерением артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД) и температуры тела. Осмотр органов и систем проводился путем пальпации, перкуссии и аускультации. Осмотр костно-суставной системы проводился согласно общепринятым правилам. Проводилась оценка функциональных нарушений позвоночника и суставов с помощью индекса BASFI (the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), измерение метрологического показателя подвижности позвоночника и тазобедренных суставов согласно индексу BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology

Index). Фиксировались данные о внесуставных проявлениях заболевания и развитие осложнений. Оценка активности заболевания проводилась согласно индексу активности заболевания BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) при анкилозирующем спондилартрите. Всем пациентам проводилось лабораторное исследование. Забор крови осуществлялся строго натощак, после 12-14 часового периода голодания, с соблюдением мер инфекционной безопасности. Всем пациентам проводились общеклинические методы исследования с определением показателей общего анализа крови (ОАК): содержания гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену. При биохимическом исследовании крови определялись уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего белка, креатинина, холестерина, глюкозы, С-реактивного белка (СРБ). Так же проводилось определение иммунологических показателей таких как ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП), антитела к компонентам SS-A (Ro) и SS-B (La). Проводилось исследование на наличие вирусных гепатитов В и С, а также бруцеллеза путем определения уровня Ig G и Ig M к данным инфекциям. Проводилось генетическое исследование на наличие HLA B27.

Способы представления и обработки данных. Статистический анализ измерений проводился согласно общепринятым стандартам в программе IBM SPSS Statistics 21 software (IBM, USA; 1).

Распределение количественных признаков было негауссовским, ввиду чего, данные переменные представлены Медианой (Me) и квантилями (25; 75). Качественные данные представлены абсолютными числами и долями %. Расчет 95% доверительного интервала (ДИ) для долей и частот производилась при помощи пакета Confidence Intervals Analysis. Для оценки значимости различий средних величин сравнение проводилось с использованием непараметрического критерия Mann-Whitney. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи таблиц сопряжения для четырехпольных таблиц с расчетом критерия Хи квадрат Пирсона, двустороннего точного критерия Фишера. Корреляционный анализ проводился с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена. Оценка силы связи коэффициентов корреляции проводилась с помощью шкалы Чеддока, где коэффициент от 0 до 0,3 интерпретировался, как очень слабая связь, от 0,3 до 0,5 слабая, от 0,5 до 0,7 средняя, от 0,7 до 0,9 высокая, от 0,9 до 1 очень высокая.

Результаты исследования

Сравнительный анализ исследуемой нами выборки проводился в зависимости от распределения группы по половому признаку. Таким образом, первую группу сравнения составили пациенты мужского пола в количестве 56 человека, вторую группу сравнения лица женского пола составили 14 пациентов с анкилозирующим спондилартритом.

В исследуемых группах не отмечалось различий в половой и возрастной структуре выборки. Сравнительный анализа анамнестических данных исследуемых подгрупп приведены в таблице №1. Так же не отмечалось различий по этническому признаку. При анализе вредных привычек не было выявлено различий в употреблении алкоголя и курении. Изучение анамнеза пациентов, согласно медицинским картам, не

выявило различий в наследственном анамнезе, как по анкилозирующему спондилоартриту, так и по другим HLA B27 ассоциированным заболеваниям, таким как воспалительные заболевания кишечника и псориаз. Так же не выявлено влияния на различие течения заболевания в исследуемых группах таких факторов риска, как перенесенные травмы позвоночника и перенесенные операции.

Таблица 1.

Сравнительный анализ анамнестических данных исследуемых подгрупп в зависимости от гендерного распределения / Table 1. Comparative analysis of the anamnestic data of the studied subgroups depending on the gender distribution.

Признак		Мужчины, n=56	Женщины, n=14	Уровень значимости. P
		Me n/%, Q1-Q3	Me n/%, Q1-Q3	
Возраст (лет)		40 (34-54)	37,5 (30,25-50,75)	0,300
Национальность	Казахи	48/85,7%	11/78,6%	0,681
	Не казахи	8/14,3%	3/21,4%	
Курение		26/46,4%	3/21,4%	0,089
Индекс курильщика		0,15 (0-9,8)	0 (0-0,75)	0,079
Употребление алкоголя		33/58,9%	5/35,7%	0,119
Наследственная отягощенность АС		11/19,6%	3/21,4%	1,0
Наследственная отягощенность ПСА		7/12,5%	1/7,1%	1,0
Наследственная отягощенность НЯК		1/1,8%	0	1,0
Профессиональная вредность		27/48,2%	2/14,3%	$\chi^2=5,313$ df=1 p=0,021
Инфекционный фактор в анамнезе	Герпес	7/12,5%	3/21,4%	$\chi^2=8,235$ df=1 p=0,038
	ЦМВ	0	2/14,3%	$\chi^2=8,235$ df=1 p=0,038
	Эпштейн	0	2/14,3%	$\chi^2=8,235$ df=1 p=0,038
	Бруцеллез	1/1,8%	1/7,1%	0,362
	Гепатит В	9/16,1%	2/14,3%	1,0
	Туберкулез	2/3,6%	0	1,0
	H. pylori	4/7,1%	1/7,1%	1,0
	Урогенитальные инфекции	11/19,6%	2/21,4%	1,0
Кишечные инфекции		1/1,8%	1/7,1%	0,362
Возраст дебюта заболевания		25,5 (19-32)	29 (21,25-37)	0,248
Сроке от дебюта заболевания до постановки диагноза АС		3 (1-11,5)	3,5 (1-6,75)	0,225
Длительность АС		13 (9,25-20,75)	6 (1,25-14)	0,017

При этом обращает внимание, что в исследуемых выборках имелась тенденция к различию по такому показателю, как курение, которое в 2 раза чаще имело место быть среди лиц мужского пола чем у женщин (p=0,089). Такая же тенденция отмечалась и по показателю индекс курильщика (p=0,079).

Было выявлено достоверное влияние такого фактора как профессиональная вредность на развитие заболевания в группе пациентов мужчин по сравнению с группой пациентов женщин ($\chi^2=5,313$ df=1 p=0,021).

Также статистически значимое различие было получено при изучении анамнеза инфекционных заболеваний, в группе пациентов женского пола частота случаев положительного результата на наличие вирусов ЦМВ и Эпштейна-Барра была статистически значима выше, чем в группе пациентов мужского пола ($\chi^2=8,235$ df=1 p=0,038 и $\chi^2=8,235$ df=1 p=0,038 соответственно).

Также нами был проведен анализ дебюта заболевания. Оценивались данные анамнеза, такие как возраста дебюта анкилозирующего спондилоартрита, срок от дебюта заболевания до постановки диагноза анкилозирующий спондилоартрит, длительность заболевания. Эти данные показали наличие статистически значимых различий по длительности анкилозирующего спондилоартрита, которая была в 2 раза больше среди лиц мужского пола.

При изучении клинических характеристик исследуемых групп, статистически значимых различий по внеаксиальным и внескелетным проявлениям анкилозирующего спондилоартрита выявлено не было. Сравнительный анализ клинико-лабораторных данных исследуемых подгрупп приведены в таблице №2. Также не отмечались различия в баллах активности заболевания согласно шкалам BASDAI и ASDAS, по степени функциональных нарушений позвоночника

согласно шкале BASFI (the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), метрологическому показателю подвижности позвоночника и тазобедренных суставов согласно индексу BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). Однако следует отметить, что при анализе выраженности клинических стадий

анкилозирующего спондилоартрита были получены статистически значимые различия. Было выявлено, что развернутая стадия заболевания достоверно чаще встречалась у пациентов мужского пола ($\chi^2=8,147$ df=1 $p=0,011$). Однако, поздняя стадия заболевания наблюдалась чаще среди лиц женского пола.

Таблица 2.

Сравнительный анализ клинико-лабораторных данных исследуемых подгрупп в зависимости от гендерного распределения / Table 2. Comparative analysis of clinical and laboratory data of the studied subgroups depending on the gender distribution.

Признак		Мужчины, n=56	Женщины, n=14	Уровень значимости. P
		Me n/% Q1-Q3 95%ДИ	Me n/% Q1-Q3 95%ДИ	
Клиническая стадия	Ранняя	1/1,8%	2/14,3%	0,100
	Поздняя	5/8,9%	4/28,9%	0,071
	Развернутая	1/89,3%	8/57,1%	$\chi^2=8,147$ df=1 $p=0,011$
Внеаксиальные проявления		28/50%	8/57,1%	1,0
	Артрит	21/37,5%	5/35,7%	0,902
	Энтезит	20/35,7%	6/42,9%	0,621
	Дактилит	7/12,5%	2/14,3%	1,0
Внескелетные проявления		16/28,6%	4/28,6%	1,0
	Увеит	9/16,1%	2/14,3%	1,0
	ВЗК	2/3,6%	0	1,0
	Псориаз	6/10,7%	2/14,3%	0,656
BASMI		3,9 (2,1-5,35)	2,3 (1,55-2,75)	0,009
BASDAI м ст откл		3,75 (1,52-6,52)	3,67 (2,15-5,31)	0,860
BASFI		1,6 (0,35-4,7)	1,15 (0,2-5,85)	0,906
ADDAS CRP		2,6 (1,65-3,55)	2,0 (1,65-2,95)	0,298
ADDAS esr		2,4 (1,8-3,6)	2,45 (1,57-3,17)	0,723
HLA B27 статус	+	47/83,9%	10/71,4%	0,277
	-	9/16,1%	4/28,6%	
СОЭ		17 (8,5-35,5)	23,5 (9,5-30,25)	0,723
СРБ		5 (1,05-18,35)	2,05 (1,35-5,17)	0,270
РФ		7,1 (5,85-8,05)	8,0 (6,65-9,05)	0,820
АЦЦП		0,5 (0,5-0,5)	0,5 (0,5-0,5)	0,886

При проведении сравнительного анализа лабораторных данных, не отмечалось различий показателей общего анализа крови, таких как содержание гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену. Не было достоверных различий в показателях биохимического исследования крови (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего белка, креатинина, холестерина, глюкозы, С-реактивного белка (СРБ)).

Так же не было выявлено различий в уровнях ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП), антител к компонентам SS-A (Ro) и SS-B (La). Уровни Ig G и M к вирусным гепатитам В и С, а также к бруцеллезу не показали достоверных различий. При изучении генетической предрасположенности к заболеванию методом определения наличия гена HLA B27 в исследуемых подгруппах также не было выявлено статистически значимых различий.

При анализе взаимосвязи распространенности гена HLA B27, наличия фактора профессиональной вредности, клинической стадии, наличия осложнений заболевания и лекарственной терапии в исследуемых выборках, было выявлено, что группа пациентов женского пола, имеющая менее выраженную частоту влияния фактора риска профессиональной вредности, и меньше осложнений находилась на более сильной лекарственной терапии, что можно увидеть на рисунке 1.

Также нами был проведен анализ корреляционной взаимосвязи особенностей дебюта заболевания с клинико-лабораторными показателями среди лиц женского и мужского пола, которые представлены в рисунке 2 и 3.

Выявленные корреляционные взаимосвязи подчеркивают, что задержка в постановке диагнозе и длительность анкилозирующего спондилоартрита взаимосвязано с активностью заболевания согласно шкале ASDAS, ухудшению подвижности позвоночника и тазобедренных суставов согласно индексу BASMI, а также с лабораторными маркерами воспаления.

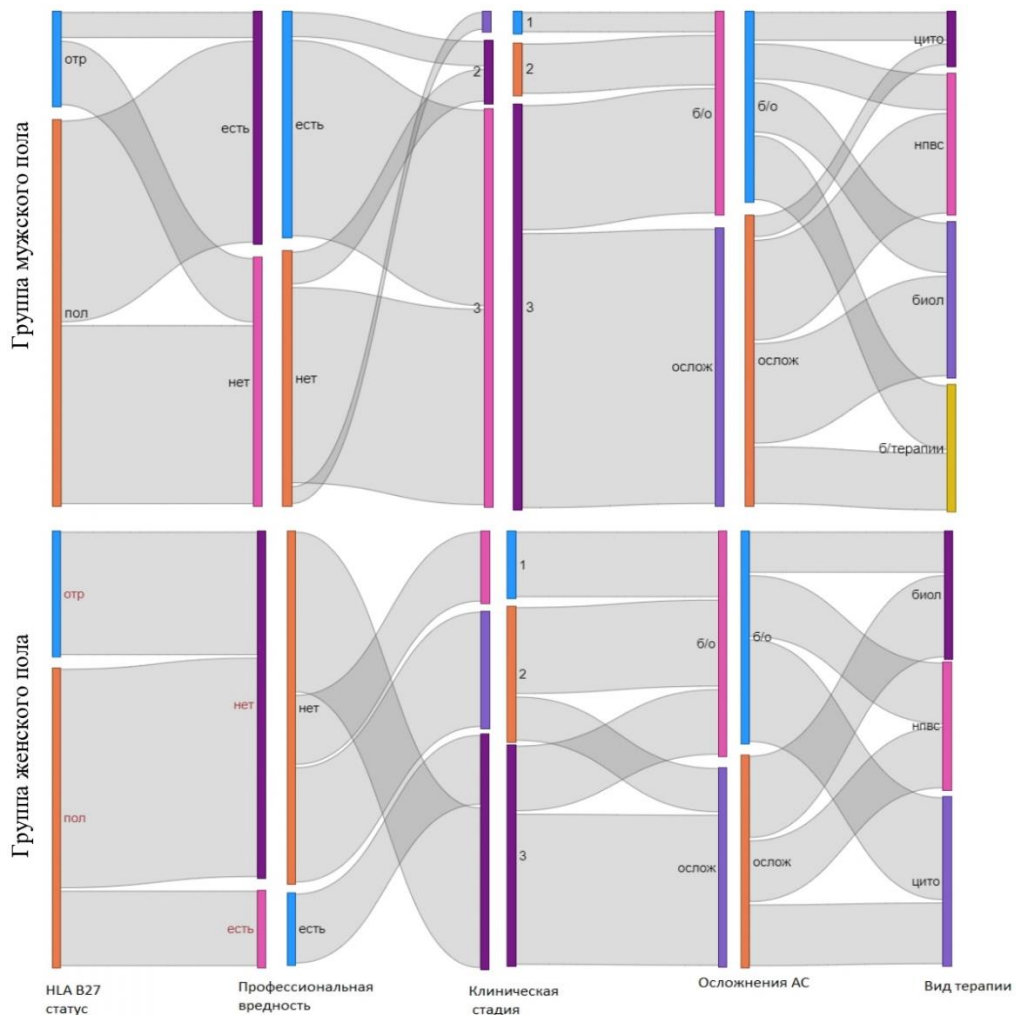


Рисунок 1. Взаимосвязь распространенности гена HLA B27, наличия фактора профессиональной вредности, клинической стадии, наличия осложнений заболевания и вида лекарственной терапии.
 (Figure 1. The relationship between the prevalence of the HLA-B27 gene, occupational hazards, clinical stage, complications of the disease and type of drug therapy).

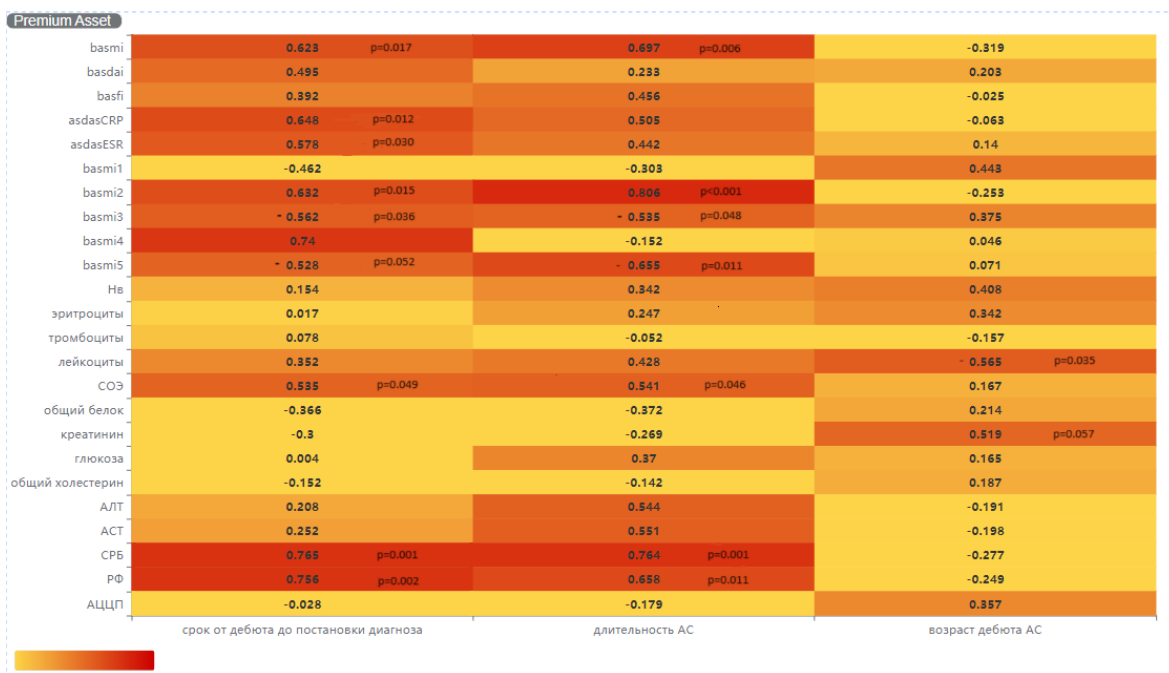


Рисунок 2. Корреляционная матрица среди пациентов женского пола.
 (Figure 2. Correlation matrix among female patients).

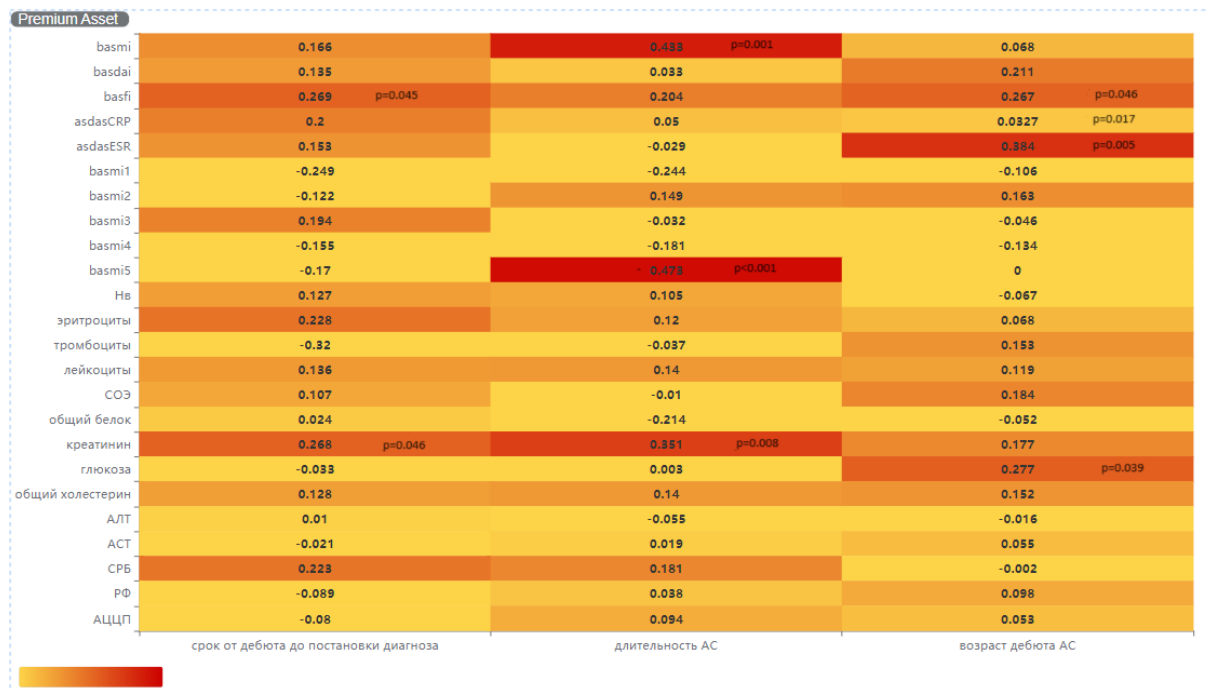


Рисунок 3. Корреляционная матрица среди пациентов мужского пола.

(Figure 3. Correlation matrix among male patients).

Обсуждение результатов

В отличие от других аутоиммунных заболеваний, анкилозирующий спондилоартрит всегда рассматривался как заболевание преимущественно мужского пола. По данным эпидемиологических исследований распространенность анкилозирующего спондилоартрита у мужчин в 3 раза превышает распространенность заболевания у пациентов с женским полом [10].

Однако, в современное время наблюдается рост количества пациентов женского пола. Так, по данным исследования *Feldtkeller E. et al*, в ходе которого было обследовано 3000 пациентов, входящих в Немецкое общество больных анкилозирующим спондилоартритом, количество больных женского пола с диагнозом анкилозирующий спондилоартрит увеличилось с 10% в 1960 году до 46% в 1990 году [3].

Последние исследования в области влияния гендерных особенностей анкилозирующего спондилоартрита выявили не только рост распространенности, но некоторые особенности течения заболевания в зависимости от пола. Так, по данным исследования *Ortega Castro R et al*, проведенного среди 1514 пациентов из испанского регистра больных анкилозирующим спондилоартритом, выявлено, что у пациентов мужского пола наблюдалось больше структурных повреждений и рентгенологических изменений, чем у пациентов женского пола, при одинаковой длительности заболевания [8].

Такие же данные были получены при изучении гендерных различий анкилозирующего спондилоартрита у 130 пациентов в Марокко, кроме того, у женщин отмечалась более высокая активность болезни в виде более выраженной утренней скованности и более высокий индекс BASDAI [6]. Несмотря на то, что некоторые исследования отмечают большую частоту внесуставных проявлений у женщин,

особенно энтезитов, у наших пациентов таких проявлений выявлено не было [9].

Это согласуется с данными, где отмечают, что диагностика анкилозирующего спондилоартрита у женщин более затруднительна чем у мужчин. Так, *Hwang M. et al*, в своем исследовании, проведенном среди 7744 пациентов, проживающих в Соединенных Штатах Америки с диагнозом анкилозирующий спондилоартрит, подчеркнули, что исторически сложившееся мнение о данной нозологии как преимущественно мужском заболевании, может привести к задержке в постановке диагноза анкилозирующий спондилоартрит у пациентов женского пола [5].

Выявленные статистически значимые различия в частоте развернутой стадии заболевания, преобладающие у мужчин обусловлено более длительным сроком болезни у лиц мужского пола (длительность анкилозирующего спондилоартрита у мужчин в 2 раза превышала длительность данного заболевания у женщин). Однако, частота случаев в поздней фазе заболевания была выше среди пациентов женского пола, что в совокупности с результатами корреляционного анализа подтверждают предположения о более тяжелом течении заболевания среди женщин.

Заключение

Таким образом, изучение гендерных особенностей анкилозирующего спондилоартрита у лиц женского пола представляет повышенный интерес и требует дальнейшего исследования с целью улучшения диагностики заболевания в целом и своевременной постановки диагноза у лиц женского пола для своевременного старта терапии и введение превентивных мер по развитию осложнений анкилозирующего спондилоартрита.

Вклад авторов:

Айгерим. Абуова – сбор данных, написание статьи.

Әсел Мейрамова – анализ данных, написание статьи.

Баглан Абдахина – сбор данных, редактирование статьи.

Аида Бокаева – сбор данных, анализ данных.

Татьяна Цой – обзор литературы, сбор данных.

Дамир Бикташев – научное редактирование.

Баян Айнабекова – научное руководство, разработка дизайна и методологии статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о публикации: Данный материал не был опубликован в других изданиях и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование: При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Литература:

1. Crossfield S., Marzo-Ortega H., Kingsbury S., Pujades-Rodriguez M., Conaghan P. Changes in ankylosing spondylitis incidence, prevalence and time to diagnosis over two decades. *RMD Open*. 2021. N7. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001888

2. Fallahi S., Jamshidi A., Mahmoudi M., Qorbani M. Are clinical measures influenced by various ethnic origins in Iranian patients with ankylosing spondylitis? A pilot study. *Caspian J Intern Med*. 2014. N 5(2). P. 59–64.

3. Feldtkeller E., Bruckel J., Khan M. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol*. 2000. N12. P. 239–247. doi: 10.1097/00002281-200007000-00002

4. Van Der Horst-Bruinsma I., Zack D., Szumski A., Koenig A. Female patients with ankylosing spondylitis: analysis of the impact of gender across treatment studies. *Ann Rheum Dis*. 2013. N 72(7). P. 1221–1224. doi: 10.1136

5. Hwang M., Rozycki M., Kauffman D., Arndt T., Yi E., Weisman M. Does Gender Impact a Diagnosis of Ankylosing Spondylitis? *ACR Open Rheumatol*. 2022. N4. P. 540–546. doi: 10.1002/acr2.11428

6. Ibn Yacoub Y., Amine B., Laatiris A., Hajjaj-Hassouni N. Gender and disease features in Moroccan patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2012. N31. P. 293–297. doi: 10.1007/s10067-011-1819-x

7. Jamalyaria F., Ward M., Assassi S., Learch T., Lee M., Gensler L., Brown M., Diekman L., Tahanan A., Rahbar M., Weisman M., Reveille J. Ethnicity and disease severity in ankylosing spondylitis a cross-sectional analysis of three ethnic groups. *Clin Rheumatol*. 2017. N36. P. 2359–2364. doi: 10.1007/s10067-017-3767-6

8. Ortega Castro R., Font Ugalde P., Castro Villegas M., et al. Different Clinical Expression of Patients With Ankylosing Spondylitis According to Gender in Relation to Time Since Onset of Disease. *Data From Regisponser. Reumatología Clínica (English Edition)* 2013. N.9. P. 221–225. doi: 10.1016/j.reumae.2012.09.004

9. Shahlaee A., Mahmoudi M., Nicknam M., Farhadi E., Fallahi S., Jamshidi A. Gender differences in Iranian patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2015. N.34. P.285–293. doi: 10.1007/s10067-013-2439-4

10. Stolwijk C., Boonen A., van Tubergen A., Reveille J. Epidemiology of Spondyloarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2012. N38. P. 441–476

11. Stolwijk C., van Onna M., Boonen A., van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016. N68. P. 1320–1331. doi: 10.1002/acr.22831

Сведения об авторах:

Абуова Айгерим Сериковна – магистр медицины, ассистент кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии, Медицинский университет Астана, г. Астана, Республика Казахстан; Тел: + 7 701 492 82 22, e-mail: aigera_abu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6796-788X>.

Мейрамова Әсел Мерекеқызы – доктор PhD, доцент-исследователь кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии, Медицинский университет Астана, г. Астана, Республика Казахстан; Тел: + 7 701 537 87 75, e-mail: meiramova.as@amu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>.

Абдахина Баглан Бисултановна – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии, Медицинский университет Астана, г. Астана, Республика Казахстан; Тел: + 7 701 497 55 63, e-mail: abdakhina.b@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2403-0143>

Бокаева Аида Айдархановна – ассистент кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии, Медицинский университет Астана, г. Астана, Республика Казахстан; Тел: + 7 777 134 3046, e-mail: aidabokaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2350-225X>

Цой Татьяна Трофимовна – ассистент кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии, Медицинский университет Астана, г. Астана, Республика Казахстан; Тел: + 7 701 360 67 80, e-mail: tsoytatyana@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8127-0701>

Бикташев Дамир Бралиевич – доктор PhD, доцент кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии, Медицинский университет Астана, г. Астана, Республика Казахстан; Тел: + 7 701 965 95 37, e-mail: biktashevdamir@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4364-3586>

Айнабекова Баян Алькеновна – д.м.н., профессор, заведующая кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии, Медицинский университет Астана, г. Астана, Республика Казахстан; Тел: + 7 701 537 8779, e-mail: ainabekova.b@amu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>

Контактная информация:

Абуова Айгерим Сериковна – магистр медицины, ассистент кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии, Медицинский университет Астана, г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, улица Бейбитшилик 49/А

E-mail: aigera_abu@mail.ru

Телефон: +7 701 492 82 22

Received: 20 June 2024 / Accepted: 03 August 2024 / Published online: 31 October 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.014

UDC 616.89 - 008.441.44 - 574.42-35



SUICIDE RATE FORECASTING IN THE CITIES OF UST-KAMENOGORSK, SEMEY, AND PAVLODAR REGION USING A MATHEMATICAL MODEL

Madina Apbassova¹, <https://orcid.org/0000-0003-3215-1076>

Saulesh A. Apbassova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6650-4971>

Dariya M. Shabdarbayeva¹, <http://orcid.org/0000-0001-9463-1935>

Nailya Zh. Chaizhunusova¹, <https://orcid.org/0000-0002-6660-7118>

Tolkyn A. Bulegenov¹, <https://orcid.org/0000-0001-6145-9649>

Kerim Mutig², <https://orcid.org/0000-0001-9006-5112>

Aiman A. Mussina³, <https://orcid.org/0000-0002-0864-1238>

Arailym B. Baurzhan¹, <https://orcid.org/0000-0003-0279-6607>

Olzhas B. Assubayev¹, <https://orcid.org/0009-0005-0939-9841>

Aidyn K. Dyusembayev¹, <https://orcid.org/0009-0007-1710-9626>

Murat N. Lepesbayev¹, <https://0009-0006-9810-9232>

Gaukhar K. Amantayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-8422-7936>

Ugilzhan B. Tatykayeva⁴, <https://orcid.org/0000-0002-7519-479X>

Tatyana N. Svitich⁵, <https://orcid.org/0009-0005-1079-251X>

Gulnar M. Shalgumbayeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-3310-4490>

Altay A. Dyussupov¹, <https://orcid.org/0000-0003-0875-1020>

¹ NJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

² Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

³ NJSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan;

⁴ International Kazakh-Turkish University named after Ahmet Yassau, Turkestan, Republic of Kazakhstan;

⁵ Association of Family Doctors of Kazakhstan, Branch in Aba region, Semey, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. Suicides are a serious public health problem worldwide. Every year, 726,000 people die from suicide, and many more attempt suicide. Each suicide is a tragedy affecting families, communities, and entire countries, with long-term consequences for the bereaved.

Objective: Calculate the suicide forecast in the cities of Ust-Kamenogorsk, Semey, and Pavlodar region using a mathematical model.

Materials and Methods: Cohort retrospective study. Descriptive statistics were used to present absolute and relative indicators. The Student's t-test was used to compare means between two groups with normal distribution. The Pearson chi-square test was used to compare means between two categorical variables. Data from forensic examinations in Ust-Kamenogorsk, Semey, and Pavlodar region were collected for the period from 2013 to 2022, including 3657 cases of suicide. Variables: age, gender, place of residence.

Results. Among the regions, Pavlodar region occupies the leading position in completed suicides (45.6%), followed by Ust-Kamenogorsk (30.8%), and the lowest number of completed suicides is registered in the city of Semey (23.6%). Depending on gender, a greater number of completed suicides is noted among the male population (84.5%). The model describes the data as follows: the actual suicide rate for 2022 was 20.8 cases per 100,000 people, predicted – 21.2 cases per 100,000 people; for 2023 – 20.6 cases per 100,000 people, predicted – 21.1 cases per 100,000 people. Based on our model, a decrease in the suicide rate is forecasted from 20.9 cases per 100,000 people to 20.4 cases per 100,000 people from 2024 to 2028.

Conclusions. In the studied regions, a high level of suicides persists. Based on our model, a decrease in the suicide rate is projected from 20.9 cases per 100,000 people to 20.4 cases per 100,000 people from 2024 to 2028.

Keywords: *Epidemiology; suicide; mortality trend; Kazakhstan.*

Резюме

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ УРОВНЯ СУИЦИДА В ГОРОДАХ УСТЬ-КАМЕНОГОРСК, СЕМЕЙ И ПАВЛОДАРСКОЙ ОБЛАСТИ С ПОМОЩЬЮ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Мадина Апбасова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3215-1076>
Саулеш А. Апбасова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6650-4971>
Дария М. Шабдарбаева¹, <http://orcid.org/0000-0001-9463-1935>
Наиля Ж. Чайжунусова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6660-7118>
Толкын А. Булегенов¹, <https://orcid.org/0000-0001-6145-9649>
Керим Мутиг², <https://orcid.org/0000-0001-9006-5112>
Айман А. Мусина³, <https://orcid.org/0000-0002-0864-1238>
Арайлым Б. Бауржан¹, <https://orcid.org/0000-0003-0279-6607>
Олжас Б. Асубаев¹, <https://orcid.org/0009-0005-0939-9841>
Айдын К. Дюсембаев¹, <https://orcid.org/0009-0007-1710-9626>
Мурат Н. Лепесбаев¹, <https://0009-0006-9810-9232>
Гаухар К. Амантаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-8422-7936>
Угилжан Б. Татыкаева⁴, <https://orcid.org/0000-0002-7519-479X>
Татьяна Н. Свитич⁵, <https://orcid.org/0009-0005-1079-251X>
Гульнар М. Шалгумбаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-3310-4490>
Алтай А. Дюсупов¹, <https://orcid.org/0000-0003-0875-1020>

¹ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

² Фармацевтический институт, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;

³ НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;

⁴ Международный казахско-турецкий университет имени К.А. Ясави, г. Туркестан, Республика Казахстан;

⁵ Ассоциация семейных врачей Казахстана, Филиал в области Абай, г. Семей, Республика Казахстан.

Введение. Самоубийства являются серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Каждый год 726 000 человек умирает от самоубийств, и ещё больше людей пытается покончить с собой. Каждое самоубийство – это трагедия, затрагивающая семьи, сообщества и целые страны, с долговременными последствиями для родных покойного.

Цель исследования: Просчитать прогноз суицида в городах Усть-Каменогорск, Семей и Павлодарской области с помощью математической модели.

Материал и методы: Когортное ретроспективное исследование. Описательная статистика использовалась для представления абсолютных и относительных показателей. Для сравнения средних в двух группах при нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента. Для сравнения средних между двумя качественными переменными был использован критерий хи-квадрат Пирсона. Были собраны данные судебно-медицинских экспертиз Усть-Каменогорска, Семей и Павлодарской области за период с 2013 по 2022 год, включающие 3657 случаев смерти от суицида. Переменные: возраст, пол, место жительства.

Результаты. Среди регионов лидирующее место по совершенным суицидам занимает Павлодарская область (45,6%), на втором месте Усть-Каменогорск (30,8%), наименьшее количество совершенных самоубийств зарегистрировано в городе Семей (23,6%). В зависимости от пола большее число завершённых самоубийств отмечается среди мужской части населения (84,5%). Модель описывает данные следующим образом: фактическое значение уровня суицида за 2022 год соответствовало 20,8 случая на 100 тыс. человек, предсказано – 21,2 случая на 100 тыс. человек; за 2023 – 20,6 случая на 100 тыс. человек, предсказано – 21,1 случая на 100 тыс. человек. Исходя из нашей модели прогнозируется снижение уровня суицида с 20,9 случая на 100 тыс. человек до 20,4 случая на 100 тыс. человек с 2024 по 2028 год.

Выводы. В исследуемых регионах сохраняется высокий уровень суицидов. Исходя из нашей модели прогнозируется снижение уровня суицида с 20,9 случая на 100 тыс. человек до 20,4 случая на 100 тыс. человек с 2024 по 2028 год.

Ключевые слова: эпидемиология, суицид, тенденция смертности, Казахстан.

Түйіндеме

МАТЕМАТИКАЛЫҚ МОДЕЛЬДІ ПАЙДАЛАНА ОТЫРЫП, ӨСКЕМЕН, СЕМЕЙ ҚАЛАЛАРЫ МЕН ПАВЛОДАР ОБЛЫСЫНДАҒЫ СУИЦИД ДЕҢГЕЙІН БОЛЖАУ

Мадина Апбасова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3215-1076>
Саулеш А. Апбасова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6650-4971>
Дария М. Шабдарбаева¹, <http://orcid.org/0000-0001-9463-1935>
Наиля Ж. Чайжунусова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6660-7118>
Толкын А. Булегенов¹, <https://orcid.org/0000-0001-6145-9649>
Керим Мутиг², <https://orcid.org/0000-0001-9006-5112>
Айман А. Мусина³, <https://orcid.org/0000-0002-0864-1238>
Арайлым Б. Бауржан¹, <https://orcid.org/0000-0003-0279-6607>
Олжас Б. Асубаев¹, <https://orcid.org/0009-0005-0939-9841>
Айдын К. Дюсембаев¹, <https://orcid.org/0009-0007-1710-9626>
Мурат Н. Лепесбаев¹, <https://0009-0006-9810-9232>
Гаухар К. Амантаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-8422-7936>
Угилжан Б. Татыкаева⁴, <https://orcid.org/0000-0002-7519-479X>
Татьяна Н. Свитич⁵, <https://orcid.org/0009-0005-1079-251X>
Гульнар М. Шалгумбаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-3310-4490>
Алтай А. Дюсупов¹, <https://orcid.org/0000-0003-0875-1020>

¹ «Семей Медицина Университеті» КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² И.М. Сеченов атындағы Бірінші Мәскеу мемлекеттік медицина университетінің фармацевтикалық институтының, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы;

³ «Астана Медицина Университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ Қ.А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан қ., Қазақстан Республикасы;

⁵ Қазақстанның отбасылық дәрігерлер қауымдастығы, Абай облысындағы филиал, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Өз-өзіне қол жұмсау бүкіл әлемде қоғамдық денсаулық сақтаудың күрделі мәселесі болып табылады. Жыл сайын 726 000 адам өз-өзіне қол жұмсау салдарынан қайтыс болады және одан да көп адам өзіне қол жұмсауға әрекеттенеді. Өрбір өз-өзіне қол жұмсау - бұл марқұмның отбасы үшін ұзаққа созылатын салдары бар отбасыларға, қауымдастықтарға және бүкіл елдерге әсер ететін қайғылы оқиға.

Мақсаты: Математикалық модель арқылы Өскемен, Семей және Павлодар облысындағы суицидтің болжамын есептеу.

Құралдар мен әдістер: Когортты ретроспективті зерттеу. Абсолютті және салыстырмалы көрсеткіштерді көрсету үшін сипаттама статистикасы пайдаланылды. Студенттің t-тесті қалыпты таралу жағдайында екі топтағы ортаны салыстыру үшін пайдаланылды. Екі сапалық айнымалылар арасындағы ортаны салыстыру үшін Пирсон хи-квадрат сынағы қолданылды. 2013-2022 жылдар аралығында Өскемен, Семей және Павлодар облыстарының сот-медициналық сараптамаларынан деректер жиналды, оның ішінде суицидтен 3657 адам қайтыс болды. Айнымалылар: жасы, жынысы, тұрғылықты жері.

Нәтижелер. Өңірлер арасында өз-өзіне қол жұмсау бойынша бірінші орында Павлодар облысы (45,6%), екінші орында Өскемен (30,8%), ең аз Семей қаласында (23,6%); . Жынысы бойынша аяқталған суицидтердің саны халықтың ерлер бөлігінде (84,5%) байқалады. Модель деректерді келесідей сипаттайды: 2022 жылға суицидтің нақты деңгейі 100 мың адамға 20,8 жағдайға сәйкес келді, болжамды - 100 мың адамға 21,2 жағдай; 2023 жылға – 100 мың адамға 20,6 жағдай, болжамды – 100 мың адамға 21,1 жағдай. Біздің үлгі бойынша суицид деңгейі 2024 жылдан 2028 жылға дейін 100 мың адамға шаққанда 20,9 жағдайдан 100 мың адамға 20,4 жағдайға дейін төмендейді деп болжануда.

Қорытындылар. Зерттелген аймақтарда суицидтің жоғары көрсеткіштері сақталуда. Біздің үлгі бойынша суицид деңгейі 2024 жылдан 2028 жылға дейін 100 мың адамға шаққанда 20,9 жағдайдан 100 мың адамға 20,4 жағдайға дейін төмендейді деп болжануда.

Түйінді сөздер: *эпидемиология, суицид, өлім тенденциясы, Қазақстан.*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Apbassova M., Apbassova S.A., Shabdarbayeva D.M., Chaizhunusova N.Zh., Bulegenov T.A., Mutig K., Mussina A.A., Baurzhan A.B., Assubayev O.B., Dyusembayev A.K., Lepesbayev M.N., Amantayeva G.K., Tatykayeva U.B., Svitich T.N., Shalgumbayeva G.M., Dyussupov A.A. Suicide rate forecasting in the cities of Ust-Kamenogorsk, Semey, and Pavlodar region using a mathematical model // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp. 108-114. doi 10.34689/SH.2024.26.5.014

Апбасова М., Апбасова С.А., Шабдарбаева Д.М., Чайжунусова Н.Ж., Булегенов Т.А., Мутиг К., Мусина А.А., Бауржан А.Б., Асубаев О.Б., Дюсембаев А.К., Лепесбаев М.Н., Амантаева Г.К., Татыкаева У.Б., Свитич Т.Н., Шалгумбаева Г.М., Дюсупов А.А. Прогнозирование уровня суицида в городах Усть-Каменогорск, Семей и Павлодарской области с помощью математической модели // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (5). С. 108-114. doi 10.34689/SH.2024.26.5.014

Апбасова М., Апбасова С.А., Шабдарбаева Д.М., Чайжунусова Н.Ж., Булегенов Т.А., Мутиг К., Мусина А.А., Бауржан А.Б., Асубаев О.Б., Дюсембаев А.К., Лепесбаев М.Н., Амантаева Г.К., Татыкаева У.Б., Свитич Т.Н., Шалгумбаева Г.М., Дюсупов А.А. Математикалық модельді пайдалана отырып, Өскемен, Семей қалалары мен Павлодар облысындағы суицид деңгейін болжау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (5). Б. 108-114. doi 10.34689/SH.2024.26.5.014

Introduction

Suicide is a serious public health problem globally [1, 4]. Each year, 726,000 people die by suicide, and many more attempt it. Every suicide is a tragedy affecting families, communities, and entire countries, with long-term consequences for those left behind. Suicide affects all age groups and in 2021 was the third leading cause of death among young people aged 15–29 worldwide [17]. Despite a significant reduction in overall suicide mortality rates in recent years, this trend is not universal. Suicidal ideation and behaviors continue to pose significant challenges for public policy and healthcare systems [2, 13]. Kazakhstan has one of the highest suicide rates globally, with a higher frequency among men than women [3, 5, 15]. However, women more often contemplate and attempt suicide [8, 15]. In 2019, Kazakhstan saw a 7.4% increase in suicides compared to 2018 (3800 vs. 3500 cases). Notably, over 73.6% of suicides occurred while sober, with 71.9% among men and approximately 80% among women. Suicidal behavior varies by sex, age group, geographical area, and socio-political conditions, and is linked to various risk factors, highlighting the etiological heterogeneity of this problem [7, 14].

This investigation aimed of the study was to use a mathematical model to predict the suicide rate in the cities of Ust-Kamenogorsk, Semey, and Pavlodar region.

Materials and Methods.

Design: A retrospective cohort study was conducted. Data from forensic medical examinations in Ust-Kamenogorsk, Semey, and Pavlodar region were collected for the period from 2013 to 2022, encompassing 3657 suicide deaths. Variables included: age, sex, and place of residence. Prior to data collection, the study received ethical approval from the Ethics Committee of Semey Medical University (protocol No. 4, November 20, 2021).

Statistical analysis.

The statistical analysis was conducted using SPSS version 20.0 (IBM Ireland Product Distribution Limited, Ireland). Descriptive statistics were used to present absolute and relative indicators. The Student's t-test was used to compare means between two groups with normal distribution. The Pearson chi-squared test was used to compare means between two categorical variables.

To predict the level of suicide, a mathematical model was developed with the assumption that the number of suicide cases follows a Poisson distribution, as the units of observation were discrete numbers. However, due to excessive dispersion of the data, a negative binomial regression was conducted to obtain the mathematical model. The expected value of the suicide rate for each year in Kazakhstan was modeled by the following equation:

$$E(Y) = e^{\lambda(t)},$$

where $\lambda(t)$ is the regression equation $\lambda(t) = \alpha + \beta * t$.

However, the decrease in the suicide rate in Kazakhstan did not have an exponential nature, which required an adjustment to the equation $\lambda(t) = \alpha + \beta * \ln(t)$. The population of Kazakhstan for each year, excluding the population aged 0 to 5 years, was taken as the offset variable. For constructing the model, data on the number of suicides were taken from the Committee on Legal Statistics and Special Accounts of the General Prosecutor's Office, and the population data from the Bureau of National Statistics from 2015 to 2023. The values of the year variable were recoded from 2015 to 2022 as 1 to 9, respectively. The obtained values were: $\alpha = -8.31535321$, $\beta = -0.06826177$, the sum of squared deviations of the sample values from their mean (deviance) = 8.9895 with 7 degrees of freedom.

The information on the population of the Republic of Kazakhstan aged 5 years and older was sourced from the official National Statistics Bureau from 2015 to 2023. For calculating the projected values, data for Kazakhstan were taken from the WHO report on the projected world population.

Since the population reached 20 million in 2023, we decided to take the projected values from the report for the years 2025 to 2029. [18]. Here's the translation of the paragraph:

This data was adjusted to account for 10.6% of the population aged 0 to 5 years. Negative binomial regression was used to assess the relationship between gender, age group, and area of residence to the number of completed suicides, as there was excessive dispersion in the data. Model adequacy to the data was tested using Pearson's

chi-squared statistical test for model evaluation. The obtained values were transformed into incidence rate ratios (IRR) by taking the exponent. A significance level of 0.05 was accepted as critical. Statistical analysis and graphical representation of the data were performed using the statistical software R 4.2.3.

Results

From 2013 to 2022, there were 3,657 deaths by suicide in the cities of Ust-Kamenogorsk, Semey, and Pavlodar region. The characteristics of the studied population are presented in Table 1.

Table 1.

Characteristics of the studied population.

Variables		Total	Women	Men
Region n (%)	Semey	862 (23,6)	121 (14,1)	741 (85,9)
	Ust-Kamenogorsk	1128 (30,8)	212 (18,8)	916 (81,2)
	Pavlodar	1667 (45,6)	233 (14,0)	1434 (86,0)
Place of residence n (%)	City	2339 (63,9)	347 (14,8)	1992 (85,2)
	Village	1318 (36,1)	219 (38,7)	1099 (35,6)
The gender n (%)		3657 (100)	566 (15,5)	3091 (84,5)
Age (years) M (SD)		44,5 ($\pm 17,7$)	45,6 ($\pm 19,5$)	43,5 ($\pm 15,9$)
Age groups n (%)	5-14	21 (0,6)	4 (19,1)	17 (80,9)
	15-44	2062 (56,4)	303 (14,7)	1759 (85,3)
	45-64	1148 (31,4)	153 (13,4)	995 (86,6)
	> 64	426 (11,6)	106 (24,9)	320 (75,1)
Nationality n (%)	Kazakhs	1793 (49,0)	264 (14,7)	1529 (85,3)
	Russians	1600 (43,7)	267 (16,7)	1333 (83,3)
	Other	264 (7,3)	35 (13,3)	229 (86,7)
Standard Deviation - SD				

As shown in Table 1, among the regions, Pavlodar Region occupies the leading position in completed suicides (45.6%), followed by Ust-Kamenogorsk (30.8%), while the lowest number of completed suicides was recorded in the city of Semey (23.6%). Depending on gender, a higher number of completed suicides is observed among the male population (84.5%). Most suicides were recorded among the urban population (63.9%). The average age of the studied population was 44.5 (± 17.7) years, with the average age being almost the same for both men and women. The age group 15-44 was well represented (56.4%), followed by the age group 45-64 years (31.4%). By nationality, the majority belong to the indigenous population (49.0%), while slightly fewer are Russians (43.7%).

The results of the negative binomial regression for the East Kazakhstan and Pavlodar regions are presented.

Table 2 presents the results of the negative binomial regression model. The suicide rate was lower in the age group of 5-14 years (IRR 0.03, 95% CI 0.18 – 0.046) compared to other groups, assuming that all other variables remain unchanged in the model. The suicide rate was higher among men (IRR 6.33, 95% CI 5.61 – 7.15) compared to women, assuming that all other variables remain unchanged in the model. Residents of Pavlodar region are more likely to commit suicide (IRR 1.31, 95% CI 1.17 – 1.47) than residents of East Kazakhstan, assuming that all other variables remain unchanged in the model.

Table 2.

Values of the negative binomial regression model.

	Assessment	Standard Deviation	z-score	Pr(> z)	
(intercept)	-9.683	0.079	-122.937	0.0000	***
15-44	-0.018	0.075	-0.244	0.8074	
45-64	-0.077	0.078	-0.982	0.3263	
5-14	-3.510	0.231	-15.196	0.0000	***
Male gender	1.846	0.062	29.929	0.0000	***
Pavlodar	0.273	0.057	4.792	0.0000	***

significance: 0 <= '***' < 0.001 < '**' < 0.01 < '*' < 0.05

The sum of squares of the deviations of the sample values from their mean: 13.98 with 9 degrees of freedom.

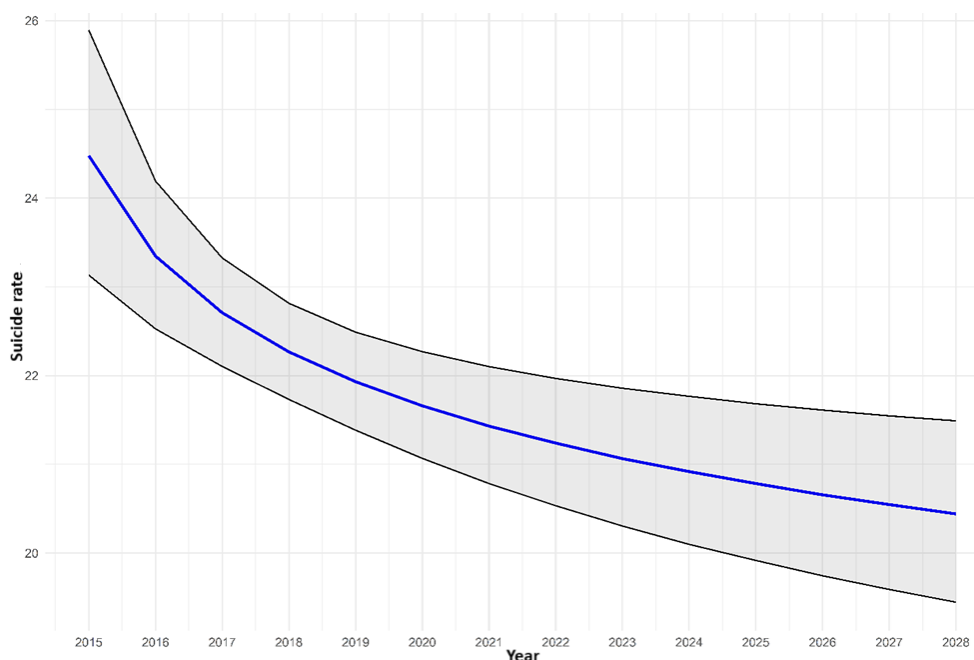


Figure 1. Prediction of suicide rate.

Table 3. Projected values of the suicide rate in Kazakhstan.

Year	Suicide rate	95 % CI
2024	20,9	20,1 – 21,8
2025	20,8	19,9 – 21,7
2026	20,7	19,7 – 21,6
2027	20,5	19,6 – 20,5
2028	20,4	19,4 – 20,4

(per 100000 per.)

Discussion of Results

As a result of our study, it was found that men commit suicide more often, which corresponds with the data obtained in research conducted by scholars *M. Ilić and I. Ilić* in Serbia, as well as by *Nurhan Dogan, Dilek Toprak, and Ismet Dogan* in Turkey [3, 5]. Research conducted by American scientists has shown that the suicide rate is consistently higher in rural areas than in cities [7, 12]. In our study, a significant prevalence of suicides among urban residents was identified. A study by Spanish researchers *Carme Saura, Manel Marzó, and Marc Saez* found that this increase is statistically significant only for women of working age (16-64 years), whereas in our study, the highest frequency of suicides among men was observed in the age group 15-64 years [10, 16]. Research by Mexican scientists demonstrated that the highest number of suicide attempts was recorded in the age group 17-24 years [6]. According to a study conducted by Pakistani scientists *Sadik Nawid and Saniya Mumtaz Tahir*, the age category of individuals who committed suicide coincides with our group—aged 15 to 64 years [9, 11]. Based on this research, a model was developed for forecasting suicides in Kazakhstan until 2028.

The model describes the data as follows: the actual suicide rate for 2015 was 23.7 cases per 100,000 people, while the projected value was 24.5 cases per 100,000 people; for 2016 – 24.7 cases per 100,000 people, with a prediction of 23.3 cases per 100,000 people; for 2017 – 22.5 cases per 100,000 people, predicted at 22.7 cases per 100,000 people; for 2018 – 21.6 cases per 100,000 people, predicted at 22.3 cases per 100,000 people; for 2019 – 22.8

cases per 100,000 people, predicted at 21.9 cases per 100,000 people; for 2020 – 20.8 cases per 100,000 people, predicted at 21.7 cases per 100,000 people; for 2021 – 22.6 cases per 100,000 people, predicted at 21.4 cases per 100,000 people; for 2022 – 20.8 cases per 100,000 people, predicted at 21.2 cases per 100,000 people; for 2023 – 20.6 cases per 100,000 people, predicted at 21.1 cases per 100,000 people.

According to our model, a decrease in the suicide rate is projected from 20.9 cases per 100,000 people to 20.4 cases per 100,000 people from 2024 to 2028.

Conclusions

In the studied regions, a high level of suicide persists. Analysis of data from 2013 to 2022 shows the highest number of cases in Pavlodar Region. A significant prevalence of suicides among the urban population is observed (twice as high as in rural areas), as well as among representatives of Kazakh and Russian nationalities aged 15 to 44 years. Among men, the highest suicide rate was recorded in the age group of 15 to 44 years.

Disclosures: There is no conflict of interest for all authors.

Author Contributions:

Madina Apbassova: methodology, and writing - review and editing

Saulesh Apbassova: writing - review and editing, and funding acquisition.

Dariya Shabdarbayeva, Nailya Chaizhunusova, Tolkyng Bulegenov, Aiman Mussina, Arailym Baurzhan, Assubayev Bakhytovich, Aidyn Dyusembayev, Murat Lepesbayev, Gaukhar Amantayeva, Ugilzhan Tatykayeva, Tatyana Svitich, Altay Dyussupov – writing - review and editing.

Funding: None

References:

- Burns R. A.* [u dp.]. Age and sex differences in the annual and seasonal variation of Australia’s suicide rate, 2000-2020. *International review of psychiatry* (Abingdon, England). 2024. № 4–5 (36).
- Cheung G., Merry S., Sundram F.* Medical examiner and coroner reports: uses and limitations in the

epidemiology and prevention of late-life suicide. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2015. № 8 (30). C. 781–792.

3. *Doğan N., Toprak D., Doğan İ.* Influence of birth cohort, age and period on suicide mortality rate in Turkey, 1983-2013. *Central European Journal of Public Health*. 2019. № 2 (27). C. 141–144.

4. *Ehlman D.C.* [u dp.]. Changes in Suicide Rates - United States, 2019 and 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2022. № 8 (71). C. 306–312.

5. *Ilic M., Ilic I.* Suicide in Serbia. *Journal of affective disorders*. 2016. (193). C. 187–193.

6. *Juárez-Domínguez D.A., Arteaga-Contreras K.M., Rangel H.C.* Suicide Attempt Violence: Gender Differences, Diagnosis and Psychiatric Care Seeking in Mexico City. *Consortium psychiatricum*. 2024. № 1 (5). C. 5–12.

7. *Lazzarini T.A.* [u dp.]. Suicide in Brazilian indigenous communities: clustering of cases in children and adolescents by household. *Revista de saude publica*. 2018. (52).

8. *Lee J.W.* [u dp.]. Characteristics of completed suicide in different blood alcohol concentrations in Korea. *Forensic Science International*. 2017. (281). C. 37–43.

9. *Naveed S.* [u dp.]. Sociodemographic Characteristics and Patterns of Suicide in Pakistan: An Analysis of Current Trends. *Community mental health journal*. 2023. № 6 (59). C. 1064–1070.

10. *Saurina C., Marzo M., Saez M.* Inequalities in suicide mortality rates and the economic recession in the

municipalities of Catalonia, Spain. *International journal for equity in health*. 2015. № 1 (14).

11. *Shekhani S.S.* [u dp.]. Suicide and deliberate self-harm in Pakistan: A scoping review. *BMC Psychiatry*. 2018. № 1 (18). C. 1–15.

12. *Silva Araújo P.S.* [u dp.]. Epidemiological profile, temporal analysis, and future projections of suicide cases in rural cities in the extreme south of Brazil. *Journal of toxicology and environmental health. Part A*. 2023. № 24 (86). C. 965–978.

13. *Turecki G.* [u dp.]. Suicide and suicide risk. *Nature Reviews Disease Primers* 2019 5:1. 2019. № 1 (5). C. 1–22.

14. *Turecki G., Brent D.A.* Suicide and suicidal behaviour // *The Lancet*. 2016. № 10024 (387). C. 1227–1239.

15. *Vélez-Grau C.* [u dp.]. Suicidal ideation among women who engage in sex work and have a history of drug use in Kazakhstan. *Mental Health & Prevention*. 2021. (23). C. 200208.

16. *Wan Q.* [u dp.]. A study of the epidemiology and risk factors for attempted suicide and suicide among non-psychiatric inpatients in 48 general hospitals in Hubei province, China, 2015–2017. *General Hospital Psychiatry*. 2020. (63). C. 21–29.

17. Suicide. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide> (дата обращения: 29.10.2024).

18. World Population Prospects - Population Division - United Nations. <https://population.un.org/wpp/> (дата обращения: 02.11.2024).

Information about the authors:

Saulesh Apbassova - MD, PhD, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, NJSC «Semey Medical University», <https://orcid.org/0000-0001-6650-4971>; e-mail: apbasova65@mail.ru;

Dariya Shabdarbayeva – MD, professor, Vice-Rector for Science and Strategic Development, NJSC «Semey Medical University», <http://orcid.org/0000-0001-9463-1935>; e-mail: dariya_kz@bk.ru;

Nailya Chaizhunusova - Professor of the Department of Public Health, NJSC «Semey Medical University», <https://orcid.org/0000-0002-6660-7118>; e-mail: n.nailya@mail.ru;

Tolkyn Bulegenov - Professor of the Department of Hospital and Pediatric Surgery, NJSC «Semey Medical University», <https://orcid.org/0000-0001-6145-9649>; e-mail: tolkybul@mail.ru;

Aiman A. Mussina - Professor of the Department of Public Health and epidemiology, doctor of Medical Sciences, NJSC "Astana Medical University", <https://orcid.org/0000-0002-0864-1238>; e-mail: aiman_m-a@mail.ru;

Arailym Baurzhan - Semey Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-0279-6607>; e-mail: baurzhan@mail.ru;

Assubayev O. Bakhytovich - Residency of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, <https://orcid.org/0009-0005-0939-9841>; e-mail: oljas@mail.ru;

Aidyn Dyusembayev - NJSC «Semey Medical University», <https://orcid.org/0009-0007-1710-9626>; e-mail: aidyn@mail.ru;

Murat Lepesbayev - NJSC «Semey Medical University», <https://orcid.org/0009-0006-9810-9232>; king87ml@gmail.com;

Gaukhar Amantayeva - NJSC «Semey Medical University», PhD of the Department of Public Health, <https://orcid.org/0000-0002-8422-7936>; e-mail: gauhar2101@mail.ru;

Ugilzhan Tatykayeva –International Kazakh-Turkish University named after Ahmet Yassau, Turkestan city, Republic of Kazakhstan <https://orcid.org/0000-0002-7519-479X>; e-mail: ugilzhan@mail.ru;

Tatyana Svitich –Association of Family Doctors of Kazakhstan, branch in Aba region <https://orcid.org/0009-0005-1079-251X>; e-mail: tatyanasvitich@email.ru;

Altay A. Dyussupov - MD, Doctor of medical science, Chairman of the Board-Rector, Semey Medical University, Semey, Kazakhstan, <https://orcid.org/0000-0003-0875-1020>; e-mail: altay.dyussupov@nao-mus.kz.

Corresponding author:

Madina Apbassova - ass. Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan

Mailing Address: 071412, Republic of Kazakhstan, Semey, Mamai batyr 99 a

E-mail: orange_vip_1@mail.ru,

Tel.: 8 747 836 61 35

Received: 29 July 2024 / Accepted: 03 October 2024 / Published online: 31 October 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.015

UDC 616.89-008.454:364.4



CURRENT PRACTICE IN CARING FOR PEOPLE WITH DEMENTIA

Saltanat Byltash¹, <https://orcid.org/0009-0001-1367-7788>**Marzhan Brimzhanova**¹, <https://orcid.org/0000-0003-3517-4687>**Nazgul Akhtayeva**², <https://orcid.org/0000-0002-0835-9814>**Nurgul Alekenova**³, <https://orcid.org/0000-0001-5751-1678>**Lyazzat Kosherbayeva**^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>**Eleonora Nurbaulina**³, <https://orcid.org/0000-0003-0124-2848>¹ Kazakhstan's Medical University «KSPH», Almaty, Republic of Kazakhstan;² Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;³ Marat Ospanov West-Kazakhstan Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan;⁴ Al-Farabi National University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. The increasing of the prevalence of dementia worldwide makes it a public health priority. This is due to the growing number of elderly populations around the world. The lack of research on dementia identified in Kazakhstan.

Aim: to study the current practice of care in primary healthcare (PHC) facilities for people with dementia in Almaty city.

Materials and methods. At the first stage, the number of registered cases with dementia in Almaty was analyzed. The data were obtained from the National Scientific Center for Health Development, Almaty branch. At the second stage, interviews were conducted with primary health care specialists on the provision of assistance to the target group. 12 PHC professionals involved in interviewing.

Results. From 2019 to 2023 the number of vascular dementia as well as Early or late onset Alzheimer's dementia is on the rise, whereas the Dementia in other diseases classified elsewhere decreased. The main barrier to providing care to people with dementia is related to the insufficient qualifications of primary care specialists, as well as the lack of screening for dementia among the adult population. There are no cognitive tests currently used for screening dementia in PHC, although they are effective in assessing it.

Conclusion. In Almaty, there is an increasing prevalence of dementia, which requires additional training for PHC specialists on early screening of the condition. Additionally, further research is needed in the future to revise the model of care for people with dementia at the PHC level and to raise public awareness.

Keywords: dementia, primary care, assistance, health policy.

Резюме

СУЩЕСТВУЮЩАЯ ПРАКТИКА УХОДА ЗА ЛЮДЬМИ С ДЕМЕНЦИЕЙ

Салтанат Былташ¹, <https://orcid.org/0009-0001-1367-7788>**Маржан Бримжанова**¹, <https://orcid.org/0000-0003-3517-4687>**Назгуль Ахтаева**², <https://orcid.org/0000-0002-0835-9814>**Нургуль Алеkenова**³, <https://orcid.org/0000-0001-5751-1678>**Ляззат Кошербаева**^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>**Элеонора Нурбаулина**³, <https://orcid.org/0000-0003-0124-2848>¹ Казахский Медицинский Университет «ВШОЗ» г. Алматы, Республика Казахстан;² НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;³ НАО «Западно-Казахстанский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан;⁴ НАО «Казахский национальный университет имени Аль-Фараби», г. Алматы, Республика Казахстан.

Актуальность. Рост распространенности деменции во всем мире делает ее приоритетной задачей общественного здравоохранения. Это связано с ростом числа пожилых людей во всем мире. В Казахстане недостаточно исследований по деменции.

Цель исследования: изучить текущую практику оказания медицинской помощи в учреждениях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) людям с деменцией в городе Алматы.

Материалы и методы. На первом этапе было проанализировано количество зарегистрированных случаев деменции в Алматы. Данные были получены из Алматинского филиала Национального научного центра развития здравоохранения. На втором этапе были проведены интервью со специалистами первичной медико-санитарной помощи по вопросам оказания помощи целевой группе. В опросе приняли участие 12 специалистов ПМСП.

Результаты. С 2019 по 2023 год число случаев сосудистой деменции, а также ранней или поздней деменции Альцгеймера растет, в то время как число случаев деменции при других заболеваниях, классифицированных в других рубриках, уменьшилось. Основным препятствием для оказания медицинской помощи людям с деменцией является недостаточная квалификация специалистов первичной медико-санитарной помощи, а также отсутствие скрининга на деменцию среди взрослого населения. В ПМСП в настоящее время не используются когнитивные тесты для скрининга деменции, хотя они эффективны для её оценки."

Выводы. В Алматы наблюдается рост заболеваемости деменцией, что требует дополнительного обучения специалистов ПМСП по вопросам её раннего скрининга. Также в будущем необходимы дополнительные исследования для пересмотра модели оказания помощи людям с деменцией на уровне ПМСП и повышения осведомленности населения

Ключевые слова: деменция, ПМСП, помощь, политика здравоохранения.

Түйіндеме

ДЕМЕНЦИЯСЫ БАР АДАМДАРҒА КҮТІМ ЖАСАУДЫҢ ҚОЛДАНЫСТАҒЫ ТӘЖІРИБЕСІ

Салтанат Былташ¹, <https://orcid.org/0009-0001-1367-7788>

Маржан Бримжанова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3517-4687>

Назгуль Ахтаева², <https://orcid.org/0000-0002-0835-9814>

Нургуль Алкенова³, <https://orcid.org/0000-0001-5751-1678>

Ляззат Кошербаева^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

Элеонора Нурбаулина³, <https://orcid.org/0000-0003-0124-2848>

¹ «ҚДСЖМ» Қазақстандық Медицина Университеті Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² ҚаАҚ «С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

³ ҚаАҚ «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті», Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ ҚаАҚ «Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті» Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Дүние жүзінде деменцияның таралуының артуы оны денсаулық сақтаудың басымдығына айналдырады. Бұл бүкіл әлемдегі егде жастағы адамдар санының өсуіне байланысты. Қазақстанда деменция бойынша зерттеулер жеткіліксіз.

Зерттеудің мақсаты: Алматы қаласында деменциясы бар адамдарға алғашқы медициналық-санитарлық көмек (МСАК) мекемелерінде медициналық көмек көрсетудің ағымдағы тәжірибесін зерделеу.

Материалдар мен әдістері. Бірінші кезеңде Алматыда тіркелген деменция жағдайларының саны талданды. Деректер денсаулық сақтауды дамытудың Ұлттық ғылыми орталығының Алматы филиалынан алынды. Екінші кезеңде нысаналы топқа көмек көрсету мәселелері бойынша алғашқы медициналық-санитарлық көмек мамандарымен сұхбат жүргізілді. Сауалнамаға МСАК-тың 12 маманы қатысты.

Нәтижесі. 2019 жылдан 2023 жылға дейін тамырлы деменция, сондай-ақ ерте немесе кеш Альцгеймер деменциясы жағдайларының саны артып келеді, ал басқа рубрикаларда жіктелген басқа аурулардағы деменция жағдайларының саны азайды. Деменциясы бар адамдарға медициналық көмек көрсетудің негізгі кедергісі-алғашқы медициналық-санитарлық көмек мамандарының біліктілігінің жеткіліксіздігі, сондай-ақ ересектер арасында деменция скринингінің болмауы. Деменцияны анықтауға арналған когнитивті сынақтар жоқ, бірақ олар деменцияны бағалауда тиімді.

Қорытынды. Алматыда, деменциямен сырқаттанушылықтың өсуі байқалады, бұл МСАК мамандарының оның ерте скринингі мәселелері бойынша қосымша білім алуды талап етеді. Сондай-ақ, болашақта МСАК деңгейінде деменциямен ауыратын адамдарға көмек көрсету моделін қайта қарау және халықтың хабардарлығын арттыру үшін қосымша зерттеулер қажет.

Түйінді сөздер: деменция, МСАК, көмек, денсаулық сақтау саясаты.

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Byltash S., Brimzhanova M., Faizullina K., Akhtayeva N., Alekenova N., Kosherbayeva L., Nurbaulina E. Current practice in caring for people with dementia // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp. 115-120. doi 10.34689/SH.2024.26.5.015

Былташ С., Бримжанова М., Файзуллина К., Ахтаева Н., Алеkenова Н., Кошербаева Л., Нурбаулина Э. Существующая практика ухода за людьми с деменцией // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (5). С. 115-120. doi 10.34689/SH.2024.26.5.015

Былташ С., Бримжанова М., Файзуллина К., Ахтаева Н., Алеkenова Н., Кошербаева Л., Нурбаулина Э. Деменциясы бар адамдарға күтім жасаудың қолданыстағы тәжірибесі // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (5). Б. 115-120. doi 10.34689/SH.2024.26.5.015

Introduction

Dementia has become a public health priority in recent years [6]. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 criteria redefined dementia as a major neurocognitive disorder characterized by significant decline or loss of the in at least one domains of cognition, including executive function, complex attention, learning, memory or other cognition which can also be influenced to social or occupational function [8].

A systematic review found that among people aged 50 years and over, the cumulative prevalence of dementia from all causes was 697 per 10,000 people [5]. Other authors note a likely increase in people with dementia from 57.4 to 152.8 million cases from 2019 to 2050. Dementia is more common in women compared to men, where the ratio was 1.69 [9]. Alzheimer's was most common in women over 60 years of age 1.9 times compared to men, while vascular disease was 1.8 times higher in men [5]. It has been determined that about 67% of people with dementia live in middle- or low-income countries [1]. A study of dementia in the Southeast Asia [10] showed that dementia in people under 65 years of age was 28.5%, especially Alzheimer's type [15]. People over 65 years of age have more cognitive impairment associated with vascular disease. The increase in dementia is associated with an increase in people's life expectancy and population. In Europe the prevalence of Alzheimer's disease was 5.05% in which women had higher rate 7.13% in comparison to men 3.31% [10].

Depending on the manifestation of dementia, its type can be determined, in particular in the early stages of its manifestation. Zoe Arvanitakis [3] provides clinical and pathological characteristics that allow differentiation of individual causes of dementia. Diagnosis of dementia is based on a survey or medical history, as well as questionnaires to identify cognitive impairment. For example, the Mini-Cog and Mini-Mental State Examination (MMSE) have been the most widely studied cognitive screening tools, and the Abbreviated Mental Test Score (AMTS) achieves high sensitivity and specificity [7] in the shortest time possible in primary care settings. In addition, neuroimaging of the brain is carried out to identify any structural changes in the brain [3] as well as identification of the clinically validated biomarkers (amyloid and tau pathology). Successful treatment of people with dementia depends on the training of a multidisciplinary team and the reduction of psychotropic medications and person-centred treatment [14]. Also, to improve care for people with dementia, Primary Care Memory Clinics in Canada and the Gnosall Memory Clinic in the UK. These models emphasize

integrated care approaches that combine medical, psychological, and social support services [4].

Therefore, the **aim** of our research is to study the current practice of care in primary healthcare facilities for people with dementia in Almaty city.

Materials and methods

This study was conducted in two stages. In the first stage, data were collected retrospectively, while in the second stage, a prospective study was carried out.

At the first stage, the number of registered cases with dementia in Almaty was analyzed. The data were obtained from the National Scientific Center for Health Development, Almaty branch from 2019 to 2023 years the types of dementia were categorized as follows: Early-onset Alzheimer's disease dementia; Dementia in late-onset Alzheimer's disease; Dementia in Alzheimer's disease, atypical or mixed type; Dementia in Alzheimer's disease, unspecified; Vascular dementia; Dementia in other diseases classified elsewhere; and Dementia, unspecified. Based on five years of data, a forecast of the prevalence of dementia until 2026 in Almaty was made. To predict the number of cases of dementia, the linear regression method was used according to the formula:

$$y=a+b*x$$

(where: y – dependent variable; x – independent variable; a and b are regression coefficients).

To calculate regression coefficients, the following formulas are used:

$$b = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

$$a = \frac{\sum y - b \sum x}{n}$$

At the second stage, a qualitative study was conducted to preliminarily examine the current practice of providing care to people with dementia. This method was chosen to more accurately identify the challenges within primary health care (PHC), which will help inform future, more in-depth studies on the topic and guide the development of recommendations for improving care practices for this patient group in the studied PHC.

The interview involved a PHC managers, who are typically responsible for business processes in PHC (2 people), as well as a general practitioner (3), a nurses (3), a

neurologist (1), a psychiatrist (1), and a psychologist (2), who could offer insights into working with families of patients with an established dementia diagnosis. In total, interviews were conducted with 12 participants.

The interviews were conducted in person at a PHC facility in Almaty, in either Russian or Kazakh, depending on the respondents' preferences. The duration of each interview ranged from 20 to 30 minutes. The interview questions included:

- What is the current practice of caring for people with dementia, and what barriers exist?
- Who is involved in the care of people with dementia?
- What steps should be taken in primary care to improve the care of people with dementia?

All interview data were initially transcribed briefly on paper, and a summary of each question was then entered into a Word document in table format. This document was sent to participants via email or WhatsApp after obtaining their consent. Once the responses were confirmed, they were included in the analysis. In the next step, Dedoose

software was used to analyze the information. During the analysis, several key themes emerged, reflecting the respondents' experiences and perceptions. Each interview was coded using an inductive approach, which enabled the identification of recurring issues and unique cases that required special attention.

The study design was approved by the Local Committee on Bioethics, Kazakhstan (Protocol No. 4, 26 June 2024).

Results

The findings show that per 100 000 population, the highest rate is vascular dementia, which increased from 137.55 to 164.55, and significantly further increases can be seen to 234.91 by 2026. In addition, the dementia in other diseases classified in other categories significantly decreased from 264.51 to 196.69, which may also tend to gradually decrease to 118.96 by 2026 per population. Dementia, unspecified grew from 0 to 9.81 per 100 000 population over the period given. Moreover, it is expected the increase of the Early or late onset Alzheimer's dementia to 7.03 and 9.76 per population in 2026 (table 1).

Table 1.

Trends in dementia in Almaty city.

Type of dementia	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Early onset Alzheimer's dementia	6,61	6,30	6,69	5,99	7,23	6,84	6,93	7,03
Late-onset Alzheimer's dementia	7,27	6,93	4,87	4,36	11,36	8,64	9,20	9,76
Alzheimer's dementia, atypical or mixed type	1,32	1,26	1,22	1,63	1,03			
Dementia due to Alzheimer's disease, unspecified	1,32	1,89	0,61	0,54	0,52			
Vascular dementia	137,55	132,36	148,48	164,55	199,81	203,57	219,24	234,91*
Dementia in other diseases classified elsewhere	264,51	240,77	222,72	196,69	183,81	160,05	139,51	118,96*
Dementia, unspecified	0,00	0,63	1,22	9,81	8,26	11,69	14,26	16,83*
p<0.05*								

Interview results

What is the practice of care people with dementia and what barriers exist?

The main barrier identified by PHC professional was the need for training.

GP "In my practice I have rarely been diagnosed people with dementia, although I have read about its increase. However, it seems to me that I would like to deepen my knowledge of helping people with dementia, in particular, I think I can prescribe medications and refer to specialists, but I'm not sure if I can give recommendations to relatives on how they should accept the diagnosis and provide assistance."

GP "A gerontological office has been opened in a nursing home financed by the local executive body, where screening of people living there is carried out based on cognitive tests"

PHC manager: "We have the ability to train GPs, but we have not received any requests from them regarding training on dementia issues. Also, we usually receive a list of continuing education topics from universities, but I don't remember there being a topic on dementia, I mean separate courses".

Psychiatrist "The reality is that not enough work is being done to screen for dementia in the elderly population. The barriers that may be encountered by relatives of a person with dementia were identified related to the preparation of guardianship documents etc."

Nurses "We do not have algorithms for providing assistance to people with dementia, such as actions for coronary heart disease. On this issue, I do more of the tasks that the GP gives me"

Also, all specialists note that assistance is provided within the framework of a clinical protocol, which is approved by the Joint Commission on the Quality of Medical Services of the Ministry of Health.

Who is involved in helping people with dementia?

GP "In general, psychiatrists are involved and treatment is based on a clinical protocol. There is a dementia center in Almaty, and a private clinic treats this category of patients. Also, in the center of psychiatry in Almaty there is a gerontological department, where people with dementia receive the necessary inpatient treatment".

GP "There is no special model that specifies who should participate in dementia care. The GP refers patient with dementia to a narrow specialist as neurologist or

psychiatrics, and if necessary, GP can get involved in the treatment.”

Neurologist “depending on the type of dementia, we consider further treatment tactics. However, within the framework of ICD 10 it refers to a mental illness, treatment is mainly carried out by psychiatrists”.

What steps need to be taken at the primary care level to improve care for people with dementia? - All participants agreed on the need for training of primary care specialists, as well as to consider the possibility of introducing screening for people with dementia and conducting large-scale public awareness efforts.

Discussion

Our results show an increase in dementia prevalence in Almaty, which aligns with the findings of Zh.A. Zholdasova's work, according to which the projected number of people with dementia could reach 150,000 by 2050 [17]. A systematic review shows that the number of people with dementia doubles every five years; however, our results show that the number of people with dementia identified in Almaty remains low, which may indicate insufficient timely detection. [5]. It appears that lack of awareness or awareness of dementia among primary care physicians may play an important role. In this work, all participants note the need for training of primary care specialists. Researches identified primary care physicians' knowledge of age associated with dementia, but the largest number of physicians were unable to determine the correct course of treatment [2] or lack of knowledge on cognitive assessment tools [11]. The authors note the need to organize training for both doctors and residents on dementia issues [2]. In the US, the authors note that Alzheimer's disease remains underdiagnosed and undertreated, which further impacts the social and clinical consequences for people with Alzheimer's disease and their families, including challenges in obtaining an accurate diagnosis [11]. Hospitals specializing in emergency care often see dementia patients as having a low priority, which can disrupt their normal functioning. It is important for hospitals to take into account the need to provide high-quality medical care to such patients, the desire for quick release, minimizing risks and limited budgetary resources. Additional research is needed to develop effective treatment methods for dementia patients in inpatient settings Health and education institutions must coordinate efforts and work together to improve the skills of health workers and create a positive attitude towards dementia patients [11].

Another study found three important areas for improving care for people with dementia: reconsidering the role of primary care practitioners in the health system, taking into account the important role they play over time in the lives of their patients and in society; create and better understand the experience of primary care providers in models of collaboration, integration with the hospital, and streamline training; reviewing the payment model for dementia care and providing more time for dementia visits [12]. In general, the organization of PHC in Kazakhstan allows for the provision of multidisciplinary care, and digitalization in healthcare can contribute to better integration with the hospital. However, future research may be needed related the funding issue at PHC level, particularly in provision of long-term care. For example, ongoing cognitive support for

people with dementia may halt disease progression [16], but funding remains an unresolved issue.

Thus, to improve care for people with dementia, future steps should focus on developing training courses for primary care providers, reviewing funding to include cognitive skills training for people with dementia, and improving screening among the elderly population and strengthening public outreach efforts. Given the aging population, primary care managers should consider involving gerontologists to provide appropriate care and support to GPs [13].

Conclusion

As throughout the world, there is an increase in dementia in Almaty, which tends to increase in the future. It is necessary to organize training for primary care specialists to gain an in-depth understanding of screening issues and support patients and family members on dementia issues. Also, in the future, additional research is needed to revise the model of care for people with dementia at the primary care level and improve awareness among the population.

Authors' contributions. All co-authors contributed to the publication, search and analysis of literature sources.

Funding. No external sources of funding were provided for this research

Conflict of interest. The authors declare that none of the sections of this article have been published in the open press and are not under consideration by other publishers.

Literatura:

1. Aliya Naheed, Maliha Hakim, Md Saimul Islam, Badrul Islam, Eugene Y.H., Tang Abdul, Alim Prodhan, Mohammad Robed Amin, Blossom C.M. Stephan, Quazi Deen Mohammad Prevalence of dementia among older age people and variation across different sociodemographic characteristics: a cross-sectional study in Bangladesh The Lancet Regional Health - Southeast Asia 2023. 17: 100257 Published Online 24 August 2023 <https://doi.org/10.1016/j.lansea.2023.100257>
2. Alsalem Z.A., Alghathber N.M., Alowain F.S., Alqahtani M.S., Alharbi N.G. Dementia Knowledge Among Primary Healthcare Physicians in Riyadh, Saudi Arabia. Cureus. 2024 May 26. 16(5):e61112. doi: 10.7759/cureus.61112.
3. Arvanitakis Z., Shah R.C., Bennett D.A. Diagnosis and Management of Dementia: Review. JAMA. 2019 Oct 22;322(16):1589-1599. doi: 10.1001/jama.2019.4782
4. Callahan C.M., Boustani M.A., Unverzagt F.W., Austrom M.G., Damush T.M., Perkins A.J., Fultz B.A., Hui S.L., Counsell S.R., Hendrie H.C. Effectiveness of collaborative care for older adults with Alzheimer disease in primary care: a randomized controlled trial. JAMA, 2006. 295 (18), 2148-2157.
5. Cao Q., Tan C.C., Xu W., Hu H., Cao X.P., Dong Q., Tan L., Yu J.T. The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Alzheimers Dis. 2020. 73(3):1157-1166. doi: 10.3233/JAD-191092
6. Emmady P.D., Schoo C., Tadi P. Major Neurocognitive Disorder (Dementia) [Updated 2022 Nov 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557444/>

7. *Fernandes B., Goodarzi Z, Holroyd-Leduc J.* Optimizing the diagnosis and management of dementia within primary care: a systematic review of systematic reviews. *BMC Fam Pract.* 2021 Aug 11. 22(1):166. doi: 10.1186/s12875-021-01461-5.
8. *Gale S.A., Acar D., Daffner K.R.* Dementia. *Am J Med.* 2018 Oct. 131(10):1161-1169. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.01.022.
9. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health.* 2022 Feb;7(2):e105-e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8.
10. *Niu H., Álvarez-Álvarez I., Guillén-Grima F., Aguinaga-Ontoso I.* Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia.* 2017 Oct;32(8):523-532. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2016.02.016.
11. *Ogbuagu C., Uwakwe R., Kahn J.G., Ogbuagu E., Emelumadu O., Okereke U., Okeke I., Chigbo G., Okoye O.* Primary health care providers knowledge of dementia and cognitive assessment tools for elderly populations in Southeast Nigeria: A pilot survey. *SAGE Open Med.* 2023 Oct 14;11. doi: 10.1177/20503121231204224.
12. *Sideman A.B., Ma M., Hernandez de Jesus A., Alagappan C., Razon N., Dohan D., Chodos A., Al-Rousan T., Alving L.I., Segal-Gidan F., Rosen H., Rankin K.P., Possin K.L., Borson S.* Primary Care Practitioner Perspectives on the Role of Primary Care in Dementia Diagnosis and Care. *JAMA Netw Open.* 2023 Sep 5. 6(9):e2336030. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.36030. Erratum in: *JAMA Netw Open.* 2023 Oct 2;6(10):e2342418. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.42418.
13. *Thomas D.W., Yeshmanova A., Akanova A., Umutbayeva G., Abikulova A., Chaikovska V.* Development of a memory center for older adults in Almaty, Kazakhstan: Innovative Practice. *Dementia (London).* 2017 Jul. 16(5):665-672. doi: 10.1177/1471301216636491
14. *van Voorden G., Koopmans R.T., Smalbrugge M., Zuidema S.U., van den Brink A., Persoon A., Oude Voshaar R.C., Gerritsen D.L.* Well-being, multidisciplinary work and a skillful team: essential elements of successful treatment in severe challenging behavior in dementia. *Aging Ment Health.* 2023 Nov-Dec. 27(12):2482-2489. doi: 10.1080/13607863.2023.2169248.
15. *Vipin A., Satish V., Saffari S.E., Koh W., Lim L., Silva E., Nyu M.M., Choong T.M., Chua E., Lim L., Ng A.S.L., Chiew H.J., Ng K.P., Kandiah N.* Dementia in Southeast Asia: influence of onset-type, education, and cerebrovascular disease. *Alzheimers Res Ther.* 2021 Nov 30. 13(1):195. doi: 10.1186/s13195-021-00936-y.
16. *Woods B., Aguirre E., Spector A.E., Orrell M.* Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15. (2):CD005562. doi: 10.1002/14651858.CD005562.pub2.
17. *Zholdassova Zh.A.* Theoretical prediction of the prevalence of dementia in Republic of Kazakhstan. *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare].* 2021, (Vol.23) 5, pp. 161-173. doi: 10.34689/SH.2021.23.5.017

Information about the authors:

Saltanat Byltash, Lecturer at the Department of Postgraduate Education, Kazakhstan's Medical University «KSPH», Almaty, Republic of Kazakhstan, 050000, Republic of Kazakhstan, Almaty city, Utepova 19A, salta23.92@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-1367-7788>, +7 776 878 53 40,

Marzhan Brimzhanova, PhD, Associate Professor, Department of Health Economics and Medicine Insurance, Kazakhstan's Medical University «KSPH», Almaty, Republic of Kazakhstan, marzhan1980@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3517-4687>, +77014629091

Nazgul Akhtayeva, Associate professor, Biostatistics and Basics of the scientific research department, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: akhtaeva_nazgul@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0835-9814>; +77772470074

Nurgul Alekenova, PhD, Department evidencebased medicine, Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan, knurgul7@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5751-1678>, +77759230893,

Lyazzat Kosherbayeva, Head of the Department of Health Policy and Management of Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: kosherbaeva.l@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>, +770512046524

Eleonora Nurbaulina, PhD, Department of the General Medical practice of Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan, Eleonora_71@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0124-2848>, +77019898410;

Corresponding author:

Saltanat Byltash - Kazakhstan's Medical University «KSPH», Almaty, Republic of Kazakhstan

Address: 050000, Republic of Kazakhstan, Almaty city, Utepova 19A.

E-mail: salta23.92@mail.ru

Phone: +7 776 878 53 40

Received: 06 June 2024 / Accepted: 02 October 2024 / Published online: 31 October 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.016

UDC 618.5-089.888.61



USING THE ROBSON CLASSIFICATION TO ESTIMATE THE CAESAREAN SECTION RATE AND LOOK FOR WAYS TO REDUCE IT

Zhansulu E. Akylzhanova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6855-127X>**Gulyash A. Tanysheva**², <https://orcid.org/0000-0001-9531-5950>**Elmira Z. Gasanova**², <https://orcid.org/0000-0003-1212-7132>**Gulshat T. Bilyalova**¹, <https://orcid.org/0009-0003-3621-967X>**Dana M. Nurmagambetova**¹, <https://orcid.org/0009-0003-9456-1721>**Alua B. Akhmetova**¹, <https://orcid.org/0009-0002-6051-6984>**Aigerim S. Suleimenova**¹, <https://orcid.org/0009-0006-7675-5946>**Sabina M. Ulan**¹, <https://orcid.org/0009-0008-7922-9153>**Nazerke S. Nurmakhan**¹, <https://orcid.org/0009-0007-7140-5477>¹ NJSC "Astana Medical University", Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Astana, Republic of Kazakhstan;² NJSC "Semey Medical University", Department of Obstetrics and Gynecology, Semey, Republic of Kazakhstan;³ Pavlodar branch of NJSC Semey Medical University, Department of Emergency Medicine, Obstetrics and Gynecology, Pavlodar, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Objective. To assess the rate of Caesarean Section (CS) using the Robson method in the work of obstetric hospitals to find ways to reduce it.

Materials and methods of the study. A retrospective study was conducted at the clinical sites of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 of the NAO "Astana Medical University", Astana, and the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pavlodar branch of the NAO "Semey Medical University", Pavlodar.

For the 4th quarter of 2023, 3087 birth histories of the City Hospital No. 1 of Astana (MO A) and 1022 birth histories of the POPC No. 1 (MO B) were analyzed. The data were pre-processed in MS Excel 2017. Student's T-test was used for statistical analysis.

Results. The number of births in MO A and B is 3087 and 1022. The share of CS among births in MO A is 23.94%, and in MO B - 22.31%. The total number of births is 4109.

The study revealed that in MO A the following groups and subgroups made the greatest contribution to the overall frequency of CS: 5a - 158 (21.21%); 5b - 130 (17.45%); 10 - 78 (10.46%); 4b - 76 (10.20%), as well as 2a and 2b - 68 and 63 mothers, respectively (9.13% and 8.46%).

In terms of the frequency of abdominal deliveries in MO B, the greatest contribution to the overall frequency of CS was made by the following groups and subgroups: 5b (27.19%); 5a (15.79%); 2a (7.89%); 6 and 10 (7.46% each).

Conclusions. Relatively low rates of CS were noted in the obstetric block of the City Hospital No. 1 of Astana in groups 3, 6 and 7, which indicates good skills of the staff in managing labor in pure breech presentation. For institution B, these groups are a reserve for reducing the frequency of CS by performing external obstetric version and training in the skills of managing labor in pure breech presentation.

Relatively high rate of CS in the obstetric block of the City Hospital No. 1 of Astana in groups 4b - 10.20% (2.19%) and 5 - 21.21% (15.79%) is a reserve for reducing abdominal delivery by conducting an audit of the effectiveness of labor induction. In group 5, it is necessary to revise the policy of the medical organization in favor of vaginal delivery.

Key words: Robson technique, cesarean section, labor induction, women in labor, labor, reserve for reduction.

Резюме

ПРИМЕНЕНИЕ КЛАССИФИКАЦИИ РОБСОНА ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОКАЗАТЕЛЯ ЧАСТОТЫ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ И ПОИСКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЕГО СНИЖЕНИЯ

Жансулу Е. Акылжанова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6855-127X>**Гульаш А. Танышева**², <https://orcid.org/0000-0001-9531-5950>**Эльмира З. Гасанова**³, <https://orcid.org/0000-0003-1212-7132>**Гульшат Т. Билялова**¹, <https://orcid.org/0009-0003-3621-967X>**Дана М. Нурмагамбетова**¹, <https://orcid.org/0009-0003-9456-1721>

Алуа Б. Ахметова¹, <https://orcid.org/0009-0002-6051-6984>

Айгерим С. Сулейменова¹, <https://orcid.org/0009-0006-7675-5946>

Сабина М. Ұлан¹, <https://orcid.org/0009-0008-7922-9153>

Назерке С. Нурмахан¹, <https://orcid.org/0009-0007-7140-5477>

¹ НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра акушерства и гинекологии №2, г. Астана, Республика Казахстан;

² НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра акушерства и гинекологии г. Семей, Республика Казахстан;

³ Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра неотложной медицины, акушерства и гинекологии, г. Павлодар, Республика Казахстан

Цель. Оценить показатель частоты Кесарева Сечения (КС) с применением методики Робсона в работе акушерских стационаров для поиска возможностей его снижения.

Материалы и методы исследования. Ретроспективное исследование, проведено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии №2 НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, и кафедры акушерства и гинекологии Павлодарского филиала НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар.

За 4 квартал 2023 года было проанализировано 3087 историй родов МГБ №1 города Астаны (МО А) и 1022 историй родов по ПОПЦ №1 (МО Б). Данные были предварительно обработаны в MS Excel 2017. Для статистического анализа применили Т-критерий Стьюдента.

Результаты. Количество родов в МО А и В составляют 3087 и 1022. Доля КС среди родов в МО А составляет 23,94%, а в МО Б – 22,31%. Общее количество родов составляет 4109.

В ходе исследования было выявлено, что в МО А наибольший вклад в общую частоту КС внесли следующие группы и подгруппы: 5а – 158 (21,21%); 5б – 130 (17,45%); 10 – 78 (10,46%); 4б – 76 (10,20%), а также 2а и 2б – 68 и 63 родильницы соответственно (9,13% и 8,46%).

По частоте абдоминальных родоразрешений в МО Б наибольший вклад в общую частоту КС внесли группы и подгруппы: 5б (27,19%); 5а (15,79%); 2а (7,89%); 6 и 10 (по 7,46%).

Выводы. Отмечены сравнительно низкие показатели частоты КС в акушерском блоке МГБ №1 г. Астаны 3, 6 и 7-й группе, что свидетельствует о хороших навыках у персонала по ведению родов в чисто ягодичном предлежании. Для учреждения Б эти группы являются резервом для снижения частоты КС путём проведения наружного акушерского поворота и обучения навыкам по ведению родов в чисто ягодичном предлежании.

Сравнительно высокая частота КС в акушерском блоке МГБ №1 г. Астаны в группах 4б – 10,20% (2,19%) и 5-21,21% (15,79%) является резервом снижения абдоминального родоразрешения, путем проведения аудита эффективности индукции родов. В группе 5 необходимо пересмотреть политику медицинской организации в сторону родоразрешения через естественные родовые пути.

Ключевые слова: методика Робсона, кесарево сечение, индукция родов, родильницы, роды, резерв для снижения.

Түйіндеме

КЕСАРЬ ТІЛІГІ ЖИЛІГІНІҢ КӨРСЕТКІШІН БАҒАЛАУ ЖӘНЕ ОНЫ ТӨМЕНДЕТУ МҮМКІНДІКТЕРІН ІЗДЕУ ҮШІН РОБСОН КЛАССИФИКАЦИЯСЫН ҚОЛДАНУ

Жансулу Е. Акылжанова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6855-127X>

Гульяш А. Танышева², <https://orcid.org/0000-0001-9531-5950>

Эльмира З. Гасанова³, <https://orcid.org/0000-0003-1212-7132>

Гульшат Т. Билялова¹, <https://orcid.org/0009-0003-3621-967X>

Дана М. Нурмагамбетова¹, <https://orcid.org/0009-0003-9456-1721>

Алуа Б. Ахметова¹, <https://orcid.org/0009-0002-6051-6984>

Әйгерім С. Сулейменова¹, <https://orcid.org/0009-0006-7675-5946>

Сабина М. Ұлан¹, <https://orcid.org/0009-0008-7922-9153>

Назерке С. Нурмахан¹, <https://orcid.org/0009-0007-7140-5477>

¹ «Астана медицина университеті» КЕАҚ, №2 Акушерлік және гинекология кафедрасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

² «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Акушерлік және гинекология кафедрасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

³ "Семей медицина университеті" КЕАҚ Павлодар филиалы, Шұғыл медицина, акушерлік және гинекология кафедрасы, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы.

Мақсаты. Акушерлік стационарлардың жұмысын талдауда Робсон әдісін қолдана отырып, оны төмендету мүмкіндіктерін іздеу үшін кесарькесарь тілігі жиілігінің көрсеткішін бағалау.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Ретроспективті зерттеу "Астана медицина университеті" КЕАҚ «№2 акушерлік және гинекология» кафедрасының және "Семей медицина университеті" КЕАҚ Павлодар қаласы филиалының «Акушерлік және гинекология» кафедрасының клиникалық базаларында жүргізілді.

2023 жылдың 4 тоқсанында Астана қаласының №1 КҚА (ММ А) бойынша 3087 босану тарихы және Павлодар қаласының №1 ПОПО (ММ Б) бойынша 1022 босану тарихы талданды. Деректер MS Excel 2017 бағдарламасында алдын ала өңделген. Статистикалық нәтиже үшін студенттің Т-критерийі қолданылды.

Нәтижелер. ММ А және Б бойынша босану саны сәйкесінше, 3087 және 1022 құрайды. ММ А – да босану арасындағы кесарь тілігінің үлесі 23,94%, ал ММ Б - 22,31% құрайды. Босанудың жалпы саны-4109.

Зерттеу барысында ММ А-да келесі топтар мен іштоптар кесарь тілігінің жалпы жиілігіне ең үлкен үлес қосқаны анықталды: 5а-158 (21,21%); 5б– 130 (17,45%); 10– 78 (10,46%); 4б-76(10,20%), сондай-ақ 2а және 2б – сәйкесінше, 68 және 63 (9,13% және 8,46%).

Абдоминальды жолмен босану жиілігі бойынша ММ Б-да кесарь тілігінің жалпы жиілігіне ең көп үлес қосқан топтар мен іштоптар: 5б (27,19%); 5а (15,79%); 2а (7,89%); 6 және 10 (әрқайсысы 7,46%).

Қорытынды. Астана қаласының №1 КҚА-ның акушерлік блогында 3, 6 және 7-ші топта кесарь тілігі жиілігінің салыстырмалы түрде төмен көрсеткіштері атап өтілді, бұл медициналық қызметкердің таза жамбаспен келу жағдайында босандыру дағдыларының жетік меңгергендіктерін көрсетеді. Б мекемесі үшін бұл топтар сыртқы акушерлік бұрылысты жүргізу және таза жамбаспен келу жағдайында босандыру дағдыларын үйрету арқылы кесарь тілігі жиілігін төмендетуге арналған резерв болып табылады.

Астана қаласының №1 КҚА-ның акушерлік блогында 4б - 10,20% (2,19%) және 5 - 21,21% (15,79%) топтарында кесарь тілігінің салыстырмалы жоғары жиілігі босану индукциясының тиімділігіне аудит жүргізу арқылы абдоминальді жолмен босану жиілігін төмендету резерві болып табылады. 5-топта медициналық ұйым босану саясатын табиғи жолмен босандыруға бағыттай отырып қайта қарау қажет.

Түйінді сөздер: Робсон әдістеме, кесарь тілігі, босану индукциясы, босанған әйелдер, босану, төмендету резерві.

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Akylzhanova Zh.E., Tanysheva G.A., Gasanova E.Z., Bilyalova G.T., Nurmagambetova D.M., Akhmetova A.B., Suleimenova A.P., Ulan S.M., Nurmakhan N.S. Using the Robson classification to estimate the caesarean section rate and look for ways to reduce it // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp. 121-128. doi 10.34689/SH.2024.26.5.016

Акылжанова Ж.Е., Танышева Г.А., Гасанова Э.З., Билялова Г.Т., Нурмагамбетова Д.М., Ахметова А.Б., Сулейменова Ә.С., Улан С.М., Нурмахан Н.С. Применение классификации Робсона для оценки показателя частоты кесарева сечения и поиска возможностей его снижения // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (5). С. 121-128. doi 10.34689/SH.2024.26.5.016

Акылжанова Ж.Е., Танышева Г.А., Гасанова Э.З., Билялова Г.Т., Нурмагамбетова Д.М., Ахметова А.Б., Сулейменова Ә.С., Улан С.М., Нурмахан Н.С. Кесарь тілігі жиілігінің көрсеткішін бағалау және оны төмендету мүмкіндіктерін іздеу үшін Робсон классификациясын қолдану // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (5). Б. 121-128. doi 10.34689/SH.2024.26.5.016

Relevance

According to a new study by the World Health Organization (WHO), the use of cesarean sections continues to grow worldwide, now accounting for more than 21% of all births. [16].

Abdominal delivery rate has increased in all regions of the world, with the highest one in Latin America and the Caribbean (44.3% (41.3–47.4%)) and the lowest one in the African region (4.1%) (3.6–4.6%) [15]. Not everywhere women have equal access to C-section surgery – in the world's least developed countries only 8% of babies are born this way, and in sub-Saharan Africa - only 5%, and in five countries around the world – the Dominican Republic, Brazil, Cyprus, Egypt and Turkey – the number of such operations exceeds the rate of natural birth. [9]. According to the World Health Organization (WHO), over the past decade, the frequency of CS has reached its maximum and amounted to 25-30% in economically developed countries, and the factors contributing to the increase in the frequency include an increase in the average age of women giving birth, obesity, the birth of children over 4000 grams, as well

as non-medical problems – an increase in the number of lawsuits against obstetricians and gynecologists [5].

Currently, WHO experts express serious concern about the increase in the number of CS performed without direct indications. The proportion of newborns born with the help of CS is already 20% of the total, and if the current trend continues, then by 2030 this figure may grow to 30% [8,10].

In the Republic of Kazakhstan over the past decades there has been a noticeable increase in the frequency of CS. For example, in 1990, only 4.6% of all births were performed using this operation, while by 2018 this figure had risen to 23.5% [11]. According to some researchers, in the Almaty region the rate of CS in 2019 was 35.8% [2], in the Pavlodar region at a level 3 perinatal center in 2022 it increased to 27.3% [9], in the same year in the Turkestan region region - 18.3% [4]. Such statistics raise serious questions about medical practices and ethical principles. And the use of operative delivery can lead to various consequences for the mother and child, such as placental abnormalities, intraoperative complications and the risk of hysterectomy. In addition, there is evidence that

children born via CS are exposed to various hormonal, physical and other influences [3, 20, 21, 24]. Obstetric hospitals are not taking full advantage of the potential to reduce the rate of C-sections. More research and rigorous guidelines need to be developed to assess the indications for limiting the overuse of CS and to ensure that it is performed only in cases of real medical need. This will reduce risks to maternal and newborn health, as well as make efficient use of health resources.

The trend towards an increase in the rate of operative birth has prompted the global community to conduct research to identify effective action taken to improve the rate of abdominal delivery. Understanding population trends in CS rates for both primary and recurrent CS, as well as identifying factors contributing to rapid growth, will provide valuable insights into possible goals and interventions to reduce the incidence of CS. [1, 18].

Since the overall incidence of CS brings together several groups with different levels of risk, dividing it into risk groups is an important first step for comparative analysis. The ten-group classification system, proposed in 2001 by Michael Robson, provides a clinically relevant framework for assessing differences in CS rates, and perinatal events and outcomes can be reviewed in addition to the latter. The simplicity and effectiveness of the Robson Group 10 classification system led to its approval by international health organizations in 2015 and its widespread use around the world, and its use was recommended by the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan [13, 14, 17, 19, 23, 25].

Aim. Estimating the rate of CS using Robson's method in analyzing the work of obstetric hospitals to find opportunities to reduce it.

Research objectives:

1. To determine the rate of CS in obstetric units.
2. Define the groups of women that make the largest and smallest contribution to the overall frequency of CS.
3. Conduct a comparative analysis of CS frequency indicators in 3rd level obstetric hospitals in different regions.

Materials and methods of research. Retrospective studies were conducted at the clinical sites of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 of NJSC Astana Medical University and the Department of Emergency Medicine, Obstetrics and Gynecology of the Pavlodar branch of NJSC Semey Medical University. The research materials included documentation of the obstetric unit of the Multidisciplinary City Hospital No. 1 (MGB No. 1) in Astana and Pavlodar Regional Perinatal Center No. 1 (POPC No. 1), which are medical organizations (MO) of the 3rd level of regionalization of perinatal care.

For the 4th quarter of 2023, 3,087 birth histories were analyzed in the obstetric block of the City Hospital No. 1 of the city of Astana (MO A) and 1,022 birth histories in the POPC No. 1 (MO B), which included all cases that sought medical help during the specified period of time, registered in the medical information system, in electronic journals, and protocols of operations of these medical organizations. The data was pre-entered into a computer application and processed in MS Excel 2017. Student's T-test was used for statistical results.

A retrospective analysis of birth histories was carried out with a sample of patients with abdominal delivery, who were distributed according to the Robson classification (Table 1).

Table 1.

Description of the main groups of the M. Robson classification. [22].

1	Primiparas, with a singleton pregnancy in cephalic presentation, ≥ 37 weeks of gestation, with spontaneous onset of labor.
2	Primiparas, with a singleton pregnancy in cephalic presentation, ≥ 37 weeks of gestation, with induction of labor or delivery by CS before the onset of labor.
2a	Induction of labor.
2b	CS before the onset of labor.
3	Multiparous women, without a previous CS, with a singleton pregnancy in cephalic presentation, ≥ 37 weeks of gestation, with spontaneous onset of labor.
4	Multiparas, without a previous CS, with a singleton pregnancy in cephalic presentation, ≥ 37 weeks of gestation, with induction of labor or delivery by CS before the onset of labor.
4a	Induction of labor.
4b	CS before the onset of labor.
5	All multiparas with a history of one or more CS, with a singleton pregnancy in cephalic presentation, ≥ 37 weeks of gestation.
5a	With one history of CS.
5b	With two or more CS in history.
6	All primiparous women with a singleton pregnancy are in breech presentation.
7	All multiparous women with a singleton breech pregnancy, including women with a history of one or more CS.
8	All women with multiple pregnancies, including women with a history of one or more CS.
9	All women with a singleton pregnancy, transverse or oblique position of the fetus, including women with one or more previous CS.
10	All women with a singleton pregnancy, cephalic presentation, <37 weeks of gestation, including women with one or more previous CS.

Table 1 highlights subgroups a and b in groups 2, 4 and 5 to perform more all-embracing evaluation of the prevalence of caesarian, defining the part of certain conditions to this markers.

The rate of the total quantity of caesarian delivery to the total count of spontaneous childbirths and the amount of c-section in each category to the total sum of incidences of operative delivery were assessed.

A comparative test of caesarian regularity markers in obstetric clinicaesarian delivery was performed to look for opportunities to diminish it.

Results

The total of births in MOs A and B are 3087 and 1022, accordingly. The proportion of caesarian among births in facility A is 23.94%, and in facility B – 22.31%. The overall amount of births among women who gave birth in these municipalities is 4109. Examining the rate of caesarian delivery in municipalities A and B groups, equal values were taken, t critical one-sided 1.71, t-statist caesarian delivery 0.01.

The investigation discovered that in MO A the maximum input to the overall caesarian rate was made by the following groups and subgroups: 5a (multiparous women

with history of one operative delivery in their anamnesis) – 158 (21.21%); 5b (multiparous women with history of two or more operative delivery in their anamnesis) – 130 (17.45%); 10 (women with gestational age < 37 weeks) – 78 (10.46%); 4b (multiparas with planned caesarian delivery) - 76 (10.20%), as well as 2a and 2b (primiparas with induction of labor and planned caesarian delivery before the onset of labor) - 68 and 63 postpartum women, respectively (9.13% and 8.46%). The smallest number of caesarian delivery regarding the total number of abdominal births, it is presented in the cohorts listed below: 9 (patients with transverse/oblique position of the fetus) – 9 (1.21%); 6 (primiparous patients with breech position of the fetus) – 14 (1.88%); 8 (patients with multifetal pregnancy) – 18 (2.42%); 3 (multiparous with spontaneous onset of labor) – 17 (2.28%) (Table 2).

In the MO B, the major input to the entire count of caesarian was made by groups and subgroups: 5b (27.19%); 5 a (15.79%); 2 a (7.89%) 6 and 10 (7.46% each). The following groups and subgroups made the smallest contribution to the overall caesarian delivery rate: 9 (0.88%); 4b (2.19%); 8 (3.07%). (Table 3).

Table 2.

Classification of M. Robson KS for the 4th quarter of 2023 in Astana.

Groups and subgroups	Absolute quantity			Total	CS rate relative to the total number of operative deliveries %
	X	XI	XII		
Month	X	XI	XII	X-XII	
Number of births	1037	1051	999	3087	100%
Number of CS	265	283	197	745	23.94%
1	12	eleven	12	35	4.70%
2a	thirty	25	13	68	9.13%
2b	18	25	20	63	8.46%
3	6	6	5	17	2.28%
4a	thirty	17	6	53	7.11%
4b	31	31	14	76	10.20%
5a	39	68	51	158	21.21%
5b	44	41	45	130	17.45%
6	8	2	4	14	1.88%
7	5	15	6	26	3.49%
8	9	7	2	18	2.42%
9	2	1	6	9	1.21%
10	31	34	13	78	10.46%

Table 3.

Classification of M. Robson KS for 4th quarter of 2023 in Pavlodar.

Groups and subgroups	Absolute quantity			Total	CS rate relative to the total number of operative deliveries %
	X	XI	XII		
Month	X	XI	XII	X-XII	
Number of births	323	345	354	1022	100%
Number of CS	69	80	79	228	22.31%
1	1	4	6	eleven	4.82%
2a	4	3	eleven	18	7.89%
2 b	2	7	4	13	5.7%
3	4	0	6	10	4.39%
4a	4	7	4	15	6.58%
4b	1	2	2	5	2.19%
5a	8	13	15	36	15.79%
5b	27	21	14	62	27.19%
6	4	7	6	17	7.46%
7	5	7	3	15	6.58%
8	2	2	3	7	3.07%
9	2	0	0	2	0.88%
10	5	7	5	17	7.46%

When matching the outcomes of work according to the Robson classification in MOs A and B in group 1, the rate of abdominal delivery of 4.70% and 4.82%, respectively, does not have a meaningful divergence (Table 3).

The prevalence of caesarian in subgroup 2a (primigravidas with singleton full-term pregnancy in cephalic presentation with induction of labor) was 9.13% in facility A and 7.89% in facility B. In subgroup 2b (caesarian delivery before the onset of labor) in facility A – 8.46% and 5.7% in facility B, the high periodicity of caesarian in facility A demonstrates the lacking efficacy of the approved practice and the preference of women to induction of labor, the need for an inspection of indications and labor induction methods.

Parallel of the rate of caesarian delivery in group 3 (multiparous women without a previous caesarian delivery, with a singleton full-term pregnancy in cephalic presentation with spontaneous onset of labor) is 2.28% in facility A and 4.39% in facility B. Between the two municipalities in this group the result obtained in MO A is more appropriate.

The rate of caesarian delivery in subgroup 4a (multiparous women without a previous caesarian, with a singleton full-term pregnancy in cephalic presentation with induction of labor) was 7.11% in facility A and 6.58% in facility B, which was an unimportant difference between the groups. The rate of caesarian delivery in subgroup 4b (delivery through caesarian delivery surgery before the onset

of labor) in facility A is 10.20%, and in facility B is 2.19%, the high rate of caesarian delivery in subgroup 4b in facility A shows the need to conduct an supervision of the appropriateness of the indications to caesarian delivery, may also indicate a high requirement from women for a planned caesarian delivery due to negative experience during previous births or incomplete psychological preparedness during antenatal care at the clinic.

Table 4.

Comparative analysis of the frequency of CS in 3rd level municipalities of Astana and Pavlodar.

Robson scale	Perinatal center No. 1 in Astana	Regional perinatal center No. 1, Pavlodar
Group 1	35 (4.70%)	22 (4.89%)
Group 2a	68 (9.13%)	18 (7.89%)
Group 2b	63 (8.46%)	13 (5.7%)
Group 3	17 (2.28%)	10 (4.39%)
Group 4a	53 (7.11%)	16 (7.02%)
Group 4b	76 (10.20%)	15 (2.19 %)
Group 5a	158 (21.21%)	36 (15.79%)
Group 5b	130 (17.45%)	62 (27.19%)
Group 6	14 (1.88%)	17 (7.46 %)
Group 7	26 (3.49%)	15 (6.58%)
Group 8	18 (2.42%)	7 (3.07%)
Group 9	9 (1.21%)	2 (0.88%)
Group 10	78 (10.46%)	17 (7.46%)
Total number of CS	745 (23.94%)	228 (22.31%)
Total number of births	3087	1022

The rate of caesarian delivery in group 5 (multiparous women with one or more caesarian section in history, with a singleton full-term pregnancy in cephalic presentation) is the superior; both subgroups made the main input to the overall rate of operative delivery. Thus, in subgroup 5a the indicator in facility A is 21.21%, in facility B – 15.79%. The high rate of c-section in subgroup 5a in facility A may be explained by the medical organization's policy on planned abdominal delivery in women with a history of operative births without attempted vaginal delivery. This subgroup represents a potential reserve for reducing the incidence of cesarean sections (CS) in cases where vaginal delivery remains a feasible option for patients with a single uterine scar. In subgroup 5b within MO A, the rate of CS is 17.45%, while in MO B, it rises to 27.19%. This higher CS rate in group B is attributed to the larger size of the subgroup, which includes women with multiple uterine scars. As more women with previous uterine scars are likely to undergo CS in future pregnancies, the overall number of women with uterine scars will inevitably increase.

Frequency of Operative Births in Group 6.

For primigravidas carrying a singleton pregnancy in breech presentation, the frequency of operative delivery in subgroup A is 1.88%, whereas in subgroup B, it increases to 7.46%. This variation highlights the opportunity for further

reduction in CS rates among first-time mothers, especially where there is a skilled medical team capable of managing labor with a breech presentation, provided no other contraindications are present.

Group 7 Analysis.

This group includes women with a singleton pregnancy in breech presentation, including those with uterine scars. The CS rate in subgroup A is 3.49%, while in subgroup B, it reaches 6.58%. A potential intervention to reduce this rate is performing an external cephalic version (ECV) on all women with a gestational age greater than 37 weeks and an estimated fetal weight between 2500–3600 grams, provided no contraindications to vaginal delivery exist.

Group 8: Multiple Pregnancies and Uterine Scars.

The frequency of operative births in this group is 2.42% for subgroup A and 3.07% for subgroup B. The frequency of CS here depends on factors such as the type of chorion, the fetal distribution, and the history of cesarean sections. As assisted reproductive technologies (ART) and infertility treatments become more common, alongside the increasing number of multiple pregnancies, the overall frequency of CS in this group is expected to rise.

Group 9: Incorrect Fetal Position in Singleton Pregnancies.

In this group, which includes women with a singleton pregnancy and incorrect fetal position (such as transverse or breech), the rate of operative births is consistently high, despite the relatively small size of this subgroup.

Group 10: Preterm Births with Cephalic Presentation.

For preterm births with a singleton pregnancy and cephalic presentation, including those with uterine scars, subgroup A shows a CS rate of 10.46%, while subgroup B has a rate of 7.46%. This indicates a high proportion of high-risk women who require early delivery at a perinatal center, thus highlighting the proper classification of women with preterm births within the region (Diagram 1).

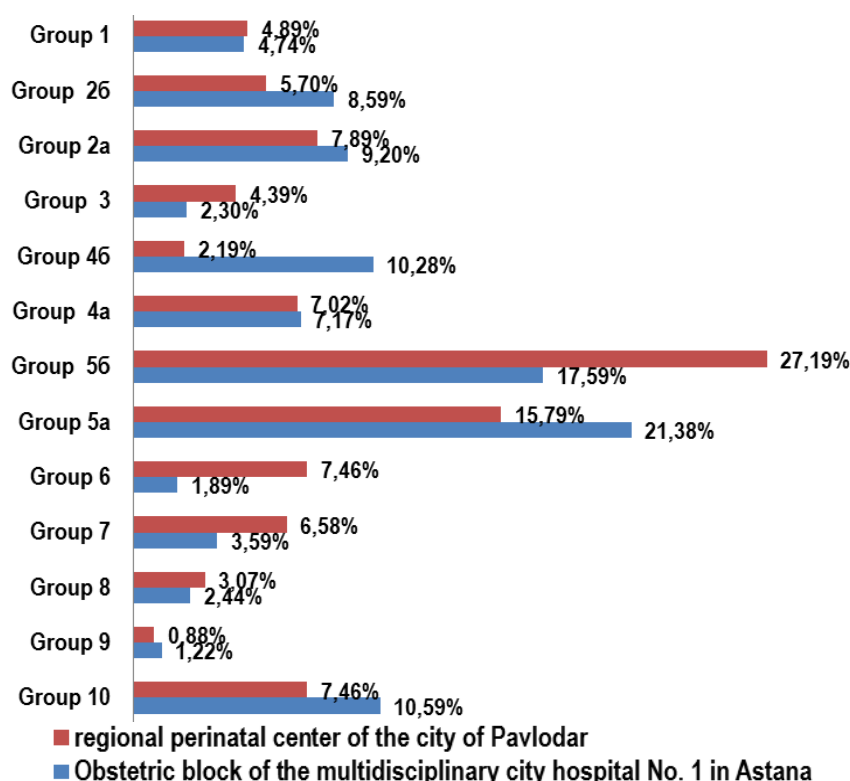
The Robson Classification: A Tool for Improvement.

The *M. Robson* scale is a flexible tool that can be used to evaluate and compare the capacity for improving obstetric services. In MO A, the combined contribution of groups 2, 4, and 5 to the overall CS rate is 56.25%, indicating that there are opportunities to reduce the CS rate in group 2. These three groups should be the primary focus for efforts to decrease the frequency of CS, as higher overall CS rates demand closer attention to group 2. Furthermore, groups 6 and 7 contribute significantly to the CS rate (71.93%). The number of patients in these groups can be reduced by performing external cephalic versions and transferring them to groups with cephalic presentation, where there is a higher likelihood of successful vaginal delivery.

Discussion

The analysis of operative delivery rates using the *M. Robson* scale, in line with WHO recommendations, has revealed substantial potential for enhancing obstetric care at both City Hospital No. 1 and the regional perinatal center in Pavlodar.

The Perinatal Center No. 1 in City A showed relatively low CS rates in groups 3, 6, and 7. In group 3, the CS rate was 2.28% (compared to 4.39%), in group 6 it was 1.88% (7.46%), and in group 7, it was 3.49% (6.58%). These reductions suggest a high level of professionalism among



■ regional perinatal center of the city of Pavlodar
 ■ Obstetric block of the multidisciplinary city hospital No. 1 in Astana

Diagram 1. Comparative analysis of the frequency CS in 3 rd level municipalities of Astana and Pavlodar.

Conclusions

This analysis demonstrates that the Robson classification is a highly practical and implementable method for identifying the groups most likely to contribute to a higher rate of cesarean sections. Its use can facilitate comparative analysis of CS rates within individual institutions, across different obstetric facilities, and between countries or regions.

The authors intend to continue this study with the goal of identifying new strategies to further reduce the frequency of cesarean sections.

Authors' contributions. All authors took equal part in writing this article.

Conflict of interest - not declared.

Funding - There was no funding from outside organizations or medical representatives for this work.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers

List of references:

1. Akylzhanova Zh.E., Serikbolova D.E., Kaipova A.S., Dernova T.M., Shalbaeva O.I. Application of Robson's classification to analyze the work of the CGP at the Pavlodar Regional Perinatal Center No. 1 and find ways to reduce the frequency of surgical intervention. *Science & Healthcare*. 2019. No.3 (T.21). P.135-141.
2. Altaeva A.A., Isenova S.Sh., Egle M., Bodykov G.Zh. Determination of the absolute and relative contribution of indications for cesarean section in accordance with Robson's classification in a third- level obstetric institution in Almaty. *Bulletin of KazNMU*. 2019. No. 1. P. 10 - 16.
3. Altaeva A.A., Isenova S.Sh., Egle M., Bodykov G.Zh., Bishekova B.N. Results of Using the Robson Classification

the medical staff, particularly in managing labor with breech presentation. Subgroup B serves as a potential reserve for further reduction in CS rates through external cephalic version and skill development for managing vaginal births in cases of breech presentation.

In contrast, City Hospital No. 2 in Astana exhibited higher CS rates, particularly in groups 4b (10.20% vs. 2.19%) and 5 (21.21% vs. 15.79%), which presents an opportunity for improvement. To address this, the hospital could audit its labor induction practices and assess the criteria used to select women for induction. Additionally, a reevaluation of the hospital's policy toward vaginal delivery, especially as the number of women with uterine scars increases, is necessary. Ongoing assessment of these groups and continuous analysis of protocols for managing complications will be crucial.

in Kazakhstan. *Journal of Medical Sciences*. 2021. Aug 04; 9(B):663-669

4. Ayazbekov A.K., Nurkhasimov R.G., Kurmanova A.M., Ayazbekova A.B. Abdominal delivery in the practice of delivery. *Reproductive medicine*. 2023. No.1(56). P. 63-70.

5. Dyussebayeva M.D., Kabbasova G.K., Gassanova E.Z., Shalbaeva O.I., Akylzhanova Z.E. Finding ways to reduce the frequency of cesarean section. *Bulletin of KazNMU*. 2022. No.1. P. 1-6.

6. Gladkaya V.S., Tikhonovich A.V., Gritsinskaya V.L. Clinical and psychological aspects of vaginal birth in women with a uterine scar. *Modern medicine, new approaches and current research: Collection of materials. international scientific.- practical conference dedicated to the 30th anniversary of the Medical Institute of the Chechen State University*, 2020. pp. 231-236.

7. Gladkaya V.S., Tikhonovich A.V., Kartashova A.A. Peculiarities of the vaginal birth in women with a scar on the uterus after cesarean section. *Bulletin of KhGU them. NF Katanov*. 2016. 18: 114-117.

8. Isenova S.Sh., Bodykov G.Zh., Kabyt B.K., Aldabergenova A.M., Mendigalieva D.M., Orynbasarova N.K. Features of caesarean section at the present stage. *Bulletin of KazNMU*. 2019. No.1. pp. 13-16.

9. Kabbasova G.K., Gasanova E.Z. Finding ways to reduce the frequency of cesarean sections using the Robson classification. *Materials of the XLIX International Scientific and Practical Conference of the Minor Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan*. 2023. P. 584-592.

10. Ministry of National Economy of the Republic of Kazakhstan. *Statistics Committee*; 2018. Available from: <http://www.stat.gov.kz>. [accessed on 2021 Apr 20].

11. Ministry of National Economy of the Republic of Kazakhstan. Statistics Committee. 2018. <https://stat.gov.kz>.
12. Postoperative uterine scar requiring maternal care during pregnancy, childbirth and the postpartum period: Federal clinical guidelines. 2023. pp. 54-56
13. State program for the development of healthcare of the Republic of Kazakhstan "Densaulyk" for 2016-2019.
14. *Betran A.P., Vindevoghel N., Souza J.P., Gülmezoglu A.M., Torloni M.R.* A systematic review of the Robson classification for Caesarean section: what works, doesn't work and how to improve it. *PLoS One*. 2014. 9 (6):e97769. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097769> PMID:24892928.
15. *Boerma T., Ronsmans C. et al.* Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *The Lancet*. 2018. Vol.392, No. 10155. R. 1341–1348.
16. *Caesarean section rates continue to rise, amid growing inequalities in access.* WHO. 16 June 2021. <https://www.who.int/news/item/16-06-2021-caesarean-section-rates-continue-to-rise-amid-growing-inequalities-in-access>.
17. *FIGO Working Group on Challenges in Care of Mothers and Infants during Labor and Delivery. Best practice advice on the 10-group classification system for caesarean deliveries.* *Int J Gynecol Obstet*. 2016. 135 (2):232-3. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2016.08.001> PMID:27609739.
18. *Karen Wong, Kirsten Niles,* Mise à jour technique N436: Classification des césariennes au Canada: Critères de Robson modifiés, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 10.1016/j.jogc.2023.03.007, 45, 5, (342-345.e1), (2023).
19. *Kyaw L.Sh. Thae M.M., Aung P.P., Khaing N., Nwe O.M., Meghan A.B.* Feasibility and readiness to implement Robson classification to monitor caesarean sections in public hospitals in Myanmar: Formative research, *PLOS Global Public Health*, 10.1371/journal.pgph.0001388, 3, 1, (e0001388), (2023).
20. *Liu S., Liston R.M., Joseph K.S., Heaman M., Sauve R., Kramer M.S.* Maternal mortality and severe morbidity associated with low-risk planned caesarean delivery versus planned vaginal delivery at term. *CMAJ*. 2007. 176 (4):455-60. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060870> PMID:17296957.
21. *Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine; Belfort MA.* Placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 ;203 (5):430-9. PMID:21055510.
22. *Robson M.S.* Classification of caesarean sections. *Fetal Matern Med Rev*. 2001; 12:23 -39. <https://doi.org/10.1017/s0965539501000122>.
23. *Torloni M.R., Betrán A.P., Souza J.P., Widmer M., Allen T., Gulmezoglu M., et al.* Classifications for caesarean section: A systematic review. *PLoS One*. 2011 ;6:e14566 . <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014566>. PMID:21283801.
24. *Villar J., Valladares E., Wojdyla D., Zavaleta N., Carroli G., Velazco A., et al.* Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: The 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. *Lancet*. 2006. 367:1819-29. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68704-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68704-7). PMID:16753484.
25. *Vogel J.P., Betrán A.P., Vindevoghel N., Souza J.P., Torloni M.R., Zhang J., et al.* Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: A secondary analysis of two WHO multicountry surveys. *Lancet Glob Health*. 2015; 3 (5): e260-70. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(15\)70094-x](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(15)70094-x) PMID:25866355.

Information about authors:

Akylzhanova Zhansulu Egizbaevna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2. NJSC "Astana Medical University" Astana, Republic of Kazakhstan, +77014998464 <https://orcid.org/0000-0001-6855-127X>

Tanysheva Gulyash Altyngazyevna - PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan, + 7 777 153 53 57 <https://orcid.org/0000-0001-9531-5950>

Elmira Ziyadovna Gassanova - assistant at the department of emergency medicine, obstetrics and gynecology, Pavlodar branch of the NpJSC "Semey Medical University", +77014433822, <https://orcid.org/0000-0003-1212-7132>

Bilyalova Gulshat Tursunovna - PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology N°2, NpJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan, +77015177525 <https://orcid.org/0009-0003-3621-967X>

Nurmagambetova Dana Muratbekovna - Master of Medicine, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan, +77083161371, <https://orcid.org/0009-0003-9456-1721>

Akhmetova Alua Beibutkyzy - 3rd year resident of the Department of Obstetrics and Gynecology N°2 NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan, +77475016172, <https://orcid.org/0009-0002-6051-6984>

Suleimenova Aigerim Samatkyzy 3 rd year resident of the Department of Obstetrics and Gynecology N°2 NpJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan, +77076764001, <https://orcid.org/0009-0006-7675-5946>

Ulan Sabina Meyramkyzy, 3rd year resident of the Department of Obstetrics and Gynecology N°2 NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan, +77761092099, <https://orcid.org/0009-0008-7922-9153>

Nurmakhan Nazerke Sakenkyzy, 2nd year resident of the Department of Obstetrics and Gynecology N°2 NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic Kazakhstan, +77085864301, <https://orcid.org/0009-0007-7140-5477>

Corresponding author:

Akylzhanova Zhansulu Egizbaevna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2. NJSC "Astana Medical University" Astana, Republic of Kazakhstan;

Postal address: 010000, Republic of Kazakhstan, Astana, Beibitshilik 49 A.

E-mail: akilshanova@mail.ru

Phone: +8 701 499 84 64

Получена: 17 Июня 2024 / Принята: 06 Октября 2024 / Опубликовано online: 31 Октября 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.017

УДК 616.9-578.834.1



ПОСТ-COVID-19-СИНДРОМ: СИМПТОМЫ И ФАКТОРЫ РИСКА

Алтай А. Дюсупов¹, <https://orcid.org/0000-0003-0875-1020>
Жанар М. Жуманбаева¹, <https://orcid.org/0000-0001-8941-862X>
Ынкар О. Кайрханова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9533-1723>
Алтынай Д. Досбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-0554-2680>
Айнур С. Крыкпаева¹, <http://orcid.org/0000-0001-7701-9832>
Аскар С. Серикбаев, <https://orcid.org/0000-0002-6077-5065>
Куралай Ш. Амренова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4350-2698>
Асанали А. Сеиткабылов¹,
Ринат Н. Кудайбергенов¹

¹ НАО «Медицинский университет Семей»,
г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность. Длительный COVID или пост-COVID-19 синдром сначала получил широкое признание среди групп социальной поддержки, а затем и в научном и медицинском сообществе. Это заболевание плохо изучено, поскольку оно поражает выживших после COVID-19 на всех уровнях тяжести заболевания, даже молодых людей, детей и тех, кто не был госпитализирован. Наиболее распространенными симптомами, о которых сообщалось во многих исследованиях, являются усталость и одышка, которые продолжают в течение нескольких месяцев после острого заболевания COVID-19.

Цель. Обзор современных и актуальных исследований по симптоматике и факторах риска развития постковидного синдрома.

Стратегия поиска. Систематический поиск проводился без языковых ограничений в базах данных в PubMed/MEDLINE, The Cochrane Library, Web of Science Core Collection, Google/Google Scholar и избранных списках литературы. Были выбраны первичные исследовательские статьи, в которых опрашивали пациентов по крайней мере через 12 недель после подтвержденного диагноза COVID-19 и конкретно сообщали об утомляемости, когнитивных нарушениях, параметрах воспаления или результатах функциональных нарушений. Глубина исследования - последние 5 лет, с 2019-2024 годы. Ключевые запросы: осложнения острого COVID-19, постковидный синдром после острого COVID-19, затяжной COVID-19, хронический COVID-19. Из 2786 исследований было выбрано для анализа 89 исследований.

Результаты. Пост-COVID-19-синдром определяется сохранением клинических признаков и симптомов, которые возникают во время или после перенесения COVID-19, сохраняются более 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом. Симптомы могут колебаться или вызывать обострения. Это гетерогенное заболевание, которое включает поствирусный синдром хронической усталости, полиорганные поражения и последствия тяжелой госпитализации после интенсивной терапии. У 10–65% выживших, перенесших легкую или умеренную форму COVID-19, наблюдаются симптомы посткоронавирусного синдрома в течение 12 недель и более. Через шесть месяцев пациенты сообщают в среднем о 14 стойких симптомах. Наиболее частыми симптомами являются утомляемость, одышка, нарушение внимания, концентрации, памяти и сна, тревога и депрессия. Лежащие в основе биологические механизмы неизвестны, хотя важную роль могут играть аномальные или чрезмерные аутоиммунные и воспалительные реакции.

Выводы. Глобальная пандемия инфекции COVID-19 привела к возникновению хронического заболевания Covid-19, которое снижает качество жизни пациентов и приводит к полиорганному поражению. Длительная ковидная инфекция стала важной проблемой, привлекающей внимание науки и ученых-медиков. Даже если предположить, что только у 10 процентов инфицированных COVID развивается хронический ковид, это означает, что около 5 миллионов человек во всем мире страдают длительном ковидом. Но эта цифра может быть еще выше. Информация, представленная в этом обзоре и не получившая широкого распространения в других источниках литературы, может послужить отправной точкой для дальнейших исследований длительного COVID.

Ключевые слова: Осложнения острого COVID-19, постковидный синдром после острого COVID-19, затяжной COVID-19, хронический COVID-19.

Summary

POST-COVID-19 SYNDROME: SYMPTOMS AND RISK FACTORS**Altay A. Dyussupov**¹, <https://orcid.org/0000-0003-0875-1020>**Zhanar M. Zhumanbayeva**¹, <https://orcid.org/0000-0001-8941-862X>**Ynkar O. Kairkhanova**¹, <https://orcid.org/0000-0001-9533-1723>**Altynai M. Dosbayeva**¹, <https://orcid.org/0000-0002-0554-2680>**Ainur S. Krykpaeva**¹ <http://orcid.org/0000-0001-7701-9832>**Askar S. Serikbayev**¹, <https://orcid.org/0000-0002-6077-5065>**Kuralai Sh. Amrenova**¹, <http://orcid.org/0000-0001-7701-9832>**Asanali A. Seitkabylov**¹, **Rinat N. Kudaibergenov**¹¹ NCJSC «Semey medical university», Semey, Republic of Kazakhstan.

Relevance. Long COVID or post-COVID-19 syndrome first gained widespread recognition among social support groups and then in the scientific and medical community. The disease is poorly understood because it affects Covid-19 survivors at all levels of disease severity, even young adults, children and those who have not been hospitalized. The most common symptoms reported in many studies are radiation and shortness of breath, which continue for several months after acute COVID-19 illness.

Aim. Review of modern and relevant research on symptoms and risk factors for the development of post-Covid syndrome.

Search strategy. A systematic search was conducted without language restrictions from database inception in PubMed/MEDLINE, The Cochrane Library, Web of Science Core Collection, Google/Google Scholar and selected reference lists. Primary research articles were selected that assessed people at least 12 weeks after a confirmed diagnosis of COVID-19 and specifically reported on fatigue, cognitive impairment, inflammatory parameters, or functional impairment outcomes. A number of original articles and reviews on research topics over the past 5 years have been analyzed, this is the period 2019-2024. The main words were used: complication of acute COVID-19, post-Covid syndrome after acute COVID-19, prolonged COVID-19, chronic COVID-19. The literature search yielded 2786 studies, of which 89 studies were selected for inclusion.

Results. Post-COVID-19 syndrome is defined by the persistence of clinical signs and symptoms that occur during or after exposure to COVID-19, persist for more than 12 weeks, and are not explained by an alternative diagnosis. Symptoms may fluctuate or flare up. It is a heterogeneous disease that includes post-viral chronic fatigue syndrome, multi-organ damage and the consequences of severe hospitalization after intensive care. 10–65% of survivors of mild or moderate COVID-19 experience symptoms of post-coronavirus syndrome for 12 weeks or more. After six months, patients report an average of 14 persistent symptoms. The most common symptoms are fatigue, shortness of breath, disturbances in attention, concentration, memory and sleep, anxiety and depression. The underlying biological mechanisms are unknown, although abnormal or excessive autoimmune and inflammatory responses may play an important role.

Conclusions. The global pandemic of Covid-19 infection has led to the emergence of the chronic disease Covid-19, which reduces the quality of life of patients and leads to multiple organ damage. Long-term Covid infection has become an important problem attracting the attention of science and medical scientists. Even if we assume that only 10 percent of those infected with Covid develop long Covid, this means that around 5 million people worldwide suffer from long Covid. But this figure could be even higher. The information presented in this review, which is not widely available elsewhere in the literature, may serve as a starting point for further research into long COVID.

Key words: *Complications of acute COVID-19, post-Covid syndrome after acute COVID-19, prolonged COVID-19, chronic COVID-19.*

Түйіндеме

ПОСТ-COVID-19 СИНДРОМЫ: СИМПТОМДАР МЕН ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ**Алтай А. Дюсупов**¹, <https://orcid.org/0000-0003-0875-1020>**Жанар М. Жуманбаева**¹, <https://orcid.org/0000-0001-8941-862X>**Ынкар О. Кайрханова**¹, <https://orcid.org/0000-0001-9533-1723>**Алтынай Д. Досбаева**¹, <https://orcid.org/0000-0002-0554-2680>**Айнур С. Крыкпаева**¹, <http://orcid.org/0000-0001-7701-9832>**Аскар С. Серикбаев**, <https://orcid.org/0000-0002-6077-5065>**Куралай Ш. Амренова**¹, <https://orcid.org/0000-0002-4350-2698>**Асанали А. Сеиткабылов**¹, **Ринат Н. Кудайбергенев**¹¹ КеАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі. Ұзаққа созылған COVID немесе пост-COVID-19 синдромы алдымен әлеуметтік қолдау топтары арасында, содан кейін ғылыми және медициналық қоғамдастық арасында кеңінен танылды. Бұл ауру толық

зерттелмеген, сонымен қатар ол аурудың ауырлық дәрежесінің барлық деңгейінде COVID-19 кейін тірі қалған адамдарға, тіпті жас ересектерге, балаларға және госпитализацияланбаған науқастарға да әсер етеді. Көптеген зерттеулерде бойынша жиі кездесетін белгілері – тез шаршау және еңтігу, бұл белгілер COVID-19 ауырып болғаннан кейін де бірнеше ай бойы жалғасады.

Шолудың мақсаты. Пост-ковидтік синдромның даму белгілері мен қауіп факторлары бойынша заманауи және сәйкес зерттеулер туралы деректерді шолу.

Ізденіс стратегиясы. Жүйелі іздеу тілдік шектеулерсіз PubMed/MEDLINE, The Cochrane Library, Web of Science Core Collection, Google/Google Scholar дерекқордың құрылған уақытынан бастап және таңдалған әдебиет тізімдерінде жүргізілді. COVID-19 диагнозы расталғаннан кейін кемінде 12 аптадан кейін адамдардың жағдайы бағалаған және шаршау, когнитивтік бұзылулар, қабыну параметрлері немесе функционалдық бұзылу нәтижелері туралы арнайы хабарланған бастапқы зерттеу мақалалары таңдалды. Соңғы 5 жылдағы зерттеу тақырыбы бойынша бірқатар түпнұсқа мақалалар мен шолулар талданған, бұл 2019-2024 жылдар аралығы. Негізгі кілт сөздер пайдаланылды: Жедел COVID-19 асқынулары, жедел COVID-19 кейінгі пост-COVID-19 синдромы, ұзаққа созылған COVID-19, созылмалы COVID-19. Әдебиеттік шолу 2786 зерттеуді берді, оның ішінде 89 зерттеу таңдалды.

Нәтижелер. Пост-COVID-19 синдромы COVID-19 әсер ету кезінде немесе одан кейін пайда болатын, 12 аптадан астам сақталатын және баламалы диагнозбен түсіндірілмейтін клиникалық белгілер мен симптомдардың сақталуымен анықталады. Симптомдар ауытқуы немесе өршуі мүмкін. Бұл гетерогенді ауру, ол вирустан кейінгі созылмалы шаршау синдромын, көп ағзалардың зақымдануын және қарқынды терапиядан кейінгі ауыр госпитализацияның салдарын қамтиды. Жеңіл немесе орташа ауырлықтағы COVID-19 ауруынан аман қалғандардың 10-65%-ында 12 апта немесе одан да көп уақыт бойы пост-коронавирустық синдром белгілері байқалады. Алты айдан кейін науқастар орташа есеппен 14 тұрақты симптомдар туралы хабарлайды. Ең жиі кездесетін белгілер - шаршау, еңтігу, зейіннің, концентрацияның, есте сақтаудың және ұйқының бұзылуы, мазасыздық пен депрессия. Негізгі биологиялық механизмдер белгісіз, дегенмен аномальды немесе шамадан тыс аутоиммундық және қабыну реакциялары маңызды рөл атқаруы мүмкін.

Қорытындылар. Covid-19 инфекциясының жаһандық пандемиясы науқастардың өмір сүру сапасын төмендететін және көптеген ағзалардың зақымдануымен жүретін созылмалы Covid-19 ауруының пайда болуына әкелді. Ұзақ созылған ковид инфекциясы ғылым мен медицина ғалымдарының назарын аударатын маңызды мәселеге айналды. Covid жұқтырғандардың тек 10 пайызында ғана ұзаққа созылған ковид дамиды деп болжасақ, бұл бүкіл әлем бойынша 5 миллионға жуық адам ұзаққа созылған ковидтен зардап шегеді дегенді білдіреді. Бірақ бұл көрсеткіш одан да жоғары болуы мүмкін. Бұл шолуда ұсынылған ақпарат, басқа әдебиеттерде кеңінен қол жетімді емес, ұзаққа созылған COVID-ті одан әрі зерттеу үшін бастапқы нүкте болып табылуы мүмкін.

Түйінді сөздер: Жедел COVID-19 асқынулары, жедел COVID-19 кейінгі пост-COVID-19 синдромы, ұзаққа созылған COVID-19, созылмалы COVID-1.

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Дюсупов А.А., Жуманбаева Ж.М., Кайрханова Ы.О., Досбаева А.Д., Крыкпаева А.С., Серикбаев А.С., Амренова К.Ш., Сеиткабылов А.А., Кудайбергенов Р.Н. Пост-COVID-19-синдром: симптомы и факторы риска // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (5). С. 129-140. doi 10.34689/SH.2024.26.5.017

Dyussupov A.A., Zhumanbayeva Zh.M., Kairkhanova Y.O., Dosbayeva A.M., Krykpaeva A.S., Serikbayev A.S., Amrenova K.Sh., Seitkabylov A.A., Kudaibergenov R.N. Post-COVID-19 syndrome: symptoms and risk factors // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp. 129-140. doi 10.34689/SH.2024.26.5.017

Дюсупов А.А., Жуманбаева Ж.М., Кайрханова Ы.О., Досбаева А.Д., Крыкпаева А.С., Серикбаев А.С., Амренова К.Ш., Сеиткабылов А.А., Кудайбергенов Р.Н. Пост-COVID-19 синдромы: симптомдар мен қауіп факторлары // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (5). Б. 129-140. doi 10.34689/SH.2024.26.5.017

Введение.

COVID-19 – термин, образованный сокращением английского определения «**CoronaVirus Disease 2019**» («коронавирусная инфекция 2019 года» или «ковид») [11]. Этим термином Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) обозначила инфекцию, вызванную новым коронавирусом 2019 года (2019-nCoV или nCoV-2019), ставшей причиной пандемии коронавирусной инфекции 2020-2023 гг и унесшей очень многие жизни по всему миру. 11 февраля 2020 года Международный комитет по таксономии вирусов дал новое название 2019-nCoV - «SARS-CoV-2», образованное аббревиатурой от английского «**Severe Acute Respiratory Syndrome-related COronavirus 2**» [12], что означает «Коронавирус 2 типа, связанный с

тяжелым острым респираторным синдромом». Таким образом, COVID-19 – это инфекция, вызванная SARS-CoV-2, которая может сопровождаться развитием тяжелого респираторного синдрома нередко с летальным исходом.

SARS-CoV-2 был обнаружен в декабре 2019 года в центральном Китае в городе Ухань у пациента с тяжелой пневмонией [27, 89]. 30 января 2020 года ВОЗ объявила вспышку инфекции, вызванной SARS-CoV-2 в городе Ухань чрезвычайной ситуацией, которая имеет международное значение, а 11 марта 2020 года уже объявило о пандемии COVID-19 [8,9]. Являясь очень высоко контагиозной трансмиссивной инфекцией, ковид очень быстро и широко распространился во всем мире, унося очень многие жизни. К осени 2021 года, за

полтора года пандемии было уже известно о более 164 миллионах подтвержденных случаев и 3,4 миллионах умерших человек [29]. Общее число летальных исходов, напрямую или косвенно связанных с пандемией коронавирусной инфекции в 2020 и 2021 гг ВОЗ определила как «избыточную смертность» [6,32]. К концу мая 2024 года было зарегистрировано более 775 миллионов случаев инфекции SARS-CoV-2, более 7 миллионов из которых завершилось смертельным исходом [59,86]. Эти факты подтверждают свидетельства того, что пандемия COVID-19 явилась одной из самых смертоносных инфекций в истории человечества [62].

5 мая 2023 года ВОЗ официально объявило о том, что COVID-19 больше не является чрезвычайной угрозой в мире [7]. В общей сложности пандемия, вызванная SARS-CoV-2, продлилась более 3-х лет. Однако отмена статуса пандемии не означала, что вирус SARS-CoV-2 перестал быть опасным [38, 73]. Тем не менее в сравнении с 2019-2020 гг на сегодняшний день можно утверждать, что ситуация взята под контроль и тотальную угрозу для человечества от SARS-CoV-2 удалось остановить. Однако, осталось очень много открытых и неясных вопросов касательно инфекции COVID-19, ответы на которые однозначно волнуют не только научный мир медицины, но и практически каждого жителя нашей планеты. Среди множества таких вопросов определенное значение имеют явления так называемого «long covid» - длительного ковида или постковидного синдрома, - остаточных явлений после перенесенной коронавирусной инфекции в виде самой различной симптоматики, когда все другие возможные варианты их возникновения исключены.

В целом, острая коронавирусная инфекция характеризуется головной болью, лихорадкой, одышкой, непродуктивным кашлем, аносмией или агевзией, миалгией. У значительной части больных могут наблюдаться легкие или бессимптомные формы. При тяжелых формах заболевания инфекция может осложняться синдромом острого респираторного стресса, гипоксией, дыхательной недостаточностью и мультисистемностью с поражением многих органов. При острой форме инфекции Covid-19 иногда наблюдаются различные неврологические осложнения, в том числе - энцефалопатия, делирий, воспалительные синдромы ЦНС, энцефалит и инсульт и другие [1,47]. Подобно неоднородности заболевания в острой инфекционной фазе, существует неоднородность и в ее долгосрочных осложнениях, наблюдаемых после перенесенной COVID-19.

Исследования коронавирусной инфекции 2019 года активно проводились практически с момента ее обнаружения. Изучение распространенности COVID-19 во время первой волны пандемии весной-летом 2020 года в ряде исследований показало, что около 10-20% пациентов, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, на протяжении трех недель имели продолжающиеся те или иные симптомы заболевания, что, соответственно, не позволяло считать их полностью выздоровевшими [60,78]. Причины различий в продолжительности восстановительного периода,

разнообразия восстановительного процесса и развития осложнений после коронавирусной инфекции неизвестны. Однако это не уникальная особенность COVID-19, поскольку другие вирусные заболевания также могут вызывать хронические или стойкие симптомы.

Проявления постковидного синдрома после перенесенной коронавирусной инфекции могут быть причиной наступления инвалидности, поэтому в ведении пациентов, перенесших ковид, большое значение имеют отделения ухода и реабилитации [47]. Проявления неврологической симптоматики и усталости, обусловленные постковидным синдромом, отличаются от неврологической симптоматики острого периода. Имеются данные о нарушениях когнитивных функций и ментального здоровья пациентов, перенесших COVID-19 [3,13]. Также известно, что до 30% пациентов, выздоровевших после острого ковида, испытывали симптомы депрессии и тревоги [79].

Для обозначения «нового» состояния, развивающегося после перенесенного острого ковида, в медицинской терминологии появилось очень много определений, например, такие как «стойкий COVID», «продолжительный COVID», «подострый синдром COVID», «продолжающийся COVID», «пост-COVID-синдром» и т.д.

В медицинских и научных кругах, в целом, в международном медицинском сообществе, признание получил термин «длительный COVID», он же «пост-COVID-синдром», или «хронический COVID-19» [4,19]. Хронический COVID-19 имеет множество симптомов, которые практически не поддаются какой-либо систематизации, отличительной особенностью является лишь отсутствие альтернативной причины развития данной симптоматики в каждом конкретном случае. Однако типичным во всех случаях является сохранение симптомов до трех месяцев и более после появления первых признаков заболевания.

Несмотря на отсутствие точного определения пост-COVID-синдрома, имеющиеся данные по этой проблеме свидетельствуют о том, что к наиболее частым симптомам длительного ковида относятся утомляемость, снижение работоспособности и одышка [69,20]. К более редким проявлениям пост-COVID-синдрома относятся когнитивные и ментальные расстройства, а также головная боль, мышечные боли, боль в груди, артралгии, аносмия и агевзия, кашель, диффузная аллопеция, нарушения сна, одышка, выделения из носа, выделение мокроты, проблемы с сердцем и пищеварительным трактом. Все эти симптомы могут сохраняться после выписки пациента из стационара или в течение шести месяцев от начала появления первых признаков болезни.

В ряде исследований также были зарегистрированы менее распространенные симптомы, связанные с длительным течением COVID, такие как озноб, приливы крови, боль в ушах и нарушения зрения [72,87,53]. Все это иллюстрирует многогранную природу хронического COVID, который также отличается мультисистемностью поражения и затрагивает несколько систем организма.

Одной из особенностей хронического или длительного COVID является то, что он поражает всех

больных, которые заболели любым видом ковида, независимо от тяжести заболевания, и приводит к множеству осложнений. Общеизвестно, что длительно текущий тяжелый острый респираторный синдром при коронарновирусной инфекции поражает как легкие, так и другие системы организма. Известны среднетяжелые случаи течения острого ковида, а также легкое течение заболевания, в особенности у молодых людей, когда не требуются респираторная поддержка, госпитализация или интенсивная терапия. У всех этих категорий пациентов и даже у пациентов с отрицательным результатом теста на SARS-CoV-2, выписанных пациентов и даже амбулаторных пациентов может развиваться хронический COVID [34,49,55,80,82]. Вызывает тревогу то, что хронический COVID поражает детей, в том числе детей, с бессимптомным течением COVID-19, что приводит к таким симптомам, как одышка, утомляемость, миалгия, когнитивные нарушения, головная боль, сердцебиение и боль в груди, продолжающиеся не менее 6 месяцев [11,12,50].

В настоящее время существует ограниченное количество исследовательских работ, направленных на изучение патофизиологии и факторов риска хронического COVID и постковидного синдрома. Настоящий обзор направлен на восполнение этих пробелов.

Цель: обзор современных и актуальных исследований по симптоматике и факторах риска развития постковидного синдрома.

Стратегия поиска. Систематический поиск проводился в базах данных PubMed/MEDLINE, The Cochrane Library, Web of Science Core Collection, Google/Google Scholar, Cyberleninka, UpToDate и избранных списках литературы без ограничений по языку и дате публикации. Были отобраны научные статьи с первичным исследованием, в которых оценивали состояние пациентов, переболевших ковидом, не ранее, чем через 12 недель после подтвержденного диагноза COVID-19 и сообщалось о наличии у них в этот период утомляемости, ментальных нарушений, показателей воспаления или функциональных нарушений. В целом, искали статьи, сообщающие о частоте каких-либо первичных результатов или вторичных исходов у пациентов с подтвержденным диагнозом "COVID-19 через 12 или более недель после постановки диагноза. Вручную провели поиск по ссылкам на соответствующие статьи, а также в Google Scholar/Google для дополнительных исследований.

Ключевые запросы: Осложнения острого COVID-19, постковидный синдром после острого COVID-19, затяжной COVID-19, хронический COVID-19, long covid.

Критерии включения

– Статьи, в которых имеется информация о длительном течении COVID, о пост-остром периоде COVID и хроническом течении COVID-19

– Статьи, содержащие информацию об этиопатогенезе и патоморфологии, классификации, номенклатуре, диагностике, клинической картине, лечении и профилактике COVID-19.

– Все типы отчетов о COVID-19: оригинальные исследования (рандомизированные клинические исследования, когортные исследования, исследования

случай-контроль, описание случая, описание серии случаев), обзоры и редакционные статьи.

– Статьи должны быть опубликованы в рецензируемом журнале или представлять собой организационный отчет.

Критерий исключения

– Статьи, не имеющие отношения к COVID-19

– Статьи, связанные с острой формой COVID-19

– Препринты

– Недоступные полные тексты

При первичном поиске литературы были получены 2786 исследований, содержащих вышеуказанные ключевые запросы. Далее было проведено удаление повторяющихся статей, а также статей, не содержащих актуальную информацию, без доказательной базы. Вторичный отбор проводили среди 1325 исследований. В соответствии с критериями включения и исключения были отобраны 89 публикаций, принятых для анализа и систематизации данных.

Результаты и обсуждения.

Постковидный синдром (он же long-covid, длительный COVID или хронический/пост-COVID-19) - это последствия COVID-19, при которых можно наблюдать стойкие симптомы и нарушения продолжительностью 12 недель и более, не связанные с другими альтернативными диагнозами и коморбидными состояниями. Данный феномен наблюдался примерно в 20 % случаев [71,30]. Специалисты Центра по контролю и профилактике заболеваний в США определяют long-covid как состояние, для которого характерно наличие симптомов и признаков, сохраняющихся более 4 недель после перенесенной острой коронавирусной инфекции [39]. Согласно данным *Kim Y. et al. (2022) u Nalbandian A. et al. (2021)* long-covid может включать в себя многие симптомы, отражающие вовлечение в патологических процесс различных систем организма, в том числе таких как дыхательная, сердечно-сосудистая, пищеварительная, эндокринная и нервно-психическая [46,58].

Ретроспективное когортное исследование с использованием базы данных первичной медико-санитарной помощи Соединенного Королевства (Великобритания), через 12 недель после заболевания выявило до 62 симптомов, достоверно связанных с инфекцией COVID-19 [74].

Распространенность хронического COVID может варьировать в зависимости от его распознавания или диагностики и зависит от конкретных стадий пандемии, которые сами по себе различаются по доминирующему штамму вируса. У большинства пациентов с хроническим течением COVID наблюдалось более одного стойкого симптома в течение 2–6 месяцев наблюдения (50,9–87,4%) [37,25]. Шотландская когорта наблюдала за 33 281 пациентом с COVID-19 с помощью анкет через 6, 12 и 18 месяцев после заражения [42]. Утомляемость наблюдалась у 44%, одышка – у 20%, нарушение сна – у 24%, а мышечная боль/слабость – у 24% случаев. В четырех европейских исследованиях сообщалось о распространенности утомляемости в 35–53% и одышки в 34–43% случаев через 2–3 месяца

после заражения [25,57]. Китайская когорта проспективно наблюдала за 1733 пациентами с COVID-19 через 6 месяцев после появления симптомов; в целом 76% этих пациентов сообщили о стойких симптомах [44]. Усталость и слабость отмечались у 63%, а одышка – у 23% реципиентов. При этом следует отметить, что в 26% случаев пациенты, переболевшие ковидом, отмечали нарушения сна, а в 23% случаев – тревожность и депрессию. Еще в одном исследовании германских ученых в немецкой проспективной когорте с количеством респондентов 667, было отмечено наличие усталости в 57% случаев, нарушений сна в 57% случаев и они были расценены как наиболее часто встречающиеся симптомы через 6–12 месяцев после инфицирования SARS-CoV-2 [15]. В другом исследовании, проведенном американскими учеными в США, было продемонстрировано, что наиболее частыми симптомами, встречающимися через 3 месяца после перенесенной коронавирусной инфекции, являются кашель (15%) и одышка (23%) [40].

Таким образом, к частым симптомам, наблюдаемым у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в отдаленные сроки после инфицирования (через 3 месяца и более) можно отнести утомляемость, одышку, дисфункции сна и ментальные нарушения. К числу других симптомов, которые также можно расценивать как более распространенные, можно отнести нарушения и потерю вкуса и обоняния (7–23%), кашель (12–21%), артралгии (5–27%), боль в груди (5–22%) и головную боль (2%–18%) [44]. Также сообщалось о выпадении волос и диарее.

Легочные осложнения и последствия.

Несмотря на то, что SARS-CoV-2 может оказывать широкое воздействие на весь организм, COVID-19 все же остается преимущественно респираторным заболеванием. Было описано множество долгосрочных легочных осложнений после заражения COVID-19. К ним относятся, помимо прочего, одышка, зависимость от кислорода, нарушения функции легких и фиброзное заболевание легких. Наиболее частым проявлением поражения легочной ткани после перенесенного COVID-19 была одышка, которая могла сохраняться на протяжении 2-х месяцев после появления симптомов заболевания у 22,9–53% реципиентов [21,28,51]. Кроме субъективной симптоматики инфицирование SARS-CoV-2 может обусловить долгосрочные объективные изменения в физиологии легких. Зависимость от кислорода была зарегистрирована в 6,6% случаев, среди пациентов выживших после COVID-19 и выписанных из стационара [28]. Изучение рентгенологических изменений также показало, что они сохраняются у многих пациентов, выздоровевших от инфекции SARS-CoV-2. У пациентов, перенесших тяжелую форму пневмонии COVID-19, компьютерная томография грудной клетки, проведенная в сроки примерно через 3 месяца после выписки из стационара, выявила отклонения в 81% случаев [16].

Поражение легких, вызванное SARS-CoV-2, может быть обусловлено самыми различными механизмами. Процессы, вызванные воздействием острой инфекции, способны приводить к разрастанию фиброзной ткани и, соответственно, к долгосрочным осложнениям.

Проникновение вируса в клетки альвеол, в том числе в эпителиальные клетки 2 типа, приводит к нарушению их стабилизирующей функции на эпителиальный барьер, что, безусловно, сопровождается гибелью клеток и выбросом провоспалительных цитокинов. В результате диффузной альтерации альвеол и выброса цитокинов активируются многие клеточные элементы, участвующие в воспалительном процессе, в том числе лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, которые в свою очередь активируют фибробласты и, тем самым, приводят к фиброзным изменениям в легких [52]. Кроме непосредственного повреждения паренхиматозной ткани легких, в цепочке патоморфологических изменений также имеет место повреждение сосудов легочной системы. Так, например, при аутопсии, проведенной в ранние сроки, были обнаружены микротромбы в мелких сосудах легочной сосудистой сети [83].

Сердечно-сосудистые осложнения и последствия. В ряде проведенных исследований были показаны доказательства поражения сердца при длительном течении COVID-19. Так, например, *Puntmann V.O. с соавторами* в своем исследовании продемонстрировали наличие пороков сердца (78%) и миокардита (60%) по результатам рентгенологического обследования 100 пациентов с ковидом, при этом поражения клапанного аппарата сердца и сердечной мышцы не зависели от исходной тяжести заболевания [64]. В другой научной работе - исследовании *Rajpal S* и его соавторов воспаление миокарда наблюдалось у 46% спортсменов колледжей с бессимптомной инфекцией SARS-CoV-2 [65]. Спустя три месяца после выписки из больницы рентгенологические нарушения и признаки ремоделирования желудочков были очевидны у 29% из 79% выживших после COVID-19 [56]. Однако симптоматическая оценка данных рентгенологических изменений не проводилась, поэтому судить об их долгосрочном клиническом значении достаточно сложно, необходимы дальнейшие исследования в этой области [33,54]. Следует все же отметить, что такие сердечные симптомы, как боль в груди и тахикардия, обычно сохраняются у выживших после COVID-19 до шести месяцев, что указывает на серьезные сердечные последствия [22,31,44].

Сердечные симптомы являются распространенной жалобой после выписки из больницы после COVID-19. *Carfi A. и другие его соавторы* в своей работе отмечали наличие боли в груди у пациентов через два месяца после выписки из больницы в 21% случаев [21]. Двухмесячное наблюдение за реципиентами ковида в этом исследовании также выявило наличие тахикардии у 9% пациентов, что было расценено исследователями как частый сердечный признак long-covid. Кроме симптомов поражения сердца субъективного характера, которые рассматривались как долгосрочные проявления постковида, также сообщалось о наличии измеримых или объективных результатов последствий инфицирования SARS-CoV-2 в долгосрочной перспективе. Наконец, было продемонстрировано, что в острую фазу COVID-19 аномальные результаты эхокардиографии встречались гораздо чаще [36]. *Dweck M.R. et al.* в своей работе, освещая результаты

проспективного исследования пациентов, госпитализированных с COVID-19 (n=1216), обнаружили аномальную эхокардиографию в 55% случаев, в том числе отклонения у 46% из 901 пациента без предшествующего сердечного заболевания [36]. Хотя данные по результатам эхокардиографии при долгосрочном наблюдении очень скудные и практически не публиковались, осложнения, наблюдаемые в острой ситуации, следует учитывать при долгосрочном лечении этих пациентов.

Было предложено несколько различных механизмов патогенеза повреждения сердца от SARS-CoV-2. Собранные данные ранних описательных аутопсийных исследований выявили различные результаты гистологического анализа сердца, включая интерстициальную воспалительную инфильтрацию, гипертрофию и некроз миокарда [45].

Richter D. et al рекомендуют всех пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями острой фазы инфекции, а также тех, у кого появляются жалобы на сердечные симптомы в позднюю стадию заболевания, то есть спустя несколько недель или месяцев после перенесенного ковида, своевременно направлять на оценку состояния и выявленных изменений к кардиологу [67]. При оценивании состояния у таких пациентов в зависимости от каждого клинического случая должны учитываться результаты комплексного обследования - анамнез, физикальный осмотр, ЭКГ в 12 отведениях, сердечные биомаркеры и сердечно-сосудистая визуализация [67].

Нейропсихиатрические осложнения и последствия. Отдельные исследования также показали, что симптомы длительного COVID сохраняются даже у тех, у кого наблюдаются улучшения при рентгенологическом и функциональном обследовании легких [14]. Таким образом, хронический COVID может включать в себя и другие патофизиологические процессы, помимо легочных поражений, например, стойкие неврологические осложнения. Имеется немало работ, в которых описаны неврологические и психиатрические осложнения, обусловленные SARS-CoV-2 и наблюдаемые в поздние сроки после перенесенной инфекции. *Carfi A., Bernabei R., Landi F., a также Desai A.D. et al.* в своих работах пишут о сохраняющейся и продолжающейся неврологической симптоматике у пациентов через два месяца после острой инфекции SARS-CoV-2, представленной такими проявлениями как усталость, мышечная слабость, нарушения сна, мышечные и головные боли [21,35]. Такие симптомы стали отличительной чертой длительного синдрома COVID.

Аносмия (потеря обоняния) и агевзия (потеря вкуса) стали уникальной особенностью неврологических проявлений COVID-19, что отличало ее от других вирусных инфекций. Продолжающиеся аносмия и агевзия были выявлены у 11-13,1% переболевших ковидом при продолжающемся наблюдении через два месяца от начала заболевания [2,28]. Пациенты, перенесшие тяжелую форму ковида с развитием острого респираторного дистресс-синдрома и другими критическими осложнениями заболевания, могут быть в группе риска по развитию описанных в

вышеприведенных исследованиях нарушений в когнитивных функциях. Так, например, среди пациентов, у которых острый респираторный дистресс-синдром развился на фоне других состояний, при наблюдении на протяжении года были выявлены в 13% случаев нарушения памяти, в 16 % случаев – нарушения беглости речи и в 49% случаев – нарушения исполнительных функций (49%) [48,78]. В исследованиях *Paterson RW* и его соавторов имеются сообщения о нарушениях головного мозга, обусловленных структурными и обменными изменениями, и связанных с этим стойких неврологических признаках, таких как усталость, потеря памяти и обоняния, которые наблюдались на протяжении трех месяцев после заражения SARS-CoV-2. Эти результаты исследования весьма значимы, так как на их основе можно предполагать, что симптомы long-covid и признаки повреждения головного мозга, проявляющиеся в виде энцефалопатии, делирия, кровоизлияния и инсульта, могут развиваться даже после легкого течения острого ковида [61].

По результатам ряда исследований известно, что примерно у 20-30% людей, больных тяжелыми формами Covid-19, развивается делирий, и в этих случаях высока вероятность развития длительной неврологической симптоматики [84,85,87]. Кроме того, у пожилых людей из-за делирия могут развиваться долговременные когнитивные нарушения [39,40]. В работах некоторых ученых показано, что делирий является одним из частых осложнений острого периода коронавирусной инфекции у пациентов, больных SARS, MERS и COVID-19, и оно может приводить к развитию в дальнейшем других проявлений психических расстройств, таких как депрессивные состояния, тревожность, нарушения памяти, усталость и стрессовые расстройства [68]. *Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., et al.* в своей работе выдвинули гипотезу, что усталость, обусловленная инфекцией SARS-CoV-2 является следствием функциональных нарушений вегетативной нервной системы [31]. Исследование, в котором участвовало 236 379 респондентов с COVID-19, показало, что почти треть пациентов в течение полугода после дебюта заболевания имели нейропсихиатрический диагноз (деменция, инсульт, нарушения сна, тревожность и расстройства настроения). Кроме того, *Taqet M. и его соавторы* в своих работах показывают, что у выживших в отделении интенсивной терапии вероятность развития нервно-психических расстройств на 56% выше, в сравнении с выжившими, не находившимися в отделении интенсивной терапии [54].

Наконец, долгосрочное повреждение других органов также может быть связано с длительным течением COVID. *Garrigues E. и др.* в течение четырех месяцев наблюдения за пациентами установили, что многие органы были повреждены у молодых пациентов без факторов риска, не имевших возможности развития тяжелого течения ковида. Среди них у 66% реципиентов зафиксированы признаки поражения со стороны легких, сердца, почек, поджелудочной железы, печени и селезенки [37]. В других похожих исследованиях *Carod-Artal F.J. (2020) и Raman B., Cassar M.P., Tunncliffe E.M.,*

et al. (2021) продемонстрировали у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, рентгенологические проявления легочной, сердечной, мозговой, печеночной и почечной недостаточности от умеренной до тяжелой степени. Все эти изменения развивались на протяжении 2-3 месяцев после выздоровления пациентов [24,66]. Таким образом, будущие исследования длительного течения COVID-19 должны учитывать возможное внелегочное или полиорганное поражение, которое может быть менее очевидным.

Факторы риска длительного течения COVID. Факторы риска длительного течения COVID различаются в зависимости от симптомов и исследований. Наиболее часто сообщаемым фактором риска является тяжесть заболевания на момент первоначального заражения. В двух исследованиях также было обнаружено, что пожилой возраст связан со стойкими симптомами [23,76]. Однако одно исследование показало, что возраст старше 30 лет связан с более высоким риском сообщения о длительных симптомах COVID в одномерном анализе, но с более низким риском в многомерном анализе [14,71]. Другие факторы риска, связанные с длительным течением COVID, включали женщин, курение, сопутствующие заболевания (в том числе заболевания респираторной системы и депрессия), депривацию в социально-экономической сфере и степень психологической устойчивости [10,28].

В одном долгосрочном исследовании было показано, что у части пациентов, после перенесенной инфекции SARS-CoV-2, через 10 недель после выписки из стационара наблюдалась стойкая усталость, при этом среди них чаще встречались женщины и лица, с диагностированными в прошлом депрессией и тревожностью или принимавшие антидепрессанты [43,81]. В другом похожем исследовании, где также изучались долгосрочные эффекты коронавирусной инфекции у выживших после Covid-19, стойкими проявлениями, связанными с факторами риска, были женский пол и наличие в анамнезе предшествующих психических расстройств [63]. Более поздние исследования также обнаружили более высокую частоту длительных симптомов COVID у женщин, чем у мужчин, через несколько месяцев после выписки из больницы [41,70]. В целом по результатам обзора литературы установлено, что к факторам риска развития хронического ковида относится женский пол, однако для уточнения этого факта требуются дальнейшие исследования.

Sudre C.H. et al и *Yong S.J. et al*, которые провели долгосрочное исследование более четырех тысяч пациентов с ковидом, обнаружили, что к факторам риска развития хронического ковида относятся пожилой возраст, появление более пяти симптомов в первой неделе заболевания, наличие сопутствующих заболеваний и женский пол [75,88].

Таким образом, некоторыми из наиболее значимых факторов риска длительного течения COVID являются женский пол, тяжесть заболевания, полученное лечение и демографические характеристики участников,

например, сопутствующие заболевания, социально-экономический статус и анамнез курения.

Глобальная пандемия инфекции Covid-19 привела к возникновению хронического заболевания Covid-19, которое снижает качество жизни пациентов и приводит к полиорганному поражению. Длительная ковидная инфекция стала важной проблемой, привлекающей внимание науки и ученых-медиков. Даже если предположить, что только у 10 процентов инфицированных Covid развивается хронический ковид, это означает, что около 5 миллионов человек во всем мире страдают длительным ковидом. Фактически эта цифра может быть еще выше.

Заключение. Длительный COVID представляет собой многогранную проблему, требующую комплексного, междисциплинарного подхода для эффективного лечения. Сложное взаимодействие сосудистого повреждения, иммунной дисрегуляции и потенциальной вирусной персистенции подчеркивает сложность этого состояния. Обзор научных исследований в этой области демонстрирует разнообразие клинической симптоматики длительного ковида независимо от возраста, то есть и у лиц молодого возраста, и у пожилых людей. Авторы практически всех проанализированных работ, делают акцент на необходимость длительного, углубленного и детализированного изучения особенностей клинической симптоматики long-covid.

Многогранность возможных клинических признаков, которые могут развиваться у пациентов с длительным течением ковида, является актуальной проблемой для системы здравоохранения во всем мире. Своевременная и правильно проведенная оценка клинической симптоматики и факторов риска может помочь в плане установления этиологического фактора и построения плана лечения пациента.

Изучение и выявление последствий COVID-19 в долгосрочных исследованиях, уточнение вероятных факторов риска развития long-covid, детализация патогенетических механизмов инфицирования SARS-CoV-2 и его последствий, а также постоянная актуализация методов лечения и реабилитации в целях восстановления и улучшения ментального и физического здоровья пациентов, перенесших ковид, являются неотъемлемой частью научной и практической деятельности медицинского сообщества во всем мире.

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: Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан в рамках проекта на грантовое финансирование на 2023-2025 гг, ИРН АР 19678817 «Клинические характеристики и предикторы постковидного синдрома».

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

Литература:

1. Абдурахимов А.Х., Хегай Л.Н., Юсупова Ш.К. COVID-19 и его осложнения. *Re-health journal*, 2021, 4 (12), С. 61-74.
2. Асфандиярова Н.С. Постковидный синдром. *Клиническая медицина*. 2021. 99(7–8):429–435. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-7-8-429-435>
3. Ахметова А.К., Еркинкызы Д. COVID-19 в Казахстане: эпидемиология и клиника. *Вестник науки*, 2021, vol. 3, no. 4 (37), С. 106-111.
4. Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П., Синопальников А.И. Долгий COVID-19. *Consilium Medicum*. 2021. 23 (3): 261–268. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200805
5. Вера Н.Л., Головкин М. Г., Ларин В.Г. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему. *Вестник Российского государственного медицинского университета*, 2020, 2, pp. 5-13. doi:10.24075/vrgmu.2020.020
6. Всемирная организация здравоохранения. За два года пандемии от COVID-19 или его последствий умерли почти 15 млн человек (2022). <https://www.fontanka.ru/2022/05/05/71309837/>.
7. Всемирная организация здравоохранения отменила режим чрезвычайной ситуации в мире из-за COVID-19. *Forbes.ru* (5 мая 2023).
8. Всемирная организация здравоохранения. Вступительное слово Генерального директора на пресс-брифинге по COVID-19 11 марта 2020 г. (11 марта 2020).
9. Всемирная организация здравоохранения. Заявление по итогам второго совещания Комитета по чрезвычайной ситуации в соответствии с Международными медико-санитарными правилами, в связи со вспышкой заболевания, вызванного новым коронавирусом 2019 г. (nCoV). (30 января 2020).
10. Маукаева С.Б., Токаева А.З., Исабекова Ж.Б., Смайл Е.М., Нуралинова Г.И., Тренина В.А., Каримова С.С., Киебаева А.Ж., Битимиров С.Н., Жунусов Е.Т. "COVID-19 в Казахстане и Восточно-Казахстанской области. *Наука и здравоохранение*, 2020, 22(3), С.12-16.
11. Медицинская реабилитация детей, перенесших COVID-19 в режиме дистанционного дневного стационара с использованием цифровых технологий. Временное методическое руководство № 71 (PDF). Департамент здравоохранения города Москвы (2020).
12. Наименование заболевания, вызванного коронавирусом (COVID-19), и вирусного возбудителя. [https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
13. Amsalem D., Dixon L.B., Neria Y. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak and mental health: current risks and recommended actions. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 9-10.
14. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A., Morley A.J., Viner J., Attwood M., et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021;76(4):399–401.
15. Bahmer T., Borzikowsky C., Lieb W., Horn A., Krist L, Fricke J., et al. Severity, predictors and clinical correlates of post-COVID syndrome (PCS) in Germany: a prospective, multi-centre, population-based cohort study. *E Clinical Medicine*. 2022;51:101549
16. Balbi M, Conti C, Imeri G, Caroli A, Surace A, Corsi A, Mercanzin E, et al. Post-discharge chest CT findings and pulmonary function tests in severe COVID-19 patients. *Eur J Radiol* 138: 109676, 2021.
17. Buonsenso D., Espuny Pujol F., Munblit D., et al. Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with Long COVID: a survey of 510 children. Preprints. 2021. DOI: 10.20944/preprints202103.0271.v1
18. Buonsenso D., Munblit D., De Rose C., et al. Preliminary Evidence on Long Covid in children. *Acta Paediatr*. 2021. DOI: 10.1111/apa.15870
19. Callard F., Perego E. How and why patients made Long Covid. *Social Science & Medicine*. 2021;268:113426.
20. Cares-Marambio K., Montenegro-Jiménez Y., Torres-Castro R., et al. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis*. 2021;18:14799731211002240.
21. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 324: 603–605, 2020.
22. Carfi A., et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605.
23. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Gemelli Against C-P-ACSG Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605.
24. Carod-Artal F.J. Neurological complications due to coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol* 2020; 70: 311-22.
25. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaignan A., Bourbao-Tournois E., Lemaignan C., Laribi S., et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. 2021. 27(2):258–263.
26. CDC. Post-COVID conditions: information for healthcare providers. 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html> Accessed.
27. Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020. Vol. 395, iss. 10223. P. 497–506. ISSN 0140-6736. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
28. Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M., Malani A.N., Prescott H.C. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med* 174: 576–578, 2021.
29. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. Geneva: World Health Organization, May 2, 2021. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Last consultation date: 05/04/2021.
30. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> Accessed 16th, November, 2022.
31. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale,

physiology and management strategies. *Clin Med.* 2021;21(1):e63–e67.

32. David Adam. 15 million people have died in the pandemic, WHO says. The World Health Organization's long-awaited estimate of excess COVID deaths is in line with other studies. *Nature* (5 мая 2022). doi:10.1038/d41586-022-01245-6.

33. Del Rio C., Collins LF, Malani P. Long-term Health Consequences of COVID. *JAMA.* 2020;324(17):1723.

34. Dennis A., Wamil M., Alberts J., et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open.* 2021;11(3):e048391.

35. Desai A.D., Lavelle M., Boursiquot B.C., Wan E.Y. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2022 Jan 1;322(1):C1-C11.

36. Dweck M.R., Bularga A., Hahn R.T., Bing R., Lee K.K., Chapman A.R., et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 21: 949–958, 2020.

37. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020. 81(6):e4–e6.

38. Gregory A. Covid-19 is no longer a global health emergency, says WHO. *The Guardian.* 2023. 05.05.

39. Girard T.D., Jackson J.C., Pandharipande P.P. et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med.* 2010. 38(7):1513–1520.

40. Gross A.L., Jones RN, Habtemariam DA, et al. Delirium and long-term cognitive trajectory among persons with dementia. *Arch Intern Med.* 2012. 172(17):1324–1331.

41. Halpin S.J., Mclvor C., Whyatt G., et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021. 93(2):1013–1022.

42. Hastie C.E., Lowe D.J., McAuley A., Winter A.J., Mills N.L., Black C., et al. Outcomes among confirmed cases and a matched comparison group in the Long-COVID in Scotland study. *Nat Commun.* 2022. 13(1):5663.

43. Hendren N.S., Drazner M.H., Bozkurt B., Cooper L.T. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation* 141: 1903–1914, 2020.

44. Huang C., Huang L., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet.* 2021. 397(10270):220–232.

45. Kang Y., Chen T., Mui D., Ferrari V., Jagasia D., Scherrer-Crosbie M., Chen Y., Han Y. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart* 106: 1132–1141, 2020.

46. Kim Y., Kim S.E., Kim T., Yun K.W., Lee S.H., Lee E., et al. Preliminary guidelines for the clinical evaluation and management of long COVID. *Infect Chemother.* 2022.54(3):566–597.

47. Ladds E., Rushforth A., Wieringa S., Taylor S., Rayner C., Husain L., et al. Persistent symptoms after COVID-19: qualitative study of 114 'long COVID' patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res* 2020. 20: 1144.

48. Li A.Y., Li W.X., Li J. Emerging trends in management of long COVID with a focus on pulmonary rehabilitation: A review. *Clin Respir J.* 2024.18(5):e13777

49. Lu Y., Li X., Geng D, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients – An MRI-based 3-month follow-up study. *E Clinical Medicine.* 2020. 25:100484.

50. Ludvigsson J.F. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID. *Acta Paediatr.* 2021;110(3):914–921.

51. Mandal S., Barnett J., Brill S.E., et al. ARC Study Group. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax* 76: 396–398, 2021.

52. McDonald L.T. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 320: L257–L265, 2021.

53. McMahon D.E., Gallman A.E., Hruza G.J. et al. Long COVID in the skin: a registry analysis of COVID-19 dermatological duration. *The Lancet Infectious Diseases.* 2021. 21(3):313–314.

54. Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm.* 2020;17(11):1984–1990.

55. Miyazato Y., Morioka S., Tsuzuki S., et al. Prolonged and late-onset symptoms of coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis.* 2020.7(11):ofaa507.

56. Moody W.E., Liu B., Mahmoud-Elsayed H.M., et al. Persisting Adverse Ventricular Remodeling in COVID-19 Survivors: A Longitudinal Echocardiographic Study. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2021. 34(5):562–566.

57. Moreno-Perez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M., Andres M., Ramos J.M., Arenas-Jimenez J., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021;82(3):378–383.

58. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021. 27(4):601–615.

59. Number of COVID-19 deaths reported to WHO (cumulative total). data.who.int/covid19/deaths

60. Office for National Statistics (ONS). The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. URL:<https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/the-prevalenceoflongcovidsymptomsandcovid19complications>. Last consultation date: 04/30/2021.

61. Paterson R.W., Brown R.L., Benjamin L. et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain.* 2020. 143(10):3104–3120.

62. Poorolajal J. The global pandemics are getting more frequent and severe. *Journal of Research in Health Sciences.* 2021. Vol.21, no.1. P. e00502. doi:10.34172/jrhs.2021.40. PMID 34024760.

63. Poyraz BC, Poyraz CA, Qlgun Y, et al.. Psychiatric morbidity and protracted symptoms after COVID-19. *Psychiatry Res.* 2020. 295:113604

64. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020. 5(11):1265–1273.

65. Rajpal S., Tong M.S., Borchers J., et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection. *JAMA Cardiol.* 2020. 6(1):116–118.
66. Raman B., Cassar M.P., Tunnicliffe E.M., et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *E Clinical Medicine.* 2021. 31:100683.
67. Richter D., Guasti L., Koehler F., Squizzato A., Nistri S., et al. Late phase of COVID-19 pandemic in general cardiology. A position paper of the ESC Council for Cardiology Practice. *ESC Heart Fail* 8: 3483–3494, 2021.
68. 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. *The Lancet Psychiatry.* 2020.7(7):611–627.
69. Shah W., Hillman T., Playford E.D. et al. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ.* 2021. 372:n136.
70. Sigfrid L., Drake T.M., Pauley E. et al. Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *medRxiv.* 2021. DOI:10.1101
71. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., Relan P., Diaz J.V. Condition WHOCCDWGoP-C-. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022. 22(4):e102–e107.
72. Stavem K., Ghanima W., Olsen M.K., et al. 1.5-6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. *Thorax.* 2021. 76(4):405.
73. Statement on the fifteenth meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the coronavirus disease (COVID-19) pandemic (англ.). www.who.int (5.05.2023). — «The WHO Director-General concurs with the advice offered by the Committee regarding the ongoing COVID-19 pandemic. He determines that COVID-19 is now an established and ongoing health issue which no longer constitutes a public health emergency of international concern (PHEIC)».
74. Subramanian A., Nirantharakumar K., Hughes S., Myles P., Williams T., Gokhale K.M., et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med.* 2022. 28(8):1706–1714.
75. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021. 27(4):626–631.
76. Tabacof L., Tosto-Mancuso J., Wood J., Cortes M., Kontorovich A., McCarthy D., et al. Post-acute COVID-19 syndrome negatively impacts physical function, cognitive function, health-related quality of life, and participation. *Am J Phys Med Rehabil.* 2022. 101(1):48–52.
77. Taquet M., Geddes J.R., Husain M. et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records'. *The Lancet Psychiatry.* 2021. 8(5):416–427.
78. Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry* 8: 130–140, 2021.
79. Tomasoni D., Bai F., Castoldi R., Barbanotti D., Falcinella C., Mulè G., et al. Anxiety and depression symptoms after virological clearance of COVID-19: a cross-sectional study in Milan, Italy. *J Med Virol* 2021. 93: 1175-9.
80. Townsend L., Dowds J., O'Brien K., et al. Persistent poor health post-COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc.* 2021. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC
81. Townsend L., Dyer A.H., Jones K., et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One.* 2020.15(11):e0240784.
82. Van den Borst B, et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa1750.
83. Wichmann D. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med* 173: 1030, 2020.
84. Wong A.W., Shah A.S., Johnston J.C. et al. Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020. 56(5):2003276.
85. Woo M.S., Malsy J., Pottgen J. et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun.* 2020.2(2):fcaa205.
86. «World Health Organization» Coronavirus (COVID-19) Dashboard. data.who.int/covid19/cases Всемирная организация здравоохранения.
87. Xiong Q., Xu M., Li J., et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study'. *Clin Microbiol Infect.* 2021.27(1):89–95.
88. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond).* 2021 Oct.53(10):737-754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397. Epub 2021 May 22. PMID: 34024217. PMCID: PMC8146298.
89. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020. 382: 727-33.

References [1-12]:

1. Abdurakhimov A.Kh., Khagai L.N., Yusupova Sh.K. COVID-19 i ego oslozhneniya [COVID-19 and its complications]. *Re-health journal*, 2021, 4 (12), pp. 61-74. [in Russian]
2. Asfandiyarova N.S. Postkovidnyi sindrom [Post-COVID syndrome]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine]. 2021. 99(7–8):429–435. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-7-8-429-435> [in Russian]
3. Akhmetova A.K., Erkinkyzy D. COVID-19 v Kazakhstane: epidemiologiya i klinika [COVID-19 in Kazakhstan: epidemiology and clinical features]. *Vestnik nauki* [Science Bulletin], 2021, vol. 3, no. 4 (37), pp. 106-111. [in Russian]
4. Belotserkovskaya Yu.G., Romanovskikh A.G., Smirnov I.P., Sinopal'nikov A.I. Dolgii COVID-19 [Long COVID-19]. *Consilium Medicum.* 2021. 23 (3): 261–268. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200805 [in Russian]

5. Vera N.L., Golovko M. G., Larin V.G. Vliyanie koronavirusnoi infektsii (COVID-19) na serdechno-sosudistuyu sistemu [Impact of coronavirus infection (COVID-19) on the cardiovascular system]. *Vestnik Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of the Russian State Medical University], 2020, 2, pp. 5-13. doi:10.24075/vrgmu.2020.020 [in Russian]

6. *Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya. Za dva goda pandemii ot COVID-19 ili ego posledstviu umerli pochti 15 mln chelovek* [Almost 15 million people have died from COVID-19 or its consequences in two years of the pandemic] (2022). <https://www.fontanka.ru/2022/05/05/71309837/>. [in Russian]

7. *Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya otmenila rezhim chrezvychainoi situatsii v mire iz-za COVID-19* [The World Health Organization has lifted the global emergency declaration due to COVID-19.] Forbes.ru (5 maya 2023). [in Russian]

8. *Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya. Vstupitel'noe slovo General'nogo direktora na press brifinge po COVID-19 11 marta 2020 g.* [World Health Organization. Opening remarks by the Director-General at the press briefing on COVID-19, 11 March 2020] [in Russian]

9. *Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya. Zayavlenie po itogam vtorogo soveshchaniya Komiteta po chrezvychainoi situatsii v sootvetstvi s Mezhdunarodnymi mediko-sanitarnymi pravilami, v svyazi so vspyskhki zabolevaniya, vyzvannogo novym koronavirusom 2019 g.*

(nCoV). (30 yanvarya 2020) [World Health Organization. Statement following the second meeting of the Emergency Committee under the International Health Regulations concerning the outbreak of the disease caused by the 2019 novel coronavirus (nCoV). (30 January 2020)]. [in Russian]

10. Maukaeva S.B., Tokaeva A.Z., Isabekova Zh.B., Smail E.M., Nuralinova G.I., Trenina V.A., Karimova S.S., Kiebaeva A.Zh., Bitimirov S.N., Zhunusov E.T. COVID-19 v Kazakhstane i Vostochno-Kazakhstanskoi oblasti [COVID-19 in Kazakhstan and the East Kazakhstan Region]. *Nauka i zdavookhranenie* [Science & Healthcare], 2020, 22(3), pp.12-16. [in Russian]

11. *Meditsinskaya reabilitatsiya detei, perenessikh COVID19 v rezhime distantsionnogo dnevnogo statsionara s ispol'zovaniem tsifrovyykh tekhnologii. Vremennoe metodicheskoe rukovodstvo № 71 (PDF). Departament zdavookhraneniya goroda Moskvy (2020)* [Medical rehabilitation of children who have had COVID19 in a remote day hospital mode using digital technologies. Temporary methodological guideline No. 71 (PDF). Moscow City Department of Health (2020)]. [in Russian]

12. *Naimenovanie zabolevaniya, vyzvannogo koronavirusom (COVID-19), i virusnogo vzbuditelya* [Name of the disease caused by coronavirus (COVID-19) and the viral pathogen]. [https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) [in Russian]

Информация об авторах:

Дюсупов Алтай Ахметкалиевич – доктор медицинских наук, профессор, Председатель Правления- Ректор НАО «Медицинский университет Семей», г.Семей, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г.Семей, ул. Абая 103, e-mail: altay.dyusupov@smu.edu.kz, Телефон: +7 (7222) 52 22 51

Жуманбаева Жанар Махмудовна – PhD, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой сестринского дела НАО «Медицинский университет Семей», г.Семей, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г.Семей, ул.Богембайулы 32-30. e-mail: zhanar.zhumanbayeva@smu.edu.kz. Телефон: +77759803208

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

Досбаева Алтынай Муратбековна - ассистент кафедры сестринского дела, НАО «Медицинский университет Семей»; 071412, Республика Казахстан, г.Семей, ул.Докучаева 7; e-mail: altin_vko@mail.ru. телефон: +77784123612.

Крыкпаева Айнур Сериковна - PhD, ассоциированный профессор/доцент кафедры сестринского дела НАО «Медицинский университет Семей»; 071411, Республика Казахстан, г.Семей, ул.Кустанайская 79-257; e-mail: k.ainur.85@mail.ru; телефон: +77752576015.

Серикбаев Аскар Сейткабылович - PhD, ассистент кафедры неотложной медицины имени профессора член-корреспондента НАЕН РК А.З.Дюсупова НАО «Медицинский университет Семей»; 071400, Республика Казахстан, г.Семей, ул.Богембайулы 32-30; e-mail: askar.s_79@mail.ru; телефон: +7754012011.

Амренова Куралай Шагановна - кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор/доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней НАО «Медицинский университет Семей», 071403, Республика Казахстан, г.Семей, ул.Сеченова 7А-19; e-mail: akshss@mail.ru; телефон: 8 7772958521.

Сейткабылов Асанали Аскарлович - резидент 1-го года обучения по специальности «Ангиохирургия» НАО «Медицинский университет Семей»; 071400, Республика Казахстан, г.Семей, ул.Богембайулы 32-30; e-mail: asanali_1999@mail.ru; телефон: +77754012011.

Кудайбергенов Ринат Нурланулы - магистр, ассистент кафедры сестринского дела НАО «Медицинский университет Семей»; 071403, Республика Казахстан, г.Семей, 343 квартал, дом 7 дом; e-mail: kudaybergenov1409@gmail.com; телефон: +77071065605.

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

Received: 17 June 2024 / Accepted: 02 October 2024 / Published online: 31 October 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.018

UDC 616-577.21



CHARACTERIZING THE ROLE OF ABCG5/G8 IN SITOSTEROLEMIA: DIAGNOSTIC CHALLENGES IN DIFFERENTIATING FROM FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Rassul D. Shokenov¹, <https://orcid.org/0009-0007-2867-3126>**Tomiris K. Shakhmarova**^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0008-6884-3908>**Zhanel Zh. Mirmanova**^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0284-3891>**Ayaulym Ye. Chamoieva**^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0877-3537>**Madina R. Zhalbinova**^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9704-8913>**Saule E. Rakhimova**^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8245-2400>**Makhabbat S. Bekbossynova**³, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>**Ainur R. Akilzhanova**^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6161-8355>¹ National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Republic of Kazakhstan² Eurasian Society of Personalized Medicine, Astana, Kazakhstan³ Corporate Fund «University Medical Center» (UMC), Heart Center, Nazarbayev University, Astana, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. Sitosterolemia is a rare genetic disorder directly associated with dysfunction of ABCG5 and G8 genes. The data obtained was used to analyze the cellular mechanisms and the role of transporters in absorption and excretion of serum sterols. Thus, to understand the influence of mutations on the development of cardiovascular disease.

Aim. To investigate the clinical manifestation between sitosterolemia and familial hypercholesterolemia (FH), focusing on how dysfunctions of transporters lead to the misdiagnosis of sitosterolemia as FH.

Research Strategy. The data collection was conducted by searching research papers in English based on lipidology. The search strategy identified 118 papers, of which 42 were selected that meet established inclusion criteria: full-text publications in English, meta-analyses, cohort studies, experiments on mice, whereas established exclusion criteria: research papers in other languages, promotional articles, conferences, short reports. The research papers reviewed the span from 1970 to 2022.

Results. Inactivation of genes causes the dysregulation of sterols. FH is characterized by elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), whereas sitosterolemia presents with moderate elevation in LDL-C but dramatic increase in phytosterols. The phenotypic overlap between sitosterolemia and FH complicates detection. Both disorders manifest cardiovascular complications with elevated total cholesterol (TC) levels. The lipid profile distinguishes these conditions, necessitating HPLC, GC-MS tools. Genetic testing for mutations is essential for confirmation. The findings suggest that sitosterolemia mimics the FH state. FH is managed primarily with statins, while sitosterolemia requires ezetimibe. In addition, dietary modifications that reduce the intake of plant sterols are recommended.

Conclusion. This review highlights ABCG5 and ABCG8 mutations that impair sterol transport, causing plant sterol accumulation. The condition often leads to xanthomas and early coronary artery disease. A major diagnostic challenge is the overlap with FH, as similar lipid abnormalities can obscure proper diagnosis.

Key words: ABCG5, ABCG8, Lipid profile, Sitosterolemia, Familial Hypercholesterolemia, phytosterol.

Резюме

ХАРАКТЕРИСТИКА РОЛИ ABCG5/G8 ПРИ СИТОСТЕРОЛЕМИИ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТРУДНОСТИ В ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ОТ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Расул Д. Шокенов¹, <https://orcid.org/0009-0007-2867-3126>**Томирис К. Шахмарова**^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0008-6884-3908>**Жанель Ж. Мирманова**^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0284-3891>**Аяулым Е. Чамойева**^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0877-3537>**Мадина Р. Жалбинова**^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9704-8913>**Сауле Е. Рахимова**^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8245-2400>**Махаббат С. Бекбосынова**³, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>**Айнур Р. Акильжанова**^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

¹ National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, г. Астана, Республика Казахстан;

² Евразийское Общество Персонализированной Медицины, г. Астана, Республика Казахстан;

³ Корпоративный фонд “University Medical Center” (UMC), Центр Сердца, Назарбаев Университет, г. Астана, Республика Казахстан

Введение. Ситостеролемиа - это редкое генетическое заболевание, непосредственно связанное с дисфункцией генов ABCG5 и ABCG8. Полученные данные использовались для анализа клеточных механизмов и роли транспортёров в абсорбции и выведении стеролов из организма. Таким образом, целью исследования является понимание влияния мутаций на развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель. Изучить клинические проявления ситостеролемии и семейной гиперхолестеринемии (СГ), с акцентом на то, как дисфункции транспортёров приводят к ошибочной диагностике ситостеролемии как СГ.

Стратегия поиска. Сбор данных осуществлялся путём поиска научных статей на английском языке, посвящённых липидологии. В ходе поиска было выявлено 118 публикаций, из которых 42 статьи соответствовали установленным критериям включения: полнотекстовые публикации на английском языке, метаанализы, исследования пациентов, эксперименты на мышах. Исключались статьи на других языках, рекламные материалы, материалы конференций и краткие отчёты. Обзор охватывал исследования, опубликованные в период с 1970 по 2022 годы.

Результаты. Инактивация генов приводит к дисрегуляции транспорта стеролов. Для СГ характерно повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), в то время как ситостеролемиа сопровождается умеренным увеличением ЛПНП, но значительным повышением уровня фитостеролов. Фенотипическое сходство между ситостеролемией и СГ затрудняет их диагностику. Оба заболевания сопровождаются сердечно-сосудистыми осложнениями и повышением общего холестерина (ОХ). Липидный профиль позволяет различать эти состояния, для чего требуются такие методы, как ВЭЖХ и ГХ-МС. Генетическое тестирование на наличие мутаций является необходимым для подтверждения диагноза. Полученные данные показывают, что ситостеролемиа имитирует состояние, схожее с СГ. Основным методом лечения СГ — использование статинов, тогда как для ситостеролемии требуется назначение эзетимиба. Кроме того, рекомендуется изменение рациона с ограничением потребления растительных стеролов.

Вывод. Обзор подчеркивает, что мутации в генах ABCG5 и ABCG8, нарушающие транспорт стеролов, вызывают накопление растительных стеролов. Заболевание часто приводит к развитию ксантом и раннему поражению коронарных артерий. Основной диагностической проблемой является сходство с СГ, так как схожие липидные нарушения затрудняют постановку правильного диагноза.

Ключевые слова: ABCG5, ABCG8, Липидный профиль, ситостеролемиа, семейная гиперхолестеринемия, стерол.

Түйіндеме

СИТОСТЕРОЛЕМИЯДАҒЫ ABCG5/G8 РӨЛІНІҢ СИПАТТАМАСЫ: ОТБАСЫЛЫҚ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯДАН АЖЫРАТУДАҒЫ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ ҚИЫНДЫҚТАР

Расул Д. Шокенов¹, <https://orcid.org/0009-0007-2867-3126>

Томирис К. Шахмарова^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0008-6884-3908>

Жанель Ж. Мирманова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0284-3891>

Аяулым Е. Чамойева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0877-3537>

Мадина Р. Жалбинова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9704-8913>

Сауле Е. Рахимова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

Махаббат С. Бекбосынова³, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

Айнур Р. Акильжанова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

¹ National Laboratory Astana, Назарбаев университеті, Астана қ., Қазақстан Республикасы

² Еуразиялық Дербес Медицина Қоғамы, Астана қ., Қазақстан Республикасы

³ «University Medical Center» (UMC), Корпоративтік Қоры, Жүрек орталығы, Назарбаев университеті, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Ситостеролемиа – ABCG5 және ABCG8 гендерінің дисфункциясымен тікелей байланысты сирек кездесетін генетикалық ауру. Алынған деректер жасушалық механизмдер мен стеролдардың сіңуі мен шығарылуындағы тасымалдаушылардың рөлін талдауға пайдаланылды. Осылайша, мутациялардың жүрек-қан тамырлары ауруларының дамуына әсерін түсінуге болады.

Мақсат. Ситостеролемиа мен отбасылық гиперхолестеринемияның клиникалық көріністерін зерттеу, соның ішінде тасымалдаушылардың дисфункциялары ситостеролемианы отбасылық гиперхолестеринемия ретінде қате диагностикаға қалай әкелетінін талдау.

Іздеу стратегиясы. Мәліметтер жинау липидология саласындағы ағылшын тіліндегі ғылыми мақалаларды іздеу арқылы жүзеге асырылды. Іздеу нәтижесінде 118 жарияланым анықталып, олардың 42-сі іріктеу критерийлеріне

сәйкес келді: толық мәтінді ағылшын тіліндегі мақалалар, метаанализдер, когорттық зерттеулер, тышқандармен эксперименттер. Іріктеу критерийлеріне сәйкес келмегендер: басқа тілдердегі зерттеулер, жарнамалық материалдар, конференция материалдары және қысқаша есептер. Зерттеулер 1970-2022 жылдар аралығын қамтыды.

Нәтижелер. Гендердің инактивациясы стеролдардың реттелуін бұзады. Отбасылық гиперхолестеринемия кезінде төмен тығыздықтағы липопротеидтердің (ТТЛП) деңгейі жоғарылайды, ал ситостеролемиа кезінде ТТЛП деңгейі орташа деңгейде болса да, фитостеролдардың күрт өсуі байқалады. Ситостеролемиа мен отбасылық гиперхолестеринемия арасындағы фенотиптік ұқсастық олардың диагностикасын қиындатады. Екі ауру да жалпы холестериннің (ЖХ) жоғарылауымен және жүрек-қан тамырлары асқинуларымен сипатталады. Бұл жағдайларды ажырату үшін липидті профиль қажет, ол үшін HPLC және GC-MS әдістері қолданылады. Диагнозды растау үшін мутацияларға генетикалық тестілеу жүргізу өте маңызды. Алынған деректерге сүйенсек, ситостеролемиа отбасылық гиперхолестеринемияға ұқсас жағдайды имитациялайды. Отбасылық гиперхолестеринемияны емдеуде статиндер негізгі құрал болып табылады, ал ситостеролемиа жағдайында эзетимиб тағайындалады. Сонымен қатар, өсімдік стеролдарын тұтынуды шектеуге бағытталған диета ұсынылады.

Қорытынды. Бұл шолу стеролдардың тасымалдануын бұзатын ABCG5 және ABCG8 гендеріндегі мутациялар өсімдік стеролдарының жиналуына әкелетінін атап көрсетеді. Ауру ксантоманың пайда болуына және жүрек артерияларының ерте зақымдануына жиі себеп болады. Негізгі диагностикалық қиындық – бұл отбасылық гиперхолестеринемиямен ұқсастығы, өйткені ұқсас липидті өзгерістер дұрыс диагноз қоюды қиындатады.

Түйін сөздер: ABCG5, ABCG8, липидті профиль, ситостеролемиа, отбасылық гиперхолестеринемия, фитостерол.

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Shokenov R.D., Shakhmarova T.K., Mirmanova Zh.Zh., Chamoieva A.Ye., Zhalbinova M.R., Rakhimova S.E., Bekbossynova M.S., Akilzhanova A.R. Characterizing the Role of ABCG5/G8 in Sitosterolemia: Diagnostic Challenges in Differentiating from Familial Hypercholesterolemia // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2024. Vol.26 (5), pp. 141-149. doi 10.34689/SH.2024.26.5.018

Шокенов Р.Д., Шахмарова Т.К., Мирманова Ж.Ж., Чамойева А.Е., Жалбинова М.Р., Рахимова С.Е., Бекбосынова М.С., Акильжанова А.Р. Характеристика роли ABCG5/G8 при ситостеролемии: диагностические трудности в дифференциации от семейной гиперхолестеринемии // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (5). С. 141-149. doi 10.34689/SH.2024.26.5.018

Шокенов Р.Д., Шахмарова Т.К., Мирманова Ж.Ж., Чамойева А.Е., Жалбинова М.Р., Рахимова С.Е., Бекбосынова М.С., Акильжанова А.Р. Ситостеролемиадағы ABCG5/G8 рөлінің сипаттамасы: отбасылық гиперхолестеринемиядан ажыратудағы диагностикалық қиындықтар // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (5). Б. 141-149. doi 10.34689/SH.2024.26.5.018

Introduction

Sterols are essential building blocks of cellular membrane and act as a precursor for steroid hormones [2]. One type of sterol, phytosterols are structurally similar to cholesterol and compete for absorption in the intestines [41], effectively lowering the LDL cholesterol level. The transport of phytosterols is regulated by ATP-binding cassette subfamily G5 and G8, encoding “sterolin-1” and “sterolin-2” proteins, respectively [17]. These genes products primarily form heterodimeric complex, which is responsible for homeostasis for sterols and non-cholesterol sterols, such as xenosterol and sitosterol.

The ABCG5 and ABCG8 genes are located together in STSL locus on 2p21 chromosome [11,16,21]. Both genes share several common transcription factors. They are regulated by Liver X Factor (LXR), Farnesoid X Factor (FXR) and Hepatocyte Nuclear Factor 4 alpha (HNF4α) [35,22,13]. According to the recent studies that were conducted by cryo-electron microscopy, the structures of ABCG5/G8 genes reveal unique dimer interface, which is crucial for their transport cycle [15]. The nucleotide binding domains of the heterodimeric complex exhibit several networks of interactions that are essential for ATP

hydrolysis. It provides evidence that the ATP hydrolysis powers the sterol transport processes.

ABCG5 and G8 dysfunction disrupts normal sterol transport. Meaning that inactivation of heterodimers leads to increased intestinal absorption of plant sterols in the tissues [6]. This issue alters the lipid homeostasis, contributing to the sitosterolemia disease [28].

Sitosterolemia is a rare autosomal recessive disease characterized by excessive absorption of dietary sterols in the intestines and reduced elimination of these sterols through bile [28,16]. It is worth noting that patients with sitosterolemia have a high absorption rate of cholesterol, which is the possible reason for xanthomas and premature coronary artery disease development [31]. It is worth noting that there are other clinical signs. Elevation of phytosterols and incorporation into erythrocytes may lead to the development of stomatocytes, thrombo- and macrothrombocytopenia [27]. Other clinical signs may occur, such as hematologic abnormalities, including the presence of stomatocytes, thrombocytopenia, and macrothrombocytopenia, which can be the result of accumulated plant sterols and their incorporation into red blood cells and platelets, leading to abnormal morphology and function [25,38].

Non-cholesterol sterols are obtained mostly from plants and fish. It is known that xenosterols have poor bioavailability. Healthy human body absorbs < 5% of xenosterols with effective biliary elimination [27]. Since sitosterolemia leads to poor biliary excretion and intestinal hyperabsorption, patients with sitosterolemia show a 30 to 100-fold increase in the serum phytosterols [33,18]. According to Wang et al. (2015), liver-specific [*L-G5G8(-/-)*], intestine-specific [*I-G5G8(-/-)*], and total [*G5G8(-/-)*] double knock-out mice had > 90-fold higher β -sitosterol concentrations in tissues than in wild-type mice [37].

This problem illustrates the importance of studying the disease among Kazakhstani. Since there is a lack of data, it is impossible to conclude analyze the spread of sitosterolemia in Kazakhstan. On the other hand, some ABCG5/G8 mutations mimic familial hypercholesterolemia, worsening detection and therapy. In the laboratory, enzymatic colorimetric techniques for measuring cholesterol levels are not suitable for detection of sitosterolemia. The only possible solution is the use of high-pressure liquid chromatography, gas chromatography and gas chromatography/mass spectrometry that can correctly distinguish phytosterols from cholesterol [7].

The aim of this research study is to investigate the clinical manifestation between sitosterolemia and Familial Hypercholesterolemia (FH), focusing on how dysfunctions of heterodimeric complex of sterolins 1 and 2 can lead to the misdiagnosis of sitosterolemia as FH. Since both conditions present similar symptoms but differ significantly in their corresponding molecular mechanisms and treatment approaches.

Through the study, the following research questions were examined:

- What is the role of ABCG5/G8 genes in lipid metabolism?
- What is the cellular mechanism of sterol transportation?
- How do mutations in ABCG5/G8 contribute to the phenotypic overlap between sitosterolemia and Familial Hypercholesterolemia?

This study is directed to identify the role of ABCG5/G8 gene variants in alteration of sterol homeostasis, particularly the abnormal absorption of non-cholesterol sterols in sitosterolemia and compare it with the cholesterol metabolism dysfunctions seen in FH. Thus, the study will examine the implications of misdiagnosis, as treatment of sitosterolemia requires a different approach to that of familial hypercholesterolemia.

The data analysis seeks the understanding of how genetic mutations affect lipid transport can influence cardiovascular risk and provide guidance for clinicians in accurately diagnosing and managing patients with these rare lipid disorders.

Objective of this Review

The aim is to explore the molecular mechanisms of heterodimeric ABCG5/G8 transporter dysfunction, its contribution to lipid metabolism, and the clinical challenges posed by the phenotypic overlap between sitosterolemia and FH. Molecular diagnostics and personalized treatment approaches hold great importance for people affected by this disorder and particularly benefit regions like

Kazakhstan where data on the prevalence and effect of sitosterolemia remain unknown. This review aims to promote better cardiovascular health outcomes and address the gap in genetic lipid disorder diagnosis in Kazakhstan.

This goal requires full understanding of cellular mechanisms of ABCG5/G8 gene expression. By obtaining this data, it is possible to examine the relationship between heterodimeric transporters and lipid homeostasis. Furthermore, correct monitoring techniques can be applied to monitor lipid profiles.

Research strategy

The data collection was conducted by searching research papers in English based on lipidology, which are aimed at studying the role of sterols. The following databases were used:

- Google Scholar (<https://scholar.google.com/>)
- Scopus

(<https://www.scopus.com/search/form.uri?display=basic#basic>)

- ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>)
- NU library (<https://library.nu.edu.kz/>)

The challenging factor is limited number of available literature because ABCG5/G8 mutations are associated with a rare sitosterolemia condition. Sitosterolemia is considered as a rare disease since only about 100 cases are reported around the world [13]. Thus, much of the data comes from small sample sizes or case reports. On the other hand, some papers do not provide WES data, so it is hard to assess whether it is due to ABCG5/G8 mutations or other gene alterations.

Our search strategy identified 118 papers, of which 42 were selected that meet established inclusion criteria: full-text publications in English, meta-analyses, cohort studies, experiments on mice. These inclusion criteria were set to ensure a high level of evidence and scientific validity. We had to choose those literatures where the cause of this morbidity in cohorts is due to mutation of the ABCG5/G8 genes. Thus, established exclusion: research papers in other languages, promotional articles, conferences, short reports. The research papers reviewed the span from 1970 to 2022. The reason for a broad timeframe is the low volume of research relevant to this direction with specific experimental approaches.

Results and Discussion

Sterol Metabolism

Sitosterolemia is a disease associated with ABCG5 and G8 genes. Sterolin-1 and sterolin-2 form heterodimeric complex which acts as a sterol transporter. After digestion, free cholesterol (FC) and fatty acids (FA) enter the intestinal enterocytes in micelles.

As shown in figure 1, in the enterocytes, FC is reformed into cholesteryl esters (CE) and incorporated into chylomicrons (CM) with the help of the microsomal triglyceride transfer protein (MTTP).

The cholesterol-rich CMs are secreted into lacteals and enter venous circulation. Similar to cholesterol, xenosterols are absorbed in micelles, but most are exported back to the intestinal lumen. Meaning that phytosterols compete for Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) for uptake. This process decreases the absorption of cholesterol preventing serum sterol elevation.

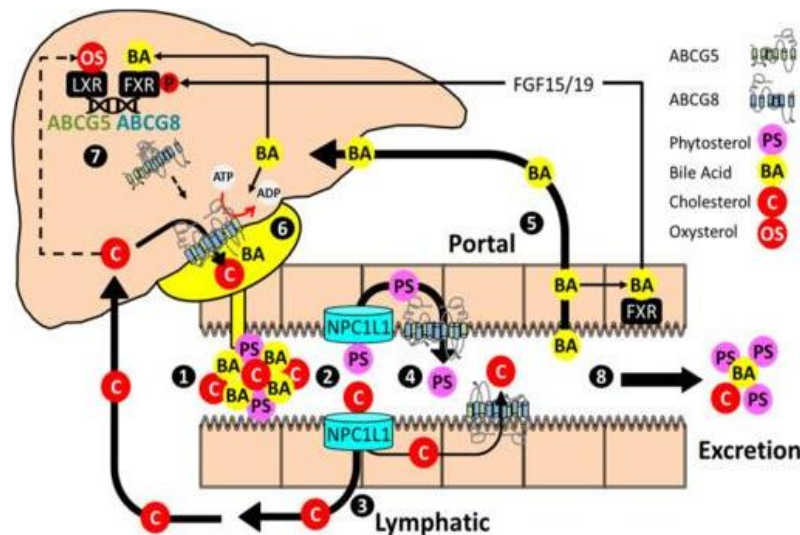


Figure 1. Enterohepatic sterol flux and regulation of ABCG5 and ABCG8 [39].

The ABCG5/G8 transporters form heterodimers that play a crucial role in secreting xenosterols back into the lumen. Xenosterols that remain may either be incorporated into CMs and enter circulation or be incorporated into high-density lipoproteins (HDL) with FC. Xenosterols are found in all lipoproteins, with the highest concentrations in low-density lipoproteins (LDL) and high-density lipoproteins (HDL).

In the liver, cholesterol is primarily absorbed via HDL receptors and chylomicron remnants via LDL receptors (LDLR) and LRP1. While cholesterol is incorporated into VLDL for peripheral tissue delivery, xenosterols are preferentially excreted via ABCG5/G8 into bile for intestinal elimination.

Plant sterols are known for their cardiovascular benefits, especially in reducing LDL cholesterol by competing with dietary and biliary cholesterol for absorption in the intestines. However, it is worth noting that at high concentrations, they can contribute to conditions like sitosterolemia, where elevated xenosterol levels lead to symptoms such as xanthomas, liver disease, platelet dysfunction, and atherosclerosis. It is usually misdiagnosed as Familial Hypercholesterolemia.

Transcriptional and Post Transcriptional Regulation

The transcriptional and post-transcriptional regulation of ABCG5/ABCG8 transporters plays a critical role in maintaining cholesterol and sterol homeostasis. The regulation of sterolins is tightly controlled by the actions of transcriptional factors, known as Liver X Receptor (LXR), Liver Receptor Homolog 1 (LRH1), GATA-4 and Hepatocyte Nuclear Factor 4α (NHF4α) [35,22,23]. It is seen that LXR elevates the mRNA and protein levels of sterolins in the liver and intestines, respectively. The process is triggered in response to dietary cholesterol. This is driven by the accumulation of oxysterols, which activate LXR and promote transporter expression [35,23,26,39].

Besides it, FXR agonists with the help of bile acids regulate the expression of ABCG5/G8. However, the activation of FXR depends on the action of Fibroblast Growth Factor 15/19 (FGF15/19), which is secreted in response to bile acids [35,39,40]. The suppression of expression is led by Constitutive Androstane Receptor (CAR) agonists [39,30]. This process is incorporated due to the elevation of bile acid levels.

Meanwhile, thyroid hormones also participate in regulation of ABCG5/G8 expression. According to recent studies, the hormones increase mRNA levels and enhance biliary cholesterol secretion [8].

There are several uncertain factors during post-transcriptional regulation, since not much has been studied in this direction. The formation of heterodimeric complex requires proper protein folding, which is facilitated by lectin chaperones, including Calnexin and Calreticulin [39,10]. Dysfunction of those chaperones leads to assembly failure. Thus, proteins will be degraded within the endoplasmic reticulum.

Both ABC transporters contain two nucleotide-binding composite sites. In this site, the Walker A motif of one NBD is bound to the motif of the other NBD [12,42]. Since the ATPase activity of the sterolins is central to their sterol transport, mutations in these regions alter the function of the transporters. Surprisingly, the mutation Walker A or Walker B in ABCG5 inactivates biliary sterol secretion, whereas corresponding mutations in ABCG8 do not affect secretion [36].

In fact, females have higher biliary cholesterol levels and increased transporter expression in comparison with male. In recent studies on mice, ovariectomy caused a reduction of ABCG5/G8 mRNA levels [5]. Thus, estrogen replacement therapy restored these levels. The research highlights the influence of estrogen on cholesterol metabolism.

Missense mutations in ABCG5/G8 interfere with dimer formation, stability and ability for transport. According to VarSome platform, for the total of 685 known mutations of ABCG5, 61.80% labeled as uncertain significance. The same goes for ABCG8, among 766 known gene variants 62.30% labeled as uncertain significance [14]. The lack of studies in this direction dramatically increases the relevance of research area.

Phenotypic Overlap in Sitosterolemia and FH

Familial Hypercholesterolemia (FH) is a genetic condition which is attributed to further development of coronary heart disease, including myocardial infarction [20]. The persistently high level of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol is a primary cause of this disease. The reason for serum LDL cholesterol elevation is directly associated

with deleterious mutations of LDL receptor (LDLR), protein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and apolipoprotein B (APOB) [34,9,17]. It is clear that ABCG5/G8 genes action indirectly related to FH associated genes. However, there is a correlation between sitosterolemia and FH. Since mutations of sterolins mimic the FH phenotype [3]. This problem complicates the

detection, clinical manifestation and dietary requirements. According to the recent studies conducted by Tada (2019), comparison of lipid profiles classified into four groups based on their genetic background ("No mutation", "ABCG5/ABCG8 mutation carriers", "Monogenic FH", "ABCG5/ABCG8-oligogenic FH"), there is an association between mutations of ABCG5/G8 and FH phenotype [32].

Table 1.

Summary of comparison of clinical features, diagnostic markers, and treatment outcomes in sitosterolemia patients with FH condition.

Characteristic	Sitosterolemia	Familial Hypercholesterolemia (FH)
Definition	Rare autosomal recessive disorder due to mutations in the ABCG5/ABCG8 genes, leading to excessive absorption of plant sterols.	Common autosomal dominant disorder, often due to mutations in the LDLR, APOB, or PCSK9 genes, leading to elevated plasma LDL-C levels.
Inheritance	Autosomal recessive	Autosomal dominant
Key Mutation	ABCG5/ABCG8 genes (responsible for sterol excretion)	LDLR, APOB, PCSK9 genes (involved in LDL receptor function)
Typical Sitosterol level	30-100 times higher than normal levels (Normal: <1 µg/mL)	Normal sitosterol levels (< 1 µg/mL)
LDL-C level	Can be normal to moderately elevated (often 200-300 mg/dL)	Significantly elevated (>190 mg/dL in heterozygous FH, >400 mg/dL in homozygous FH)
Total Cholesterol Level	Normal to mildly elevated (often 200-400 mg/dL)	Markedly elevated (often >300 mg/dL in heterozygous FH, >600 mg/dL in homozygous FH)
High-Density Lipoprotein	Normal or slightly decreased	Typically normal or reduced
Key Biomarker	Elevated sitosterol (>5 µg/mL)	Elevated LDL-C (Low-Density Lipoprotein Cholesterol)
Clinical Presentation	Tendon xanthomas, premature atherosclerosis, arthralgia, hemolytic anemia	Tendon xanthomas, premature atherosclerosis, arcus corneae, xanthelasmas
Risk of Cardiovascular Disease	Elevated due to excessive plant sterol absorption and subsequent cholesterol dysregulation	High due to long-standing elevated LDL-C levels
Other Associated Conditions	Hemolytic anemia, arthralgia, hepatosplenomegaly, joint pain	Coronary artery disease, peripheral artery disease, stroke
Diagnostic Clues	Highly elevated sitosterol levels in blood; genetic testing confirming ABCG5/ABCG8 mutation; normal or mildly elevated LDL-C.	Markedly elevated LDL-C in the absence of secondary causes, positive family history, genetic testing confirming LDLR, APOB, or PCSK9 mutation.
Treatment Approach	Ezetimibe to block sterol absorption; Bile acid sequestrants (cholestyramine, colesevelam); Statins; Low-sterol diet.	Statins to lower LDL-C; ezetimibe; PCSK9 inhibitors; lifestyle and dietary modifications.

It is worth noting that significant differences are seen in total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels across these groups. Group 3, characterized by monogenic FH, displays the median total cholesterol at 310 mg/dL, whereas median TC level of ABCG5/ABCG8 carriers at 290 mg/dL. The same trend is shown with LDL-C. Group 3 shows the median levels at 234 mg/dL, whereas the median level of ABCG5/G8 carriers at 199 mg/dL. While high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels remain relatively consistent across all groups. This analysis indicates that ABCG5/G8 mutations result in a less severe FH phenotype compared to monogenic FH. However, the slightly lower LDL-C and TC levels in ABCG5/G8 carriers still show a significant risk factor for cardiovascular disease. The findings suggest that ABCG5/G8 mutations exacerbate lipid dysregulation and contribute to elevated serum sterol

levels. Thus, the data supports the hypothesis that ABCG5/G8 mutations mimic the hypercholesterolemic state. While oligogenic inheritance involving ABCG5/G8 mutations leads to a more pronounced disruption in cholesterol metabolism. Since the median TC level reaches 370 mg/dL, and the median LDL-C level at 266 mg/dL, respectively.

This analysis indicates that ABCG5/ABCG8 mutations result in a less severe hypercholesterolemia phenotype compared to monogenic FH. However, the slightly lower LDL-C and TC levels in ABCG5/ABCG8 carriers still represent a significant risk factor for cardiovascular disease. The findings suggest that although ABCG5/ABCG8 mutations do not drive cholesterol levels as high as monogenic FH, they exacerbate lipid dysregulation and contribute to an elevated cardiovascular risk profile, likely

due to combined effects of sterol accumulation and cholesterol metabolism disruption.

Furthermore, this research provided the analysis of sitosterol levels ($\mu\text{g/ml}$) across the same groups [32]. The subjects of group 1 are without any mutations showing the median sitosterol level of $2.89 \mu\text{g/ml}$, serves as a baseline. While group 4, which consists of both FH and ABCG5/G8 mutations, exhibits the highest median sitosterol level at $4.06 \mu\text{g/ml}$, which is almost twice higher than group 1. The difference between groups highlights the critical role of ABCG5/G8 mutations in disrupting the regulation of serum sterols, which accumulate to dangerously high levels in patients.

Meanwhile, group 2, characterized by ABCG5/ABCG8 mutations without an FH mutation, also displays elevated sitosterol levels, with a median of $3.96 \mu\text{g/ml}$. This finding shows that ABCG5/ABCG8 mutations alone are sufficient to cause a marked increase in sitosterol, independent of an FH mutation. The similarity in sitosterol levels between Groups 2 and 4 suggests that the ABCG5/ABCG8 mutations are the primary drivers of plant sterol accumulation in both oligogenic and monogenic cases of FH.

Clinical features

Patients suffering from pathologies caused by mutations in the ABCG5 and ABCG8 sterolins face several clinical problems. These conditions are associated with a wide range of severity. Diseased cohorts may show increased plant sterol absorption by 3-12-fold. This leads to elevation of serum sterol levels by 30-100-fold [33,18]. There are different cases including mild symptoms such as fatigue to more serious conditions such as tendon xanthomas, dyslipidemia, premature atherosclerosis. In clinical practice, this creates difficulties in diagnosis.

Laboratory diagnosis relies on measuring elevated levels of plant sterols like sitosterol and campesterol, often detected using gas chromatography (GC) or high-performance liquid chromatography (HPLC). More advanced techniques such as LC-MS/MS are used for higher diagnostic sensitivity. Genetic testing for mutations in ABCG5 and ABCG8 is also used to confirm the diagnosis. Sitosterolemia is a rare sterol condition, the lack of standardized treatment methods worsens the therapeutic approaches due to some deleterious and missense mutations mimic familial hypercholesterolemia phenotype, worsening detection and therapy.

NPC1L1 is a membrane protein located in the small intestine and liver. It absorbs cholesterol by transporting dietary and biliary cholesterol from intestinal lumen into enterocytes. Treatment of sitosterolemia involves the use of ezetimibe, which blocks sterol uptake in the intestine by targeting the NPC1L1 transporter [29,4]. Statins also are used as a treatment. However, the NPC1L1 inhibitor ezetimibe is the most effective cure for this disease. This medication significantly reduces both cholesterol and plant sterol levels [24]. In extreme cases, hepatic transplantation has been shown to normalize sterol levels by restoring proper function to ABCG5 and ABCG8 in the liver [19].

Conclusion

This review has provided examination of the pathophysiology and molecular processes of sitosterolemia. The focus was largely on ABCG5 and ABCG8 gene

mutations that dysregulate sterol transport. These mutations disrupt the balance between dietary sterol absorption and excretion. Inactivation of transporters leads to excessive accumulation of serum plant sterols. This type of disruption mostly results in the formation of xanthomas and premature coronary artery disease.

The significant diagnostic challenge is its clinical overlap with Familial Hypercholesterolemia. The similarities in lipid profile abnormalities between these conditions can obscure the correct diagnosis.

One of the key issues raised in this review is the lack of attention to sitosterolemia in Kazakhstan, where lipid metabolism disorders are not comprehensively studied. Traditional cholesterol measurement methods are not capable of examining plant sterol levels, necessitating the use of tools like high-pressure liquid chromatography, gas chromatography-mass spectrometry.

Thus, the findings underscore the critical need for increased awareness, improved diagnostic capabilities, and further research into the prevalence and impact of sitosterolemia and FH.

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

Contribution of the authors: Rassul Shokenov drafted the manuscript, Tomiris Shakhmarova, Zhanel Mirmanova, Ayaulym Chamoeva, Madina Zhalbinova recruited samples, made genetic analysis, Saule Rakhimova genomic data, Ainur Akilzhanova design of the experiments, fund acquisition, Makhabbat Bekbossynova supported by resources. Each of the authors made an equal contribution, read and approved the text.

Funding: The study was supported by grants from the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (AP23490249, AP19677442, BR24993023, BR24992841, BR21881970) and Nazarbayev University CRP project - 211123CRP1608.

The authors state that the data presented in the manuscript have not been published and are not under consideration elsewhere.

References:

- Alves A.C., Benito-Vicente A., Medeiros A.M., Reeves K., Martin C., Bourbon M. Further evidence of novel APOB mutations as a cause of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2018. Vol. 277. pp. 448–456.
- Bloch K. Sterol structure and membrane function. *Current Topics in Cellular Regulation*. 1981. Pp. 289–299.
- Brinton E.A., Hopkins P.N., Hegele R.A., Geller A.S., Polisecki E.Y., Diffenderfer M.R., Schaefer E.J. The association between hypercholesterolemia and sitosterolemia, and report of a sitosterolemia kindred. *Journal of Clinical Lipidology*. 2017. Vol. 12, iss. 1. pp. 152–161.
- Davis H.R., Zhu L., Hoos L.M., Tetzloff G., Maguire M., Liu J., Yao X., Iyer S.P.N., Lam M., Lund E.G., Detmers P.A., Graziano M.P., Altmann S.W. Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis. *Journal of Biological Chemistry*. 2004. Vol. 279, iss. 32. Pp. 33586–33592.
- Duan L., Wang H.H., Ohashi A., Wang D.Q. Role of intestinal sterol transporters Abcg5, Abcg8, and Npc1l1 in cholesterol absorption in mice: gender and age effects. *AJP Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2005. Vol. 290, iss. 2. Pp. G269–G276.

6. Farhat D., Rezaei F., Ristovski M., Yang Y., Stancescu A., Dzimkova L., Samnani S., Couture J., Lee J. Structural analysis of cholesterol binding and sterol selectivity by ABCG5/G8. *Journal of Molecular Biology*. 2022. Vol. 434, iss. 20. pp. 167-795.
7. Gachumi G., El-Anead A. Mass spectrometric approaches for the analysis of phytosterols in biological samples. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2017. Vol. 65, iss. 47. pp. 10141-10156.
8. Gälman C., Bonde Y., Matasconi M., Angelin B., Rudling M. Dramatically increased intestinal absorption of cholesterol following hypophysectomy is normalized by thyroid hormone. *Gastroenterology*. 2008. Vol. 134, iss. 4. pp. 1127-1136.
9. Goldstein J.L., Brown M.S. Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblasts. *Journal of Biological Chemistry*. 1974. Vol. 249, iss. 16. pp. 5153-5162.
10. Graf G.A., Li W., Gerard R.D., Gelissen I., White A., Cohen J.C., Hobbs H.H. Coexpression of ATP-binding cassette proteins ABCG5 and ABCG8 permits their transport to the apical surface. *Journal of Clinical Investigation*. 2002. Vol. 110, iss. 5. pp. 659-669.
11. Hazard S.E., Patel S.B. Sterolins ABCG5 and ABCG8: regulators of whole body dietary sterols. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. 2006. Vol. 453, iss. 5. pp. 745-752.
12. Karpowich N., Martsinkevich O., Millen L., Yuan Y., Dai P.L., MacVey K., Thomas P.J., Hunt J.F. Crystal structures of the MJ1267 ATP binding cassette reveal an Induced-Fit effect at the ATPase active site of an ABC transporter. *Structure*. 2001. Vol. 9, iss. 7. pp. 571-586.
13. Kidambi S., Patel S.B. Sitosterolaemia: pathophysiology, clinical presentation and laboratory diagnosis. *Journal of Clinical Pathology*. 2008. Vol. 61, no. 5. pp. 588-594.
14. Kopanos C., Tsiolkas V., Kouris A., Chapple C.E., Aguilera M.A., Meyer R., Massouras A. VarSome: the human genomic variant search engine. *Bioinformatics*. 2018. Vol. 35, iss. 11. pp. 1978-1980.
15. Lee J., Kinch L.N., Borek D.M., Wang J., Urbatsch I.L., Xie X., Grishin N.V., Cohen J.C., Otwinowski Z., Hobbs H.H., Rosenbaum D.M. Crystal structure of the human sterol transporter ABCG5/ABCG8. *Nature*. 2016. Vol. 533, iss. 7604. Pp. 561-564.
16. Lee M.-H., Lu K., Patel S.B. Genetic basis of sitosterolemia. *Current Opinion in Lipidology*. 2001. Vol. 12, iss. 2. pp. 141-149.
17. Lu K., Lee M., Hazard S., Brooks-Wilson A., Hidaka H., Kojima H., Ose L., Stalenhoef A.F., Miettinen T., Bjorkhem I., Bruckert E., Pandya A., Brewer H.B., Salen G., Dean M., Srivastava A., Patel S.B. Two genes that map to the STSL locus cause sitosterolemia: genomic structure and spectrum of mutations involving sterolin-1 and sterolin-2, encoded by ABCG5 and ABCG8, respectively. *The American Journal of Human Genetics*. 2001. Vol. 69, iss. 2. pp. 278-290.
18. Miettinen T.A. Phytosterolaemia, xanthomatosis and premature atherosclerotic arterial disease: a case with high plant sterol absorption, impaired sterol elimination and low cholesterol synthesis. *European Journal of Clinical Investigation*. 1980. Vol. 10, iss. 1. pp. 27-35.
19. Miettinen T.A., Klett E.L., Gylling H., Isoniemi H., Patel S.B. Liver transplantation in a patient with sitosterolemia and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130, iss. 2. pp. 542-547.
20. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S., Wiklund O., Hegele R.A., Raal F.J., et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34, iss. 45. pp. 3478-3490.
21. Patel S.B., Salen G., Hidaka H., Kwiterovich P.O., Stalenhoef A.F., Miettinen T.A., Grundy S.M., Lee M.H., Rubenstein J.S., Polymeropoulos M.H., Brownstein M.J. Mapping a gene involved in regulating dietary cholesterol absorption. The sitosterolemia locus is found at chromosome 2p21. *Journal of Clinical Investigation*. 1998. Vol. 102, iss. 5. pp. 1041-1044.
22. Peet D.J., Turley S.D., Ma W., Janowski B.A., Lobaccaro J.A., Hammer R.E., Mangelsdorf D.J. Cholesterol and bile acid metabolism are impaired in mice lacking the nuclear oxysterol receptor LXRA. *Cell*. 1998. Vol. 93, iss. 5. pp. 693-704.
23. Plosch T., Bloks V.W., Terasawa Y., Berdy S., Siegler K., van der Sluijs F., Kema I.P., Groen A.K., Shan B., Kuipers F., Schwartz M. Sitosterolemia in ABC-transporter G5-deficient mice is aggravated on activation of the liver-X receptor (Retraction of vol 126, pg 290, 2004). *Gastroenterology*. 2004. Vol. 126, iss. 3. pp. 944.
24. Qin M., Luo P., Wen X., Li J. Misdiagnosis of sitosterolemia in a patient as Evans syndrome and familial hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*. 2021. Vol. 16, iss. 1. pp. 33-39.
25. Rees D.C., Iolascon A., Carella M., O'Marcaigh A.S., Kendra J.R., Jowitt S.N., Wales J.K., Vora A., et al. Stomatocytic haemolysis and macrothrombocytopenia (Mediterranean stomatocytosis/macrothrombocytopenia) is the haematological presentation of phytosterolaemia. *British Journal of Haematology*. 2005. Vol. 130, iss. 2. pp. 297-309.
26. Repa J.J., Berge K.E., Pomajzl C., Richardson J.A., Hobbs H., Mangelsdorf D.J. Regulation of ATP-binding Cassette Sterol Transporters ABCG5 and ABCG8 by the Liver X Receptors α and β . *Journal of Biological Chemistry*. 2002. Vol. 277, iss. 21. pp. 18793-18800.
27. Salen G., Ahrens E.H., Grundy S.M. Metabolism of β -sitosterol in man. *Journal of Clinical Investigation*. 1970. Vol. 49, iss. 5. Pp. 952-967.
28. Salen G., Patel S., Batta A.K. Sitosterolemia. *Cardiovascular Drug Reviews*. 2002. Vol. 20, iss. 4. pp. 255-270.
29. Salen G., Starc T., Sisk C.M., Patel S.B. Intestinal cholesterol absorption inhibitor ezetimibe added to cholestyramine for sitosterolemia and xanthomatosis. *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130, iss. 6. pp. 1853-1857.
30. Sberna A.L., Assem M., Gautier T., Grober J., Guju B., Jeannin A., De Barros J.P., Athias A., Lagrost L., Masson D. Constitutive androstane receptor activation stimulates faecal bile acid excretion and reverse cholesterol transport in mice. *Journal of Hepatology*. 2010. Vol. 55, №1. pp. 154-161.

31. Tada H., Nohara A., Inazu A., Sakuma N., Mabuchi H., Kawashiri M. Sitosterolemia, hypercholesterolemia, and coronary artery disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2018. Vol. 25, iss. 9. pp. 783–789.
32. Tada H., Okada H., Nomura A., Yashiro S., Nohara A., Ishigaki Y., Takamura M., Kawashiri M. Rare and deleterious mutations in ABCG5/ABCG8 genes contribute to mimicking and worsening of familial hypercholesterolemia phenotype. *Circulation Journal*. 2019. Vol. 83, iss. 9. pp. 1917–1924.
33. Tada M.T., Rocha V.Z., Lima I.R., Oliveira T.G.M., Chacra A.P., Miname M.H., Nunes V.S., Nakandakare E.R., Castelo M.H.C.G., Jannes C.E., Santos R.D., Krieger J.E., Pereira A.C. Screening of ABCG5 and ABCG8 genes for sitosterolemia in a familial hypercholesterolemia cascade screening program. *Circulation Genomic and Precision Medicine*. 2022. Vol. 15, iss. 3. pp. 917–924.
34. Vrablik M., Tichý L., Freiburger T., Blaha V., Satny M., Hubacek J.A. Genetics of Familial Hypercholesterolemia: new insights. *Frontiers in Genetics*. 2020. Vol. 11. pp. 125–136.
35. Wang J., Einarsson C., Murphy C., Parini P., Björkhem I., Gåfvels M., Eggertsen G. Studies on LXR- and FXR-mediated effects on cholesterol homeostasis in normal and cholic acid-depleted mice. *Journal of Lipid Research*. 2005. Vol. 47, iss. 2. pp. 421–430.
36. Wang J., Grishin N.V., Kinch L., Cohen J.C., Hobbs H.H., Xie X. Sequences in the nonconsensus nucleotide-binding domain of ABCG5/ABCG8 required for sterol transport. *Journal of Biological Chemistry*. 2011. Vol. 286, iss. 9. pp. 7308–7314.
37. Wang J., Mitsche M.A., Lütjohann D., Cohen J.C., Xie X., Hobbs H.H. Relative roles of ABCG5/ABCG8 in liver and intestine. *Journal of Lipid Research*. 2014. Vol. 56, iss. 2. pp. 319–330.
38. Wang Z., Cao L., Su Y., Wang G., Wang R., Yu Z., Bai X., Ruan C. Specific macrothrombocytopenia/hemolytic anemia associated with sitosterolemia. *American Journal of Hematology*. 2013. Vol. 89, iss. 3. pp. 320–324.
39. Williams K., Segard A., Graf G.A. Sitosterolemia: Twenty years of discovery of the function of ABCG5/ABCG8. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, iss. 5. p. 2641.
40. Yu L., Gupta S., Xu F., Liverman A.D., Moschetta A., Mangelsdorf D.J., Repa J.J., Hobbs H.H., Cohen J.C. Expression of ABCG5 and ABCG8 is required for regulation of biliary cholesterol secretion. *Journal of Biological Chemistry*. 2004. Vol. 280, iss. 10. pp. 8742–8747.
41. Yu L., Von Bergmann K., Lütjohann D., Hobbs H.H., Cohen J.C. Selective sterol accumulation in ABCG5/ABCG8-deficient mice. *Journal of Lipid Research*. 2004. Vol. 45, iss. 2. pp. 301–307.
42. Zein A.A., Kaur R., Hussein T.O., Graf G.A., Lee J. ABCG5/G8: a structural view to pathophysiology of the hepatobiliary cholesterol secretion. *Biochemical Society Transactions*. 2019. Vol. 47, iss. 5. pp. 1259–1268.

Information about the authors:

- ¹ **Rassul D. Shokenov** - Assistant researcher, Laboratory of Genomic and Personalized Medicine, ph.: +7(777)2648151, e-mail: rassul.shokenov@nu.edu.kz, <https://orcid.org/0009-0007-2867-3126>, Astana, Kazakhstan;
- ^{1,2} **Tomiris K. Shakhmarova**, - Assistant researcher, Laboratory of Genomic and Personalized Medicine, ph.: +7(771)1344439, e-mail: tomiris.shakhmarova@nu.edu.kz, <https://orcid.org/0009-0008-6884-3908>, Astana, Kazakhstan;
- ^{1,2} **Zhanel Zh. Mirmanova** -Assistant researcher, Laboratory of Genomic and Personalized Medicine, ph.: 8 777 936-3353, e-mail: zhanel.mirmanova@nu.edu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-0284-3891>, г. Астана, Республика Казахстан
- ^{1,2} **Ayaulym Ye. Chamoieva** – Assistant researcher, Laboratory of Genomic and Personalized Medicine, ph.: 8 771 833-1531, e-mail: ayaulym.chamoieva@nu.edu.kz, <https://orcid.org/0000-0003-0877-3537>, Astana, Kazakhstan
- ^{1,2} **Madina R. Zhalbinova** - Researcher, Laboratory of Genomic and Personalized Medicine, ph.: 8 (7172) 70-4542, e-mail: madina.zhalbinova@nu.edu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-9704-8913>, г. Astana, Kazakhstan
- ^{1,2} **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, <https://orcid.org/0000-0002-8245-2400>, Astana, Kazakhstan
- ³ **Makhabbat S. Bekbssynova** - doctor of medical sciences, Vice president of the Board of Trustees, CF “UMC”, Heart Center, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>, Astana, Kazakhstan
- ^{1,2} **Ainur R. Akilzhanova**, Doctor of Medical Sciences, PhD, M.D., professor, Head of Laboratory of Genomic and Personalized Medicine, Acting director, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana; <https://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

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

Received: 25 July 2024 / Accepted: 22 September 2024 / Published online: 31 October 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.019

UDC 614.2:616-053.3:314.14



THE MAIN TOOLS OF THE CONFIDENTIAL AUDIT OF PERINATAL MORTALITY: A REVIEW

Nazerke E. Samatova¹⁻², <https://orcid.org/0009-0005-1548-8744>

Gulnara M. Kamalbekova¹, <https://orcid.org/0000-0001-9883-6321>

Kulyash K. Jaxalykova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5540-3331>

Aiman A. Mussina¹, <https://orcid.org/0000-0002-4429-6240>

Bekturgan T. Karin¹, <https://orcid.org/0000-0002-8080-787X>

¹ NJSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan;

² «City multifunctional hospital №2», Astana, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. Perinatal mortality audits and reviews are conducted to identify preventable factors in mortality, identify weaknesses in health services, and make recommendations to improve the quality of neonatal care.

This study **aimed** to assess the effectiveness of confidential audit of perinatal mortality through a content analysis of the use of different confidential audit tools in various countries.

Research Strategy. Data were searched in medical databases such as Scopus, Cochrane Library, PubMed, and Embase. 50 relevant articles on the topic were selected, in addition, data from WHO and UNICEF manuals and reports.

Results. The main methods of confidential audit are verbal and social autopsy, analysis and expert evaluation of medical history and clinical cases, classification of suboptimal help, and a combination of these methods. Identification of modifiable factors is widely and effectively used in many countries. The involvement of bereaved parents in the audit process has benefits and value for parents and healthcare providers, and it has gradually been introduced into the audit process in some countries.

In the Netherlands, a decrease in perinatal mortality from 2.3 to 2.0/1000 births ($p < 0.00001$) was observed during the audit between 2010 and 2012 [15]. A meta-analysis of 7 studies also found that perinatal mortality decreased by an average of 30% (95% confidence interval, 21 to 38%) in low- and middle-income countries following perinatal audits [42]. In Uganda, the perinatal mortality rate was 47.9 deaths per 1000 births in 2008 after the introduction of the audit, compared to 52.8 per 1000 births in 2007 [37].

Conclusions. Based on the review, it can be concluded that the main tools of confidential audit, such as identification of suboptimal care, modifiable factors, and expert assessment, are used quite effectively in different countries. According to the meta-analysis and systematic review, perinatal mortality is reduced by audits in both developed and developing countries. Perinatal mortality reviews should be continued to better understand the effectiveness of audit.

Key words: perinatal audit, perinatal mortality, confidential audit, newborns, neonatal mortality.

Резюме

ОСНОВНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ КОНФИДЕНЦИАЛЬНОГО АУДИТА ПЕРИНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Назерке Е. Саматова¹⁻², <https://orcid.org/0009-0005-1548-8744>

Гулнара М. Камалбекова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9883-6321>

Куляш К. Джаксалыкова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5540-3331>

Айман А. Мусина¹, <https://orcid.org/0000-0002-4429-6240>

Бектурган Т. Карин¹, <https://orcid.org/0000-0002-8080-787X>

¹ НАО «Медицинский Университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;

² ГКП на ПХВ «Многопрофильная Городская Больница №2», г. Астана, Республика Казахстан.

Введение. Аудиты и обзоры перинатальной смертности проводятся для выявления предотвратимых факторов смертности, выявления слабых мест в медицинских услугах и выработки рекомендаций для улучшения качества ухода новорожденных.

Целью работы была оценка эффективности проведения конфиденциального аудита перинатальной смертности с помощью контент анализа использования различных инструментов конфиденциального аудита в разных странах.

Стратегия поиска. Был проведен поиск данных в медицинских базах, таких как Scopus, Cochrane Library, PubMed, Embase. Были отобраны 50 актуальных статей по данной теме, а также данные из Руководств и отчетов ВОЗ и ЮНИСЕФ.

Результаты. Основными методами конфиденциального аудита являются вербальная и социальная аутопсия, анализ и экспертная оценка истории и клинических случаев, классификация субоптимальных помощей, а также комбинирование данных методов. Выявление предотвратимых факторов смертности широко и эффективно используется во многих странах. Вовлечение в процесс аудита родителей, перенесших утрату ребенка, имеет пользу и ценность для родителей и медицинских работников, и начал постепенно внедряться в процесс аудита в некоторых странах.

В Нидерландах во время проведения аудита отмечается снижение перинатальной смертности с 2,3 до 2,0/1000 рождений ($p < 0,00001$) в 2010-2012 годах. [25] Также мета анализ 7 исследований показал, что по проведенным перинатальным аудитам в странах с низким и средним доходом снижение перинатальной смертности приходило в среднем на 30% (95% доверительный интервал, от 21 до 38%) [26]. В Уганде показатель перинатальной смертности составил 47,9 смертей на 1000 родов в 2008 году после введения аудита по сравнению с 52,8 на 1000 родов в 2007 году. [27]

Выводы. По проведенному обзору можно сделать вывод, что основные инструменты конфиденциального аудита, такие, как выявление субоптимальных помощей, предотвратимых факторов риска и экспертная оценка, достаточно эффективно применяются в различных странах. По данным мета-анализа и систематического обзора можно увидеть снижение перинатальной смертности во время проведения аудита, как в развитых странах, так и в развивающихся. Следует продолжать проводить обзоры перинатальной смертности для более точного понимания эффективности аудита.

Ключевые слова: перинатальный аудит, перинатальная смертность, субстандартные помощи, субоптимальная помощь, инструменты конфиденциального аудита перинатальной смертности.

Түйіндеме

ПЕРИНАТАЛДЫҚ ӨЛІМ-ЖІТІМНІҢ ҚҰПИЯ АУДИТІНІҢ НЕГІЗГІ ҚҰРАЛДАРЫ: ӘДЕБИ ШОЛУ

Назерке Е. Саматова¹⁻², <https://orcid.org/0009-0005-1548-8744>

Гульнара М, Камалбекова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9883-6321>

Куляш К. Джаксалыкова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5540-3331>

Айман А. Мусина¹, <https://orcid.org/0000-0002-4429-6240>

Бектурган Т. Карин¹, <https://orcid.org/0000-0002-8080-787X>

¹ «Астана Медицина Университеті» ҚЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

² «№2 Көпбейінді қалалық аурухана» ШЖҚ МКК, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Перинаталдық өлім-жітімнің аудиттері мен шолулары өлімнің туындауына ықпал еткен алдын алуға болатын факторларды анықтау, медициналық қызметтердегі әлсіз жерлерді анықтау және жаңа туған нәрестелерге күтім жасау сапасын жақсарту бойынша ұсыныстар жасау үшін жүргізіледі.

Мақсат. Бұл жұмыстың мақсаты болып перинаталдық өлім-жітімнің құпия аудитін жүргізудің тиімділігін әртүрлі елдерде құпия аудит құралдарын пайдалану туралы контент анализ жасау арқылы бағалау болып табылады.

Іздеу стратегиясы. Scopus, Cochrane Library, PubMed, Embase сияқты медициналық базаларда деректерді іздеу жүргізілді. Осы тақырып бойынша 50 өзекті мақала таңдалды, сондай-ақ ДДҰ және ЮНИСЕФ нұсқаулықтары мен есептемелерінен алынған мәліметтер.

Нәтижесі. Құпия аудиттің негізгі әдістері ауызыша және әлеуметтік аутопсия, тарих пен клиникалық жағдайларды талдау және сараптамалық бағалау, оңтайлы емес көмек түрлерін жіктеу және осы әдістерді біріктіру болып табылады. Өлім-жітімнің субстандартты факторларын анықтау көптеген елдерде кеңінен және тиімді қолданылады. Баласы шетінеген ата-аналарды аудит процесіне тарту ата-аналар мен медицина қызметкерлері үшін пайдалы және құнды болып табылады және кейбір елдерде аудит процесіне біртіндеп енгізіле бастады.

Нидерланды елінде аудит жүргізу барысында 2010-2012 жылдары перинаталдық өлім-жітім 2,3-тен 2,0/1000 дейін ($P < 0,00001$) төмендеуі байқалады [15]. Сондай-ақ 7 зерттеудің мета-талдауы табысы төмен және орташа елдерде жүргізілген перинаталдық аудиттер бойынша перинаталдық өлім-жітімнің төмендеуі орта есеппен 30% - ға (95% сенімділік аралығы, 21-ден 38% - ға дейін) келгенін көрсетті [42]. Уганда елінде перинаталдық өлім-жітім 2007 жылы 1000 босануға шаққанда 52,8, ал аудит енгізілгеннен кейін 2008 жылы 1000 босануға шаққанда 47,9 өлімді құрады [37].

Қорытынды. Зерттеуге сәйкес, оңтайлы емес көмекті анықтау, субстандартты факторларды және сараптамалық бағалау сияқты құпия аудиттің негізгі құралдары әртүрлі елдерде тиімді қолданылады деген қорытынды жасауға болады. Мета-талдау және жүйелі шолу деректері бойынша дамыған елдерде де, дамушы елдерде де аудит жүргізу кезінде перинаталдық өлім-жітімнің төмендегенін көруге болады. Аудиттің тиімділігін дәлірек түсіну үшін перинаталдық өлім-жітімге шолулар жүргізуді жалғастыру керек.

Түйін сөздер: перинаталдық аудит, перинаталдық өлім, құпия аудит, жаңа туған нәрестелер, неонаталды өлім.

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Samatova N.E., Kamalbekova G.M., Jaxalykova K.K., Mussina A.A., Karin B.T. The main tools of the confidential audit of perinatal mortality: a review // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2024. Vol.26 (5), pp. 150-159. doi 10.34689/SH.2024.26.5.019

Саматова Н.Е., Камалбекова Г.М., Джаксалькова К.К., Мусина А.А., Карин Б.Т. Основные инструменты конфиденциального аудита перинатальной смертности: обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (5). С. 150-159. doi 10.34689/SH.2024.26.5.019

Саматова Н.Е., Камалбекова Г.М., Джаксалькова К.К., Мусина А.А., Карин Б.Т. Перинаталдық өлім-жітімнің құпия аудитінің негізгі құралдары: әдеби шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (5). Б. 150-159. doi 10.34689/SH.2024.26.5.019

Introduction

The confidential audit, with a similar methodology to the current audit, began in the early 20th century. The United Kingdom began a confidential audit of maternal mortality in 1928, and the study was extended to a national level in 1985. The most famous audit was conducted in this country in 1998, after which the country experienced a significant reduction in maternal mortality. The development of perinatal audit began after the introduction of maternal mortality audit.

In the Republic of Kazakhstan (RK), a confidential national audit of maternal mortality and an audit of critical cases in obstetric practice have been conducted since 2009. The perinatal audit in the RK started in 2016 on the initiative of the Ministry of Healthcare and Social Development of the RK and with the support of the United Nations Children's Fund (UNICEF). On 4 October 2016, the Ministry of Healthcare and Social Development of the RK approved the Order № 124-4 "Measures for organizing a confidential audit of maternal and perinatal mortality, critical cases in obstetric practice". In 2017, the perinatal audit began in 6 pilot institutions of the country with a large number of births - in cities such as Astana, Shymkent, Aktobe, Taraz, Karaganda and Pavlodar [2]. Since 2018, the audit has been gradually implemented in other regions. The first confidential perinatal audit in our country covered cases of ante-, intrapartum, and early neonatal mortality of newborns with a birth weight of 2500 grams and above, as well as 37 weeks and above gestational age. [4].

At present, the introduction of confidential audit of neonatal mortality is being carried out separately from perinatal audit, covering all regions of Kazakhstan. On 28 October 2020, the Order of the Minister of Healthcare of the Republic of Kazakhstan № RK DSM-164/2020 "On Approval of the Rules of Confidential Audit in Medical Organizations" was adopted [1]. The principles and approaches outlined in the manual «Making every baby count: audit and review of stillbirths and neonatal deaths» by the World Health Organization (WHO) (Geneva, Switzerland, 2016) are followed when conducting a confidential audit [30].

Other nations, such as the Republic of South Africa, have also conducted neonatal audits separately from perinatal mortality audits, as in our country. [31].

A significant reduction in child mortality, including neonatal mortality, is possible, but only if each country successfully makes active efforts to ensure coverage of activities under the WHO plans to reduce under-five and neonatal mortality [48]. In the Republic of Kazakhstan, there

are still sufficient reserves to reduce neonatal mortality by improving the quality of newborn care [5].

This study **aimed** to evaluate the effectiveness of confidential audit of perinatal mortality by analyzing the use of different confidential audit tools in different countries.

Research Strategy.

This article conducted a content analysis of the use of confidential perinatal mortality audit tools and their effectiveness in various countries. Data were searched in medical databases such as Scopus, Web of Science, Cochrane Library, PubMed, and Embase. Reference lists of included articles were also searched. Various guidelines and manuals have been used to find the definition and standards of auditing. There were «Making every baby count: audit and review of stillbirths and neonatal deaths» (WHO, 2016) [30], «Neonatal and perinatal mortality: country, regional and global estimates» (WHO, 2006) [49] and «Standards for improving quality of maternal and newborn care in health facilities» (WHO, 2016) [44]. Information from the following reports has been used for statistical data such as «The first report on the results of perinatal audit in pilot institutions of the Republic of Kazakhstan» (UNICEF, 2018) [2], «Levels and trends in child mortality» (WHO, 2022, 2023) [29], and data from the Republican Centre for Electronic Health (2023) [3]. 50 relevant articles on the topic from 2000 to 2024 and manuals were selected, most of which (36) were articles from the last ten years. The number of eligible articles is determined by the lack of confidential audits worldwide, especially in low-income countries [33]. However, the largest proportion of neonatal mortality worldwide occurs in sub-Saharan Africa [29]. The search strategy included searching for different combinations of keywords: «perinatal audit», «confidential audit of perinatal mortality», «perinatal mortality», «substandard factors of perinatal death», «clinical audit».

Results of the study

A confidential audit of perinatal deaths is an anonymous, systematic, and multidisciplinary study that identifies causes of death and its preventable factors [2]. It is the process of assessing factors leading to perinatal losses and identifying reserves to reduce mortality in the perinatal period, which includes fetal or neonatal deaths between the 22nd week of gestation and 7 days after birth (early neonatal period). [49].

Perinatal mortality audits and reviews are conducted to identify factors contributing to suboptimal care, identify weaknesses in health services, and make recommendations to improve the quality of neonatal care.

These reviews can be conducted in a variety of ways at local, national, and international levels, involving clinicians, experts, and more recently, bereaved parents.

Key tools for conducting perinatal audits

The main methods of confidential audit are verbal and social autopsy, analysis and expert assessment of history and clinical cases, identification of substandard/suboptimal care, identification of preventable mortality factors, and combinations of these methods. Verbal and social autopsies can be conducted with families who have lost a child or with health professionals involved in the care of a deceased child. In addition, there are various categorizations and classifications of levels of care, a nosology of death, and others. For example, the International Classification of Diseases (ICD-10), Wigglesworth or Nordic Baltic ('when'), ReCoDe ('what') and Tulip ('why'), and others [20]. An important confidential audit tool widely used in different countries is the identification of preventable mortality factors and substandard care factors. According to the Groningen Classification, substandard or preventable mortality factors have been categorized as: equipment and supplies, medicines, additional examinations, transport, documentation, communication, medical practice, other and unclassified [45]. When conducting an audit, national experts select the most appropriate confidential audit methods for their country. In developed countries, peer review is most commonly used in consilience meetings where a large number of doctors and health professionals are present. In Kazakhstan, peer review is conducted by independent experts through online confidential audit sessions involving neonatologists, heads of departments, and residents from all regions of Kazakhstan.

In many countries, external audits are most often used. External audits are carried out by independent experts from other healthcare institutions to provide an objective assessment of performance. In the Northern Region of the Netherlands, an internal method of auditing perinatal mortality based on the organizations where the deaths occurred has been used effectively. An internal audit of perinatal mortality was conducted in 15 perinatal centres in the Northern Region of the Netherlands. The audit was carried out at the hospitals where the deaths had occurred [46].

Preventable mortality factors identified during the confidential audit of perinatal death

In the Netherlands audit mentioned above, a total of 677 professionals involved in the management of 112 perinatal deaths were present at various meetings: obstetricians, neonatologists, nurses, midwives, hospital management, and others. 163 substandard mortality factors were identified. The study found that 31% of neonatal care did not follow protocols (guidelines), 23% did not follow standard practice, 28% had documentation errors and 13% had inadequate communication between people involved in care. In order to identify substandard factors, this study used a questionnaire with 6 'what' questions. For example: "What happened?", "What should be done to prevent substandard factors further?" and others [46].

While the Netherlands initially had a nationwide perinatal mortality audit that included both preterm and full-term infants, the Netherlands has recently conducted audits

on specific issues. For example, a mortality audit of late preterm newborns was conducted in the Netherlands in 2017-2019 [7]. In recent years, an audit has been undertaken to identify suboptimal factors in the care of refugee mothers and their newborns, which is relevant to the current policy situation [47], [18]. An audit of refugees identified 29 suboptimal care related to help-seeking, availability of services, or quality of care [47]. In the audit of late preterm newborns, 52 factors contributing to improved care were identified. The most important factors in this audit were inappropriate organization of neonatal care, ambiguities in the distribution of responsibilities and procedures in the work, poor communication between health professionals, and inadequate fetal monitoring with cardiotocography (CTG) [7]. Inadequate CTG has been found in many other studies. For example, in a perinatal audit of term newborns, also conducted in the Netherlands [28]. In the Tanzanian audit, inadequate fetal heart rate monitoring was found in 40% of the deaths investigated [25]. In Belgium, a perinatal audit was conducted in 2012 aimed at one factor: the analysis of cases of intrauterine asphyxia [13]. In Addis Ababa, Ethiopia, a prospective audit of stillbirths and early neonatal deaths has been conducted, and quality improvement programs are being implemented, based on audit [11].

In our country, a current audit is also being conducted on a specific issue, namely the neonatal audit of premature infants below 37 weeks. Because 70% of mortality accounts for the share of premature deaths, despite the fact that in the general population of newborns, premature infants (with a body weight of less than 2500 grams) represent only about 5% (2023, Republican Centre for Electronic Health) [3].

In a systematic review of audits in low-income countries, a total of 31 preventable factors related to newborn care were identified in 36 selected articles. The preventable factors were categorized as follows:

- 1) Factors related to the provided care and errors of health care workers;
- 2) Administrative factors related to hospital management: financial, human resources, lack of drugs, etc.;
- 3) Patient-focused factors. From this review, the authors concluded that understanding and categorizing preventable factors in neonatal care is an effective strategy that can be acted upon quite effectively [40].

This method of classifying preventable factors was also used in a systematic review by *Merali H.S. et al.* [33]. The Republic of Kazakhstan also uses a similar categorization of mortality factors.

Another systematic review was conducted by selecting 44 studies and 6,205 maternal mortality audits to analyze and organize knowledge about preventable factors for maternal and perinatal deaths that have been identified through audits in low- and lower-middle-income countries, such as India, Pakistan, Nigeria, and others. Preventable factors were categorized into 4 groups:

- 1) Health worker-oriented (related to low-quality work of health workers) accounted for the majority - 66.7%;
- 2) Patient-oriented - 14.3%.
- 3) Administrative factors - 11.9%;

4) The least (7.1%) were attributed to transport of the woman in labor.

The study identified factors such as suboptimal performance of health workers, inadequate neonatal resuscitation, errors in diagnosis and treatment of neonatal infection, cultural views on treatment methods, unsanitary environment, lack of medicines, and inadequate medical equipment in hospitals [33]. In an audit conducted in rural India, the major causes of neonatal mortality were infections, congenital malformations, complications of prematurity, intrauterine complications, and unknown [34]. A study in Nepal found an association between perinatal mortality and maternal socio-economic and housing conditions. Women living in rural and mountainous areas, young mothers aged 15-18 years or 19-24 years, women who were uneducated, had more than 4 children less than 2 years apart, and had poor sanitary living conditions had higher perinatal mortality (95% CI) [17].

Sub-Saharan Africa has the highest neonatal mortality rate at 27 deaths per 1,000 live births (WHO) [19],[29]. Therefore, the introduction and implementation of perinatal audits in Africa are increasing, the most commonly used audit tool is the identification of preventable mortality factors.

The audit in Ghana identified 38 factors that contributed to early neonatal mortality a total of 254 times: 17 factors related to health care workers were observed 141 times (55.5%); 4 factors related to transport and communication occurred 43 times (16.9%), 7 factors related to the health facility occurred 31 times (12.2%) [50].

A perinatal audit in Lesotho, Africa, found that a significant number of perinatal deaths were due to avoidable factors, namely delay in seeking medical attention, inadequate response to antenatal haemorrhage and inadequate response to weak fetal movements. Also notable were factors related to medical staff, such as inappropriate use of the partograph, insufficient number of records, and other problems with medical staff. Lack of beds and ventilators in the intensive care unit and lack of resuscitation equipment were the most common administrative problems [38].

A perinatal audit in Ethiopia identified a low number of antenatal care visits, small for gestational age, low birth weight, low maternal hemoglobin level, and pregnancy-induced hypertension as independent factors that increased the risk of perinatal mortality [14].

Another perinatal audit conducted in Tanzania identified maternal factors that were likely to contribute to perinatal mortality: inadequate/late antenatal care visits and home deliveries. In 12% of cases, there was inadequate monitoring of labor, and as many as 62% had documentation errors, which the researchers believe may also have contributed to perinatal mortality [32]. This audit shows that there is a high probability of preventing intrauterine stillbirths and early neonatal deaths. Women should be encouraged to receive appropriate antenatal care, use health facilities during labor and improve maternal and neonatal care in health facilities. The importance of identifying preventable factors in perinatal mortality is aimed at developing further interventions to reduce or eliminate these factors. For example, previous studies that identified preventable factors such as lack of communication and

communication between workers involved in maternal and perinatal deaths, this factor has been more or less eliminated in South Africa [27].

The method of categorization by level of care

Categorization by the level of care is also an effective method, but should be refined to be more specific about the problem [11]. A perinatal audit in Rwanda found that 37% of deaths in Rwanda were associated with problems of suboptimal care, i.e. inadequate volume or quality of care provided: inadequate diagnosis, inappropriate emergency management, and others [35]. In Uganda, more than half of the cases (53%) were found to have optimal care, while the remaining cases had varying levels of acceptability. The highest proportion of suboptimal care (11.8%) was in early neonatal mortality [36].

In India, in Karnataka state, an expert panel was formed as part of the ongoing perinatal audit system to identify mortality-related factors. This audit used a method of categorizing mortality: whether perinatal deaths were preventable, possibly preventable, or not preventable. Overall, the researchers concluded that the expert panels were quite effective in identifying substandard mortality factors and the level of quality of care provided, i.e., how preventable the death was [22].

In disadvantaged areas of France, experts identified suboptimal factors in 73.2% of perinatal deaths, and 33.9% of cases were considered probably preventable [43].

Measuring levels and causes of neonatal and fetal mortality is essential for understanding priority areas for intervention and monitoring interventions at global, national, regional and local levels [9], [44].

A systematic review (Pattinson et al.) found that the value of recording suboptimal care in reducing perinatal mortality is unknown. [41]. Further research is needed to explore the benefits of the level of care categorization method.

Effectiveness of confidential audit of perinatal mortality implementation

Significant international efforts are underway to reduce perinatal deaths and adverse events, including initiatives such as the WHO's Every Newborn Action Plan (ENAP) and Every Child Counts in the United Kingdom.

Maternal and perinatal mortality audits are widely recommended as a measure to reduce maternal and perinatal mortality as well as to improve the quality of care and may be a key to achieving the UN Sustainable Development Goals (WHO, 2013,2016).

A large confidential audit was conducted in the Netherlands, involving 645 analyses of neonatal death histories and sessions with 33 health professionals. During the audit, perinatal mortality decreased from 2.3 to 2.0/1000 births between 2010 and 2012 ($p < 0.00001$) [15]. A meta-analysis of 7 studies also found that perinatal audits in low- and middle-income countries reduced perinatal mortality by an average of 30% (95% confidence interval, 21 to 38%) [42]. In Uganda, the perinatal mortality rate was 47.9 deaths per 1000 births in 2008 after the introduction of audits, compared with 52.8 per 1000 births in 2007 [37]. These studies demonstrate the effectiveness and role of confidential audits in reducing perinatal mortality in both developing and developed countries.

Based on the results of the above systematic review of randomized controlled trials (Pattinson et al.), more research is needed on the effectiveness of perinatal audits. However, the evidence clearly shows more benefits than harms. Maternal and perinatal mortality reviews should continue to be conducted to better understand the effectiveness of audits [41]. Confidential audits of perinatal mortality are important to identify factors contributing to mortality and develop recommendations to eliminate them [24].

Preventing avoidable deaths involves implementing and improving care strategies, increasing coverage of interventions, and covering the period before pregnancy, antenatal, intrapartum, and immediate postnatal periods, as well as neonatal and child health care. It is estimated that quality family and pregnancy planning can lead to a reduction in child mortality by 47 percent and stillbirths by 64 percent. Expanding intervention coverage of antenatal, prenatal, intrapartum, and postpartum interventions can prevent 71% of neonatal deaths by 2025 (1.9 million (range 1.6-2.1 million)), 33% of stillbirths (0.82 million (0.60-0.93 million)) and 51% of maternal deaths (0.16 million (0.14-0.17 million)) per year [6].

To achieve the goal of reducing perinatal mortality, it is essential that the audit cycle should end with the monitoring and subsequent reassessment of recommended changes; and the development, implementation, and monitoring of action plans to improve the quality of care [16], [21]. For example, as a result of the perinatal audit, the State of Louisiana implemented 9 public health programs based on the audit. In the Netherlands, a total of 603 recommendations were developed, most of which were implemented (75%) [21]. Perinatal audit researchers in the Western Cape Province of South Africa suggest four strategies for implementing and scaling up the program and recommend that, for more effective results, training of health workers should be conducted in parallel with perinatal audits. Also, national audit programs should be continuously expanded and developed, and functional structures should be established to oversee the implementation and enforcement of the recommendations [27].

Involvement of parents in perinatal mortality audits

The involvement of parents of deceased newborns in the process of analyzing perinatal mortality is important, and it is being gradually designed and developed in recent years [23].

In a systematic review of tools and programs for the analysis of perinatal mortality in middle- and high-income countries worldwide, parental involvement was one of the tools used in 4 audit programs out of 10 selected. The involvement of parents in the research process should be given due consideration by key stakeholders [39]. According to this review, parental involvement in perinatal audits improves the perinatal mortality audit system, so parental involvement is valuable and beneficial to both parents and auditors [8],[10].

In Australia and New Zealand, IMPROVE e-learning was launched in December 2019 to train health professionals who support families experiencing perinatal loss. The aims were to improve the delivery of respectful and supportive clinical care and to enhance the practice of perinatal death investigations [12].

In Ireland, the Parents 2 program was introduced, where parents who had experienced the death of a child were invited to a meeting with clinicians and advocates, where the parents' views and feedback were sought to understand the process fully. The researchers suggest that for the parents this helped with bereavement to some extent, as it was an opportunity to be heard and to get answers and plan for future pregnancies based on past mistakes. For the hospital, it is another way of obtaining relevant factual information. 55% of parents had no complaints or concerns about their child's care. Further research is needed to determine the benefits to parents and the hospital of parental participation in the audit [8],[10].

Discussion

Confidential audit of perinatal mortality is conducted to achieve better health care for patients, families, and the community at large, to educate doctors and health care providers, to introduce better practices/procedures and improve existing ones, to monitor and improve the use of health care resources, to identify reserves to reduce perinatal mortality and preventable factors of mortality. Confidential audit is a modern form of quality management in neonatology throughout the country. Confidential audit includes different tools and approaches in different countries.

Expert assessment in perinatal audit effectively identifies preventable mortality factors related to medical staff, transport and communication factors, family and maternal factors, and health facility administrative factors that contribute to perinatal death. Online or offline discussion of the peer review with specialists: neonatologists, obstetricians, midwives and managers, is valuable in educating health care providers and preventing recurrence of errors and preventable factors in the future. Effective implementation of audit-based recommendations and identified reserves to reduce perinatal mortality are essential to prevent likely preventable neonatal deaths.

A decrease in the percentage of suboptimal care where a case was probably/most likely preventable and an increase in the number of suboptimal care where a case was most likely not preventable should indicate an improvement in the quality of care provided.

The use of verbal autopsies (questionnaires) of health workers should be useful in identifying gaps and deficiencies in providing of drugs and medical equipment to perinatal centres, as well as shortages of specialists and health workers. These, in turn, may be factors that have contributed to neonatal deaths. Parental involvement in the audit process has recently been introduced in developed European countries. Research suggests that this tool has benefits for both parents and health professionals. In some countries, psychologists and lawyers are also involved in the process. It is an opportunity for parents to be heard and to be properly informed about the death of their child. It is also an opportunity to get answers to questions that have been bothering them. Educating parents about family or birth factors should help prevent their recurrence when planning future pregnancies. For example, late seeking medical care, not taking antenatal corticosteroid prophylaxis for neonatal respiratory distress syndrome, and others. For healthcare providers, involving parents in the audit helps to

get feedback and understand how satisfied the parents were with the care given to their child and medical advice.

To carry out and complete the perinatal audit effectively, it is important to develop strategies and recommendations based on the findings, put the recommendations into practice, and monitor the implementation of these recommendations.

It is important to acknowledge that there is not enough literature and research on the confidential audit of perinatal and neonatal mortality in extensive medical databases, which hinders the ability to conduct a more comprehensive analysis.

Conclusions

Based on the review, it can be concluded that the basic tools of confidential audit, such as the identification of suboptimal care, preventable risk factors and causes of perinatal mortality, are being used quite effectively in different countries. According to the meta-analysis and the systematic review, a decrease in perinatal mortality can be seen during the audit in both developed and developing countries. However, the role of identifying suboptimal care in reducing perinatal mortality is unclear and requires further research. Perinatal mortality audits are widely recommended as an intervention to reduce perinatal mortality. Studies have also shown that the benefits of conducting audits outweigh the losses. Maternal and perinatal mortality audits should continue to be conducted to understand the effectiveness of audits better.

Conflict of interest: No conflicts of interest arose during the writing of this article.

Funding: none

Authors' contributions: The authors contributed equally to the literature search and selection, writing, and editing.

Literature:

1. «Об утверждении правил проведения конфиденциального аудита в медицинских организациях», Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 28 октября 2020 года № ҚР ДСМ-164/2020. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 30 октября 2020 года № 21561. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021561>. (Дата обращения: 04.02.2024)

2. «Первый отчет по результатам перинатального аудита в пилотных организациях Республики Казахстан», Отчет Unicef, Астана, 2018, <https://www.unicef.org/kazakhstan/media>. (Дата обращения: 04.02.2024)

3. Республиканский центр электронного здравоохранения, 2023, <https://rcez.kz/> (Дата обращения: 12.01.2024)

4. Чувакова Т.К., Карин Б.Т., Азаматова Э.М., Марат А.М. Результаты первого опыта Казахстана в проведении перинатального аудита. Астана медициналық журналы. 2020, №4(106), С.198-206. .

5. 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.

6. Akseer Nadia, Lawn Joy E., Keenan William, Konstantopoulos Andreas, Cooper Peter, Ismail Zulkifli, Thacker Naveen, Cabral Sergio, Bhutta Zulfiqar A. Ending preventable newborn deaths in a generation. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015 Oct. 131 Suppl 1: S. 43-8, doi: 10.1016/j.ijgo.2015.03.017.

7. Baauw Ludovic, Rosman Ageeth N., van den Akker Thomas H. Lessons learned in cases of late preterm mortality in the Netherlands: Results from nationwide perinatal audits, a mixed method study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*: X, 17, 100179, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2023.100179> .

8. Bakhbaki D., Burden C., Storey C., et al., Parents 2 Study: a qualitative study of the views of healthcare professionals and stakeholders on parental engagement in the perinatal mortality review from 'bottom of the pile' to joint learning'. *BMJ Open*, 2019 Feb 22. 8(11):e023792, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023792>. (Accessed: 20.04.2024)

9. Blencowe Hannah, Calvert Clara, Lawn Joy E., Cousens Dip Simon, Campbell Oona M.R. Measuring maternal, foetal and neonatal mortality: Challenges and solutions. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, Volume 36, October 2016, 14-29, <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.05.006>. (Accessed: 21.04.2024)

10. Burden C., Bakhbaki D., Heazell A.E, et al. Parents' active role and engagement in the review of their stillbirth/perinatal death 2 (PARENTS 2) study: a mixed methods study of implementation. *BMJ Open* 11, 2021 Mar 16. 11(3):e044563. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044563.

11. Demise A., Gebrehiwot Y., Worku B., Spector J.M. Prospective Audit of Avoidable Factors in Institutional Stillbirths and Early Neonatal Deaths at Tikur Anbessa Hospital in Addis Ababa, Ethiopia. *African Journal of Reproductive Health*, December 2015, 19 (4): 78-86, PMID: 27337856, <https://www.jstor.org/stable/24877612>. (Accessed: 20.04.2024)

12. de Barros Medeiros Poliana, Flenady Vicki, Andrews Christine, et al. Evaluation of an online education program for healthcare professionals on best practice management of perinatal deaths: IMPROVE eLearning. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2024. 64: 63–71, DOI: 10.1111/ajo.13743.

13. Dehaene Isabelle, Roelens Kristien, Page Geert. How an extended perinatal audit may improve perinatal policy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, Volume 28, 2015 - Issue 14, P. 1669-1672, doi.org/10.3109/14767058.2014.964673.

14. Dessu Samuel, Zinabu Dawit. Perinatal Mortality and Associated Factors Among Antenatal Care Attended Pregnant Mothers at Public Hospitals in Gamo Zone, Southern Ethiopia, *Front. Pediatr.*, 23 December 2020, Sec. Neonatology, Volume 8 - 2020 | <https://doi.org/10.3389/fped.2020.586747>. (Accessed: 20.04.2024)

15. Eskes Martine, Waelpuut Adja J.M., Erwich Jan Jaap H.M., et al. Term perinatal mortality audit in the Netherlands 2010–2012: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2014. 4:e005652. doi:10.1136/bmjopen-2014-005652

16. Gebhardt G.S., de Waard L. Audit as a tool for improving obstetric care in low- and middle-income countries. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2024. 94, 102477. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2024.102477>. (Accessed: 15.08.2024)
17. Ghimire Pramesh Raj, Agho Kingsley E., Renzaho Andre M. N., Nisha Monjura K., Dibley Michael, Raynes-Greenow Camille. Factors associated with perinatal mortality in Nepal: evidence from Nepal demographic and health survey 2001–2016. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2019 Mar 11.19(1):88, <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2234-6>. (Accessed: 23.04.2024)
18. Gieles Noor C., Tankink Julia B., van Midde Myrthe, Düker Johannes, van der Lans Peggy, Wessels Catherina M., Bloemenkamp Kitty W. M., Bonsel Gouke, van den Akker Thomas, Goosen Simone. Maternal and perinatal outcomes of asylum seekers and undocumented migrants in Europe: a systematic review. *European Journal of Public Health*, 2019 Aug 1;29(4), 714–723, <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckz042>. (Accessed: 21.04.2024)
19. Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015, *The Lancet*, Volume 388, Issue 10053, 8–14 October 2016, 1725-1774, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31575-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31575-6).
20. Gordijn Sanne J., Korteweg Fleurisca J., Erwich Jan Jaap H.M., Holm Jozien P., et al. A multilayered approach for the analysis of perinatal mortality using different classification systems. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 2009 Jun;144(2):99-104. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.01.012.
21. Gutman Arlene, Harty Tommy, O'Donoghue Keelin, Greene Richard, Leitao Sara. Perinatal mortality audits and reporting of perinatal deaths: systematic review of outcomes and barriers. *J Perinat Med*, 2022 Jan 26. 50(6):684-712. doi: 10.1515/jpm-2021-0363.
22. Harsha Kumar H.N., Shantaram B. Baliga, Kushtagi Pralhad, Kamath Nutan; Rao Suchetha S. Utility of Expert Panel to Identify Preventable Perinatal Deaths: Results from Audit Based Interventional Study in Two Districts of Karnataka State, India. *National Journal of Community Medicine*, 1 August 2023, 519-524, DOI 10.55489/njcm.140820233157.
23. Helps Anne, Leitao Sara, Greene Richard, O'Donoghue Keelin. Perinatal mortality audits and reviews: Past, present and the way forward. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 250, 24 – 30, doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.04.054.
24. Helps Anne, Leitao Sara, Gutman Arlene, Greene Richard, O'Donoghue Keelin. National perinatal mortality audits and resultant initiatives in four countries. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 267, December 2021, 111-119, DOI:10.1016/j.ejogrb.2021.10.012.
25. Kidanto Hussein L., Mogren Ingrid, Jos van Roosmalen, Thomas Angela N., Massawe Sirel N., Nystrom Lennarth, Lindmark Gunilla. Introduction of a qualitative perinatal audit at Muhimbili National Hospital, Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009, 9:45, doi:10.1186/1471-2393-9-45.
26. Kinney Mary, Bergh Anne-Marie, Rhoda Natasha, Pattinson Robert, George Asha. Exploring the sustainability of perinatal audit in four district hospitals in the Western Cape, South Africa: a multiple case study approach. *BMJ Global Health* 2022. 7:e009242, doi:10.1136/ bmjgh-2022-00924.
27. Kinney Mary V., George Asha S., Rhoda Natasha R., Pattinson Robert C., Bergh Anne-Marie. From Pre-Implementation to Institutionalization: Lessons From Sustaining a Perinatal Audit Program in South Africa. *Glob Health Sci Pract*, 2023 Apr 28. 11(2):e2200213. doi: 10.9745/GHSP-D-22-00213.
28. Kortekaas Joep C., Scheuer Anke C., Esteriek de Miranda, Aimée E. van Dijk, et al. Perinatal death beyond 41 weeks pregnancy: an evaluation of causes and substandard care factors as identified in perinatal audit in the Netherlands. 2018 Sep 20;18(1):380. doi: 10.1186/s12884-018-1973-0.
29. Levels and trends in child mortality, developed by the United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation, WHO, 2022 report, 2023 report.
30. Making every baby count: audit and review of stillbirths and neonatal deaths: highlights from the World Health Organization 2016 audit guide (2016), WHO/RHR/16.11 WHO/MCA/16.03, 2016, <https://iris.who.int/handle/10665/255034>. (Accessed: 26.04.2024)
31. Marincowitz Gert J.O., Marincowitz Clara Neonatal death audits at Kgapane Hospital, Limpopo province, South African family practice : official journal of the South African Academy of Family Practice/Primary Care, 22 December 2023, 22:65(1):e1-e5. doi: 10.4102/safp.v65i1.5815.
32. Mdoe Paschal, Katengu Sifaeli, Guga Godfrey, Daudi Vickfarajaeli, Kiligo Ibrahim Ernest, Gidabayda Joshua, Massay Catherine, Mkini Felix, Mduma Estomih. Perinatal mortality audit in a rural referral hospital in Tanzania to inform future interventions: A descriptive study. *PLoS ONE* 17(3):e0264904. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264904>. (Accessed: March 11, 2022).
33. Merali H.S., Lipsitz S., Hevelone N., Gawande A.A., Lashoher A., Agrawal P. Spector J: Audit-identified avoidable factors in maternal and perinatal deaths in low resource settings: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014. 14:280–280. 10.1186/1471-2393-14-280. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-280>. (Accessed: 23.04.2024)
34. Monmany Nùria Torre, Astete Joaquín Américo, Dasarath Ramaiah, Suchitra Jyothi, Krauel Xavier, Fillol Manolo, Balasubbaiah Yadamala, Ana Alarcón, Bassat Quique. Extended Perinatal Mortality Audit in a Rural Hospital in India, 2023 Mar. 40(4):375-386, DOI: 10.1055/s-0041-1727220.
35. Musafili Aimable, Persson Lars-Åke, Baribwira Cyprien, Pafs Jessica, Mulindwa Patrick Adam, Essén Birgitta. Case review of perinatal deaths at hospitals in Kigali, Rwanda: perinatal audit with application of a three-delays analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2017 Mar 11;17(1):85. doi: 10.1186/s12884-017-1269-9.

36. Nakibuuka Kirabira Victoria, Aminu Mamuda, Dewez Juan Emmanuel, et al. Prospective study to explore changes in quality of care and perinatal outcomes after implementation of perinatal death audit in Uganda. 2020 Jul 8. 10(7):e027504. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027504.
37. Nakibuuka V.K., Okong P., Waiswa P., Byaruhanga R.N. Perinatal death audits in a peri-urban hospital in Kampala. Uganda. Afr Health Sci. 2012 Dec. 12(4): 435–442. doi: 10.4314/ahs.v12i4.6.
38. Nonyane Rose, du Plessis Emmerentia, Clase Jeannette. Identifying avoidable causes of perinatal deaths in a district hospital in Lesotho. Curationis, 2024 Feb 29;47(1):e1-e8, DOI 10.4102/curationis.v47i1.2497.
39. O'Connor Emily, Leitao Sara, Fogarty Amy P., Greene Richard, O'Donoghue Keelin. A systematic review of standardised tools used in perinatal death review programmes. Women and Birth, 37, 2024, 88–97, <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2023.09.0064>. (Accessed: 15.08.2024)
40. Ogola Muthoni, Njuguna Emily Mbaire, Aluvaala Jalemba, English Mike, Irimu Grace. Audit identified modifiable factors in Hospital Care of Newborns in low-middle income countries: a scoping review. BMC Pediatr, 2022 Feb 18;22(1):99. DOI:10.1186/s12887-021-02965-w. (Accessed: 21.04.2024)
41. Pattinson R.C., Say L., Makin J. D., Bastos M.H. Critical incident audit and feedback to improve perinatal and maternal mortality and morbidity. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19; 2005(4):CD002961, DOI:10.1002/14651858.CD002961.pub2. (Accessed: 20.04.2024)
42. Pattinson_R., Kerber_K., Waiswa_P., Day_L.T., Mussell_F., Asiruddin_S.K., et al., Perinatal mortality audit: counting, accountability, and overcoming challenges in scaling up in low- and middle-income countries. International Journal of Gynecology & Obstetrics 2009. 107 (Suppl, S113-S122, doi: 10.1016/j.ijgo.2009.07.011.
43. Sauvegrain Priscille, Carayol Marion, Piedvache Aurélie, Guéry Esther, Bréart Gérard, Bucourt Martine, Zeitlin Jennifer. the REMIP Investigator Team, Understanding high rates of stillbirth and neonatal death in a disadvantaged, high-migrant district in France: A perinatal audit. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020. 99:1163–1173, DOI: 10.1111/aogs.13838.
44. Standards for improving quality of maternal and newborn care in health facilities, World Health Organization, 2016, ISBN 978 92 4 151121 6 (NLM classification: WA 310).
45. van Diem Mariet Th., Timmer Albertus, Sanne Gordijn J., Bergman Klasien A., Korteweg Fleurisca J., Ravise Joke, Vreugdenhil Ellen, Erwich Jan Jaap H.M. Classification of substandard factors in perinatal care: development and multidisciplinary inter-rater agreement of the Groningen-system. BMC Pregnancy and Childbirth, 2015. 15:215 DOI 10.1186/s12884-015-0638-5.
46. van Diem Mariet Th., Timmer Albertus, Bergman Klasien A., Bouman Katelijne, van Egmond Nico, Stant Dennis A., Ulkeman Lida H.M., Veen Wenda B., Erwich JanJaap H.M. Erwich, The implementation of unit-based perinatal mortality audit in perinatal cooperation units in the northern region of the Netherlands, BMC Health Services Research, volume 12, Article number: 195, 2012, <https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-195>. (Accessed: 26.04.2024)
47. Verschuuren A.E.H., Tankink J.B., Postma I.R., Bergman K.A., Goodarzi B., Feijen-de Jong E.I., Erwich J.J. Suboptimal factors in maternal and newborn care for refugees: Lessons learned from perinatal audits in the Netherlands, June 27, 2024. PLOS ONE <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305764>. (Accessed: 16.08.2024)
48. Walker Neff, Yenokyan Gayane, Friberg Ingrid K, Bryce Jennifer. Patterns in coverage of maternal, newborn, and child health interventions: projections of neonatal and under-5 mortality to 2035. The Lancet, 2013, Volume 382, Issue 9897, 1029 – 1038, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61748-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61748-1). (Accessed: 26.04.2024)
49. World Health Organization. Neonatal and perinatal mortality: country, regional and global estimates. Geneva: WHO; 2006.
50. Wuni Francis, Kukeba Margaret W., Yakubu Zakariah, Nyaabila Emmanuella A., Saanwie Aiden S. Contributory factors to early neonatal deaths in the Upper East Regional Hospital in Ghana. Ghana Medical Journal, 57(2): 128-133, June 2023, DOI 10.4314/gmj.v57i2.7.

References: [1-5]

- «Ob utverzhdenii pravil provedeniya konfidentsial'nogo audita v meditsinskikh organizatsiyakh», Prikaz Ministra zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 28 oktyabrya 2020 goda № ҚР DSM-164/2020. Zaregistrirovan v Ministerstve yustitsii Respubliki Kazakhstan 30 oktyabrya 2020 goda № 21561 ["On approval of the rules for conducting a confidential audit in medical organizations", Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated October 28, 2020 No. ҚР ДСМ-164/2020. Registered in the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on October 30, 2020 No. 21561.]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021561>. (Accessed: 04.02.2024) [in Russian]
- «Pervyi otchet po rezul'tatam perinatal'nogo audita v pilotnykh organizatsiyakh Respubliki Kazakhstan», Otchet Unicef ["First report on the results of perinatal audit in pilot organizations of the Republic of Kazakhstan", Unicef Report], Astana, 2018, <https://www.unicef.org/kazakhstan/media>. (Accessed: 04.02.2024) [in Russian]
- Respublikanskii tsentr elektronogo zdravookhraneniya [Republican Center for Electronic Health], 2023, <https://rcez.kz/> (Accessed: 12.01.2024)
- Chuvakova T.K., Karin B.T., Azamatova E.M., Marat A.M. Rezul'taty pervogo opyta Kazakhstana v provedenii perinatal'nogo audita [Results of Kazakhstan's first experience in conducting perinatal audit]. Astana meditsinalnyy zhurnal [Astana medical journals]. 2020, №4(106), pp.198-206. [in Russian]
- Chuvakova T.K., Karin B.T., Dzhaksalykova K.K., Zhumbabaeva 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]

Information about the authors:

Samatova Nazerke E., doctoral student, assistant of department Neonatology, NJSC «Astana Medical University», doctor neonatologist, « City multifunctional hospital №2», <https://orcid.org/0009-0005-1548-8744>, postcode: 010010, Astana, The Republic of Kazakhstan, st.Momyshuly 16, Email: samatovanazerke@mail.ru, +7 778 912 08 97;

Kamalbekowa Gulnara M., PhD, docent of Department of family medicine №2, NJSC «Astana Medical University», <https://orcid.org/0000-0001-9883-6321>, postcode: 010000, Astana, The Republic of Kazakhstan, st.Otyrar 3, Email: kgm.08@mail.ru, Kamalbekowa@gmail.com. +7 701 620 17 32

Jaxalykova Kulyash K., professor, Doctor of Medicine Sciences, head of department Neonatology, NJSC «Astana Medical University», <https://orcid.org/0000-0001-5540-3331>, postcode: 010000, Astana, The Republic of Kazakhstan, st.Akmesht 11, Email: dkk06@mail.ru, +7 707 125 20 89;

Mussina Aiman A., professor, Doctor of Medicine Sciences, head of department Public healthcare and epidemiology, NJSC «Astana Medical University», <https://orcid.org/0000-0002-4429-6240> , postcode: 010000, Astana, The Republic of Kazakhstan, st.Satpayeva 1, Email: mussina.a@amu.kz, +7 701 776 35 57;

Karin Bekturgan T., MD, assistant of department Neonatology, NJSC «Astana Medical University», <https://orcid.org/0000-0002-8080-787X> , postcode: 010000, Astana, The Republic of Kazakhstan, st.Otyrar 3, Email: Bekturgan1973@mail.ru, +7 701 409 44 85;

Corresponding author:

Samatova Nazerke E. - doctoral student of department Public healthcare and epidemiology, assistant of department Neonatology, NJSC «Astana Medical University», doctor neonatologist, «City multifunctional hospital №2», Astana, The Republic of Kazakhstan.

Address: The Republic of Kazakhstan, 010010, Astana, st. Momyshuly 16

Email: samatovanazerke@mail.ru.

Phone: +7 778 912 08 97

Получена: 23 Мая 2024 / Принята: 15 Сентября 2024 / Опубликовано online: 31 Октября 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.020

УДК 616.8-007.14-053.2



АКТУАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ И ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Жаннат В. Ракишева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6607-5345>

¹ КГУ «Психолого-медико-педагогическая консультация Бостандыкского района» УО, г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. В последние годы отмечается бум публикаций в средствах массовой информации (СМИ) о росте числа детей с нарушением развития нервной системы, повальной инвалидизации детского населения. Обилие не подтвержденных данных привели к боязни родителями вакцинации, росту недоверия среди населения к работникам отечественного здравоохранения, повсеместной рекламе новомодных сомнительных методов коррекции. В данной статье будут освещены публикации за период 2018-2022 гг. о современном состоянии проблемы нарушений развития нервной системы у детей раннего возраста и меры, принимаемые для раннего вмешательства.

Цель. Анализ данных литературы и вероятных клинических проявлений нарушения развития нервной системы детей в раннем возрасте с последующим вмешательством.

Стратегия поиска. Для написания данной статьи были использованы статьи на русском и английском языках, взятые из Cochrane library, Google Scholar, e-library и статистические данные из официальных открытых источников. Изученные материалы описывали актуальное состояние нарушений развития нервной системы у детей раннего возраста. Поиск затронул период с 2018 по 2022 года. Из анализа были исключены описание клинических случаев, газетные публикации и личные сообщения. В использованных источниках критериям включения соответствовали 89 статей и 3 публикации из других открытых источников.

Результаты. В настоящем литературном обзоре подвергнуты анализу публикации исследований, освещающих современные проблемы нарушений нервной системы в раннем возрасте. Как оказалось нарушения имеют междисциплинарный характер. Например, детская инвалидность, аутизм, недоношенность, различные задержки моторного и психо-речевого развития. Для коррекции этих нарушений в раннем возрасте разрабатываются и внедряются различные программы вмешательства. Многие из них достаточно эффективны. В последние годы намечается тренд ориентированности на семью для активного вовлечения родителей в программы вмешательства.

Выводы: При изучении проблемы раннего вмешательства обращают на себя страновые особенности. Программы раннего вмешательства, направленные на снижение детской инвалидности, профилактику психических расстройств и девиантного поведения, востребованы в странах с низким социальным статусом. Программы раннего вмешательства для детей с аутизмом в виду высокой стоимости доступны не всем слоям общества. Тем не менее, исследователи считают, что чем раньше начата реабилитация, тем лучше прогноз качества жизни семьи. Для повышения компетентности и межведомственного взаимодействия, имплементации раннего вмешательства требуется поддержка на государственном уровне.

Ключевые слова: дети, нарушение развития, нервная система, ранний возраст, раннее вмешательство.

Summary

THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF IMPAIRED DEVELOPMENT OF THE NERVOUS SYSTEM AT AN EARLY AGE AND SUBSEQUENT INTERVENTION. REVIEW.

Zhannat V. Rakisheva¹, <https://orcid.org/0000-0001-6607-5345>

¹ «Psychological-Medical-Pedagogical consultation of Bostandyk district's», Almaty, Republic of Kazakhstan.

Introduction. In recent years, a surge in media coverage has been observed regarding the increasing number of children suffering from impaired development of the nervous system and the widespread disabilities among the child population. This has led to an abundance of unverified data, which has caused parents to fear vaccination and increased public distrust in domestic healthcare professionals. Additionally, widespread advertising for new and questionable correction methods has been seen. This article will focus on publications for the period of 2018 to 2022, highlighting the current state of affairs regarding disorders of the nervous system among young children and the measures taken to address them through early intervention.

Aim: Analysis of literature data on probable clinical variants of nervous system disorders in early childhood and intervention.

Search strategy: To write this article, we have used articles in Russian and English, which were taken from the Cochrane library, Google Scholar, the e-library and statistical data from official open sources. The materials studied describe the current state of disorders in the development of the nervous system among young children. The period covered by the search is from 2018 to 2022, and clinical case descriptions, newspaper articles, and personal communications were not included in the analysis. Out of the 89 articles and 3 publications from other open sources that we used, only those that met the inclusion criteria were included in our analysis.

Results: In this literature review, publications related to the study of current issues in disorders of the nervous system in early childhood are analyzed. It has been found that these issues are multidisciplinary in nature, including, for example, childhood disability, autism, premature birth, and various delays in motor and speech development. Various intervention programs are currently being developed and implemented in order to address these issues at an early stage. Many of these programs have proven to be quite effective. Over the past few years, a trend has emerged towards family-centered approaches, which involve the active participation of parents in the intervention process.

Conclusions: When examining the issue of early intervention, features specific to individual countries are highlighted. Programs aimed at reducing the incidence of childhood disabilities, preventing mental health conditions and deviant behaviors are in high demand among families with a low social status. Given the high cost of such programs for children diagnosed with autism, they are not accessible to all members of society. Nevertheless, researchers agree that the earlier the rehabilitation begins, the more positive the prognosis for the family's overall quality of life. To increase efficiency and inter-agency collaboration, state-level support is required to implement early intervention programs.

Keywords: *child OR neuro-developmental delay AND neuro-developmental disorder OR nervous system OR early age children OR early intervention.*

Түйіндеме

ЖҮЙКЕ ЖҮЙЕСІНІҢ ЕРТЕ ЖАСЫНДАҒЫ ДАМУ БҰЗЫЛУЛАРЫНЫҢ МӘСЕЛЕЛЕРІНІҢ ҚАЗІРГІ ЖАҒДАЙЫ ЖӘНЕ КЕЙІНГІ ИНВЕРВЕНЦИЯ. ӘДЕБИ ШОЛУ.

Жаннат В. Рақышева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6607-5345>

¹ «Білім басқармасының Бостандық ауданының Психологиялық-медициналық-педагогикалық консультациясы» КММ, Алматы қаласы. Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Соңғы жылдары бұқаралық ақпарат құралдарында жүйке жүйесінің дамуында ауытқуы бар балалар санының артуы және балалар популяциясының кең тараған мүгедектігі туралы жарияланымдар қарқынды жүруде. Расталмаған деректердің көптігі ата-аналардың вакцинациядан қорқуына, тұрғындар арасында отандық медицина қызметкерлеріне сенімсіздіктің артуына және жаңа, күмәнді түзету әдістерінің кең таралуына әкелді. Бұл мақалада 2018-2022 жылдарға арналған жарияланымдар қарастырылады. Жас балалардағы жүйке дамуының бұзылуы проблемасының қазіргі жағдайы және ерте араласу бойынша қабылданған шаралар туралы.

Мақсаты. Әдеби мәліметтерді талдау және ерте жастағы балалардың нейродаму бұзылуларының ықтимал клиникалық нұсқалары және кейінгі араласу.

Іздестіру стратегиясы. Бұл мақаланы жазу үшін Cochrane library, Google Scholar, e-library электронды кітапханасынан алынған орыс және ағылшын тілдеріндегі мақалалар және ресми ашық дереккөздерден алынған статистикалық мәліметтер пайдаланылды. Зерттелген материалдар жас балалардағы жүйке дамуының бұзылыстарының қазіргі жағдайын сипаттады. Іздеу 2018-2022 жылдар аралығын қамтыды. Клиникалық жағдайлардың сипаттамасы, газет басылымдары және жеке хабарламалар талдаудан алынып тасталды. Пайдаланылған дереккөздерде 89 мақала және басқа ашық көздерден алынған 3 жарияланым қосу критерийлеріне сәйкес келді.

Нәтижелер. Бұл әдебиеттік шолуда ерте жастағы жүйке жүйесі бұзылыстарының заманауи мәселелерін қамтитын зерттеулердің жарияланымдары талданады. Белгілі болғандай, бұзушылықтар пәнаралық сипатқа ие. Мысалы, балалық шақтағы мүгедектік, аутизм, шала туылу, моторлық және психо-сөйлеу дамуының әртүрлі кешігуі. Осы ерте балалық шақтағы бұзылуларды шешу үшін әртүрлі араласу бағдарламалары әзірленіп, жүзеге асырылады. Олардың көпшілігі өте тиімді. Соңғы жылдары ата-аналарды араласу бағдарламаларына белсенді түрде тарту үшін отбасына бағытталған тәсілдерге беталысы байқалды.

Қорытынды: Ерте араласу мәселесін зерттеген кезде елдің ерекшеліктеріне назар аударылады. Балалық шақтағы мүгедектікті азайтуға, психикалық бұзылулар мен девиантты мінез-құлықтың алдын алуға бағытталған ерте араласу бағдарламалары әлеуметтік жағдайы төмен отбасыларда сұранысқа ие. Құны жоғары болғандықтан, аутизмі бар балаларға ерте араласу бағдарламалары қоғамның барлық топтарына қол жетімді емес. Дегенмен, зерттеушілер абилитация неғұрлым ерте басталса, отбасының өмір сүру сапасының болжамы соғұрлым жақсы болады деп санайды. Ерте араласуды жүзеге асыру үшін құзыреттілік пен ведомствоаралық ынтымақтастықты арттыру үшін мемлекеттік деңгейде қолдау қажет.

Түйінді сөздер: *балалар, дамудың бұзылуы, жүйке жүйесі, ерте жас, ерте араласу.*

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Ракишева Ж.В. Актуальное состояние проблемы нарушения развития нервной системы в раннем возрасте и последующее вмешательство. Обзор литературы // Наука и Здоровоохранение. 2024. Т.26 (5). С. 160-176. doi 10.34689/SH.2024.26.5.020

Rakisheva Zh.V. The current state of the problem of impaired development of the nervous system at an early age and subsequent intervention. Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp. 160-176. doi 10.34689/SH.2024.26.5.020

Рақышева Ж.В. Жүйке жүйесінің ерте жасындағы даму бұзылуларының мәселелерінің қазіргі жағдайы және кейінгі интервенция. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (5). Б. 160-176. doi 10.34689/SH.2024.26.5.020

Введение

Сохранение здоровья будущего поколения одна из главнейших задач, как родителей, так и государства. Ранний возраст ребенка очень чувствителен к действию разных не благоприятных факторов. Применение медицинских технологий или психолого-педагогической коррекции в возрасте после года жизни позволяет улучшить прогноз, для этого принимаются меры на государственном уровне. Так, например, «Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2020-2025 годы регламентирует меры для сохранения здоровья матери и ребенка. В частности дальнейшую реализацию универсальной прогрессивной модели патронажа, рекомендованной Детским фондом ООН, снижение детской инвалидности, внедрение протоколов ранней диагностики и адаптации детей с аутизмом, ДЦП, эпилепсией и т.д., повсеместное открытие кабинетов катамнеза, как инструмента раннего вмешательства, позволяющего улучшать качество жизни детей из групп риска» [21].

В Республике Казахстан выросло количество детей инвалидов в возрасте от 0 до 3-х лет на 29,15% (с 7990 детей в 2018 году до 10319 в 2022 году). В крупных мегаполисах страны отмечается такая же тенденция: на 21,75% в г. Алматы, 23,75% в г. Астана, а «лидером» стал г. Шымкент с приростом на 66,53% (в целом в Республике Казахстан отмечается рост числа детей инвалидов в возрасте от 0 до 16 лет на 21,4% с 69386 до 84232 за 2018-2022гг.). Стоит отметить, что за указанный период отмечено снижение случаев ДЦП на 19,26% у детей 0-5 лет (с 6892 до 5564). В группе детей первого года жизни ситуация стабильная - 0,2% за аналогичный период. В целом в группе «болезни нервной системы» у детей 0-5 лет отмечается снижение на 19%, с 148677 до 120391 случаев; с распространением в 2022г. 49,2:1000 детей этого возраста. А в группе заболеваний «Психические расстройства и расстройства поведения» за указанный период времени ситуация обстоит иначе. Например, отмечается рост у детей первого года жизни на 140,7% (с 27 до 65 случаев) с частотой 0,2:1000 детей первого года жизни. Возможно, это связано с увеличением выявленных психических нарушений на первом году жизни. Иначе дела обстоят в возрасте от 0 до 5 лет - снижение на 32,1% (с 1175 до 798) и с частотой в 2022г. 0,3:1000 детей этой возрастной группы [51,52]. В настоящей статье будет проведен разбор современного состояния заболеваний нервной системы у детей раннего возраста.

Цель. Анализ данных литературы и вероятных клинических проявлений нарушения развития нервной системы детей в раннем возрасте с последующим вмешательством.

Стратегия поиска

Проведен систематический обзор литературы на английском и русском языках по тематике нарушения развития нервной системы у детей раннего возраста и раннего вмешательства. Глубина поиска составила 2018-2022гг. Были подвергнуты анализу данные из следующих источников: Cochrane library, Google Scholar, e-library.ru.

Критерии включения: исследование нарушения развития нервной системы в раннем возрасте с последующим вмешательством, оригинальные исследования, полнотекстовые публикации.

Критерии исключения: абстракты, рецензии, резюме публикаций, информационные письма, письма в редакцию.

Использованы следующие поисковые запросы: на английском языке – «child», «neuro-developmental delay AND neuro-developmental disorder», «nervous system», «early age children», «early intervention»; на русском языке «дети», «нарушение развития», «нервная система», «ранний возраст», «раннее вмешательство».

Стоит отметить разночтения авторов публикаций при применении ключевых слов: в русскоязычной литературе чаще используется «дети», чем «ребенок», к лицам в возрасте с 1 года до 3-х лет чаще применялся термин «дети раннего возраста», а в англоязычной литературе чаще используется «early age children», чем «toddler». Наравне с «neuro-developmental delay» в публикациях встречается термин «neuro-developmental disorder». Выбраны следующие ключевые слова: «child», «neuro-developmental delay AND neuro-developmental disorder», «nervous system», «early age children», «early intervention»; на русском языке – «дети», «нарушение развития», «нервная система», «ранний возраст», «раннее вмешательство» с поиском в ключевых словах и тексте.

На первом этапе найдено 5668 англо и русскоязычных статей, далее согласно критериям включения отобраны 186 полнотекстовых публикаций, из которых 89 взяты в работу. Cochrane library (28), Google Scholar (4), e-library.ru (57). В статье были использованы данные из статистических сборников «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения» с 2018 по 2022 года и «Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» за 2020-2025 года» в количестве 3 источников [21,51,52].

Результаты и их обсуждение.**Взгляд на проблему нарушения развития нервной системы в мире.**

Нарушение развития нервной системы в раннем возрасте является проблемой не только медицинской, но и социальной. Данный вопрос необходимо рассматривать на стыке неонатологии, генетики, педиатрии, детской неврологии и психиатрии. Ребенок с неблагоприятным исходом в виде неврологического дефицита, психического расстройства угрожаем по развитию инвалидности.

Детская инвалидность.

Значимое количество изученных русскоязычных публикаций посвящены детской инвалидности. В странах СНГ отмечается рост количества детей-инвалидов, например, в Российской Федерации подъем с 568 тыс. до 688 тыс. в период с 2012г. по 01.01.2020г. [17]. Психические и поведенческие расстройства, заболевания нервной системы и врожденные аномалии являются лидерами в структуре детской инвалидности [48]. Так, например, в 2016 году на психические расстройства приходится 25,8%, на болезни нервной системы 23,9% и третье место за врожденными аномалиями 17,7% [11]. К 01.01.2020г. детей-инвалидов с неврологическими заболеваниями было 22,9% (157 727 случаев, из них 55,5% приходится на ДЦП и другими параличические синдромы; на эпилепсию и другие пароксизмальные расстройства 8,1%). С психическими расстройствами 24,3% (167347 случаев), из них с умственной отсталостью 59,2%, с расстройством психологического развития 22%, с органическими психическими расстройствами 14,8%, с шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами равнялась 3,5%) [17]. Следует обратить внимание на социальный аспект детской инвалидности, так как большая часть данных детей проживает в интернатных учреждениях РФ. Среди них первое место занимают дети-инвалиды с психическими расстройствами и расстройствами поведения (62,2% за счет умственной отсталости, 17,1% психозов), на втором месте болезни нервной системы (84,3% за счет ДЦП и других параличических синдромов). Доля детей от 0 до 4-х лет среди всех детей-инвалидов с 2001 по 2019гг. имеет тенденцию к снижению от 7,2% до 2,1% [37].

В Республике Беларусь первичная детская инвалидность выросла на 35,7% в период с 2012 по 2021года. Отмечается отличная от других стран СНГ тройка лидеров: на первом месте врожденные аномалии, на втором расстройства психики и поведения, на третьем болезни нервной системы. В группе дети от 0-4 года на врожденные аномалии приходилось 35,6%, болезни нервной системы 22,8% и психические расстройства и расстройства поведения 9,6% [33]. В Беларуси первичная заболеваемость умственной отсталостью увеличилась в 2 раза за период с 1997 по 2016 года, с 20,3 на 44,3: 100 тыс. населения. Общая заболеваемость ДЦП в этот же период с 226,8 на 250,1: 100 тыс. населения [49].

К сожалению, аналогичных публикаций за авторством казахстанских ученых за период 2018-2022 года в открытом доступе не найдено. По данным *Мухановой Г.Т. с соавторами* в Казахстане на болезни

нервной системы приходится 6% и третье место в общей заболеваемости детей 0-14 лет, отмечается незначительная динамика с 5,5% до 6% в период 2018-2020 года. В структуре болезней по этому классу наибольший рост в 25,1% показала эпилепсия без психоза и слабоумия [43]. Есть отдельные цифры на 2019 год касательно детей-инвалидов с аутистическим спектром 3319 случаев, из них впервые установленные в 2019 году 874 [29].

Психические расстройства.

Актуальной проблемой современности является рост нарушений развития нервной системы в детском возрасте. Излюбленной темой публикаций в средствах массовой информации (СМИ), социальных сетях стали задержка психо-речевого развития, задержка психического развития, аутизм, расстройства аутистического спектра (РАС). Социальные сети, многочисленные сайты коррекционных и медицинских центров пестрят манящей рекламой, зазывными заголовками о быстром «излечении». Родители, уверовав в рекламу, могут подвергать своих детей не доказательным методам коррекции. *Макаров И.В. и Автенок А.С.* при изучении вопроса повышенного интереса к проблеме аутизма обращают внимание на ажиотаж вокруг этой патологии. Распространенность в Российской Федерации 53,53:10 000 в 2014, 68,56:10 000 в 2015 году, возможно гипердиагностика связана с расширением критериев постановки диагноза с вовлечением других нозологий, имеющих схожую картину. Авторы ссылаются, что в США в 1994-2003 годах рост был связан со сменой диагноза умственная отсталость на аутизм, либо несоответствием в старшем возрасте пациента критериям аутизма. Вероятно, это происходит из-за разных диагностических критериев для постановки диагноза аутизм, например, в США пользуются DSM-5, в странах СНГ МКБ 10 [40]. Обратной стороной проблемы является коммерциализация, создаются многочисленные фонды, программы абилитации аутизма, которые требуют финансовой помощи от государства и частных лиц. По данным *Ткачук Е.А.* в США в 2020г. РАС был у каждого 54 ребенка, с ростом на 10% в сравнении с 2018г. В РФ РАС у детей до 2-х лет диагностируется у 5:10000, на возраст до 4-х лет у 18:10000 [53]. В Беларуси по данным 2018 года 10,7:10000 [42]. В 2018 в РФ не имелось федеральной программы ранней диагностики и раннего вмешательства для детей с РАС, отсутствовала практика постановки диагноза аутизм до 3-х лет. Была рекомендована командная работа педиатра, детского невролога, детского психиатра для проведения скрининга по выявлению РАС на амбулаторном уровне, проведены обучающие программы для специалистов для диагностики и поддержки семей детей с аутизмом [14]. В 2020г. в РФ приняты новые клинические рекомендации, регламентирующие проведение скрининга на амбулаторном уровне педиатрами для выявления риска РАС у детей раннего возраста. При этом *Ткачук Е.А.* указывает на малую эффективность данного скрининга. Автор делает акцент на генетическом аспекте и предлагает рассматривать РАС как синдром генетических нарушений с последующей разработкой

клинических протоколов диагностики и лечения [53]. При изучении когорты российских детей с аутизмом, эпилепсией, умственной отсталостью и врожденными пороками развития нервной системы были выявлены регулярные хромосомные перестройки или вариации последовательности числа копий ДНК, расположенные с мозаичными хромосомными аномалиями. Данный механизм развития аномалий был назван «хромохелкозис». Юров И.Ю. с соавторами связывают развитие хромохелкозиса с накоплением эффекта хромосомных перестроек и мутационной нагрузки [60].

Факторы риска психических расстройств.

Украинские исследователи утверждают, что дебют РАС может быть связан с эпилептическими приступами в 39,3% случаев, а у 42,8% детей раннего возраста на ЭЭГ отмечается специфическая эпилептическая активность при отсутствии клинических проявлений. Также они настаивают на том, что часто под маской РАС у детей раннего возраста скрываются орфанные заболевания и эпилептические энцефалопатии [30].

В анамнезе российских детей с психическими расстройствами выявлены следующие факторы риска: возраст матери младше 18 лет, применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), невынашивание, бесплодие. Хронические инфекции матери связывают с развитием умственной отсталости; родительство в возрасте старше 40 лет, эндокринопатии матери с риском аутизма [4]. Другой российский автор сомневается, что ВРТ влияют на рост детской инвалидности. Плакшина А.Н. с соавторами считает, что показатели инвалидности у младенцев, зачатых с помощью ВРТ, сопоставимы с общепопуляционными. Инвалидность в 86% случаев возникает у экстремально недоношенных детей, поэтому все усилия необходимо направлять на предупреждение преждевременных родов [45]. Ряд авторов изучали гипотезу «нейровоспаления» как причину развития аутизма у детей. В Республике Беларусь было проведено исследование биохимических показателей крови малой выборки детей с психическими расстройствами. Был сделан вывод, что действительно титры антител к основному белку миелина, S100b и уровень програнулина выше у детей с РАС. В исследовании у детей с диагнозом аутизм все три исследуемых показателя не соответствовали норме, в группе детей с органическим поражением и задержкой психического развития чаще отмечалось сочетание двух компонентов. Также авторы отмечают повышение уровня глутамата сыворотки у детей с аутизмом и задержкой психического развития в сравнении с здоровыми детьми [41,42].

Исходы перинатальных нарушений.

Течение беременности, родов и раннего неонатального периода очень важны для здоровья младенца. Любой неблагоприятный фактор: заболевания матери, недоношенность, инфекционные агенты, экологическое неблагополучие влияют на темп постнатального развития ребенка. Задержка роста плода оказывает влияние на развитие. По результатам наблюдения у каждого третьего младенца к 12 месяцам сохранялись признаки поражения нервной системы, чаще всего отмечалось нарушение мышечного тонуса.

У младенцев, имевших задержку роста плода, к году жизни в 4 раза чаще отмечается задержка психомоторного и доречевого развития [23]. Маловесность является фактором риска развития задержки на первом году жизни [82]. Гипоксически-травматическое поражение ЦНС также способно привести к задержке психомоторного развития у 63,3% детей к году жизни [35].

Недоношенность.

Недоношенные являются группой риска нарушения развития нервной системы в постнатальном периоде вплоть до развития инвалидности. По данным Баранова А.А. с соавторами факторы прогноза развития исходных у недоношенных следующие: низкий гестационный возраст, судороги в период новорожденности и наличие признаков перивентрикулярной лейкомаляции при проведении МРТ головного мозга [11]. Пациенты кабинета катмнеза перинатального центра в 83% случаев подлежат динамическому наблюдению неврологом в виду поражения нервной системы. Из них 98,2% родились раньше срока. В структуре заболеваемости были выявлены следующие состояния: у 68% церебральная ишемия, у 42,1% энцефалопатия, у 34,2% двигательные нарушения, у 6,8% перивентрикулярные или внутри-желудочковые кровоизлияния, у 1,8% гидроцефальный синдром. Неблагоприятный неврологический исход у 26,5%. К 12 месяцам жизни 42,1% имели резидуальную энцефалопатию, ДЦП у 4,2%, эпилепсия у 18,3% [57]. Вероятно, тяжесть перинатального поражения обуславливает частоту неблагоприятного неврологического исхода. Клещенко Е.И. с соавторами выявили в своем исследовании, что перинатальное гипоксическое поражение ЦНС вызывает у детей первого года жизни тяжелые двигательные нарушения в виде ДЦП у 89,1% (из которых у 61,2% ДЦП сочеталось с эпилепсией), а у остальных 10,9% нарушение нервно-психического развития. Дети без неврологического дефицита имели нарушение развития речи в 39,5% случаев к году жизни и сохраняли его в 30,9% к 2-м годам. Нарушение познавательного развития отмечалось у 16% детей в 1 год жизни и сохранялось в 9,9% к 2-м годам. Данные нарушения: речи, познавательного и моторного развития отмечались как у доношенных, так и у недоношенных детей [31].

Среди недоношенных детей наиболее угрожаемые по прогнозу с экстремально низкой массой тела. В катмнезе у 16,3% отмечается задержка психомоторного развития, у 6,5% эпилепсия, у 14,7% ДЦП, у 18% задержка познавательного развития, у 39,3% нарушения речевого развития, 16,3% имели сочетанные нарушения психо-речевого развития [20].

По Республике Казахстан на государственном уровне не разработана единая система контроля выживаемости недоношенных. Информация разрозненна, кабинеты катмнеза есть только в крупных мегаполисах [44]. В открытом доступе данные по г. Алматы. Исследованы результаты катмнеза недоношенных детей, имевших в анамнезе церебральную ишемию (100%), ВЖК (48,5%). К году жизни у 15,15% имелась инвалидность по ДЦП, гидроцефалии, травме головного мозга, у 21% задержка

психомоторного развития [2]. И опубликованы результаты исследования о линейной зависимости между преждевременным рождением и когнитивными способностями, моторным развитием и гиперактивностью у детей из социально неблагополучных семей на примере воспитанников Дома ребенка г. Семей [1].

Внешние факторы.

Экология влияет на многие стороны жизни человека на всем протяжении. Давно известно о влиянии солей тяжелых металлов на работу нервной системы. Техногенное загрязнение окружающей среды приводит к накоплению токсикантов (свинца и мышьяка) в организме детей, проживающих в промышленных городах, например, в г. Екатеринбург и Нижний Тагил уровень хронической заболеваемости нервной системы выше областного 250,6 и 134,2:1000 детского населения соответственно [26]. По данным Абуовой Ж.Ж. с соавторами перинатальное поражение нервной системы чаще было выявлено у младенцев, проживающих в Абайском районе г. Шымкента (68%), который отмечен как район с повышенным содержанием свинца, цинка, а у их матерей распространен хронический пиелонефрит (известно, что свинец специфически действует на почечную ткань) [3]. В старшем возрасте соли тяжелых металлов поражают вегетативную нервную систему и нарушают нейроэндокринную регуляцию [38]. Производство алюминия, комбинаты теплоэнергетики, работающие на угле, загрязняют окружающую среду выбросами фтора, который оказывает нейротоксическое действие и способен к кумуляции в детском организме [24].

Инфекционные агенты непосредственно вызывают нарушение развития нервной системы как внутриутробно, так и постнатально. У детей 12 мес. жизни с реализовавшейся внутриутробной инфекцией отмечается нарушение формирования речевых навыков, крупной и мелкой моторики [39]. Инвалидность у недоношенных с экстремально низкой массой тела связаны с инфекциями мочевыводящих путей матери [12]. Одним из наиболее изученных, распространенных у 0,2–2,5% новорожденных является цитомегаловирус (ЦМВ). Дети, инфицированные ЦМВ, к 12 месяцам жизни лишь в 10,26% были здоровы, остальные 64,1% отставали в развитии на 3 месяца от возрастной нормы, а 15,38% на 1-2 эпикризных срока нервно-психического развития [56].

Большое значение имеет здоровье матери. Злоупотребление психоактивными веществами (ПАВ) по-разному оказывает патологическое влияние на плод. Алкоголь и опиаты, используемые матерью во время беременности, в постнатальном периоде могут провоцировать абстинентный синдром с неонатальными судорогами, в последующем расстройства поведения (отсутствие социального торможения, агрессивность, гиперактивность, нарушение внимания). Героин приводит к внутриутробной гипоксии, тяжелым когнитивным нарушениям и расстройству эмоционально-волевой сферы в постнатальном периоде. К сожалению, не изучен вопрос антенатального влияния зависимости ПАВ отцов, в опыте на крысах установлено, что

алкоголизация самца перед спариванием с интактной самкой приводит к рождению потомства с нарушением поведения, либо к возникновению нейрохимических отклонений в мозге, являющихся фактором риска развития биологической зависимости от алкоголя [6]. К настоящему времени изучен фетальный алкогольный синдром или фетальная алкогольная эмбрио-фетопатия (fetal alcohol syndrome, FAS) со следующими клиническими проявлениями: задержка внутриутробного развития, дефекты лицевого черепа, задержка психического развития [46].

Болезни нервной системы.

Не всегда исходом перинатального поражения является неврологический дефицит или инвалидность. В некоторых исследованиях отмечается снижение патологии нервной системы у детей с отягощенным перинатальным анамнезом к году жизни до 38% и увеличение до 88% к 3-му году жизни, причем после 2-х лет жизни преобладающими жалобами были нарушение поведения и развития речи [15].

Нарушение развития речи.

В Беларуси исследование показало, что на речевое развитие детей до 1 года чаще влияют неблагоприятные биологические факторы (93,5%), в возрасте от 1 до 2 лет биологические и социальные факторы уравниваются (56,5% и 43,5%), и с 2-х до 3-х лет уже преобладают социальные (68,9%). В группе детей первого года жизни нарушение доречевого развития было сопряжено с задержкой формирования моторных навыков у 84,8%. В группе детей с 2-х до 3-х лет к неблагоприятным социальным факторам отнесены (68,9%): нарушение эмоционального взаимодействия с матерью (37,9%), нарушение речи у родителей (17,2%), билингвизм (7,2%), низкий социальный статус (7,2%) [25]. Нарушение развития речи в раннем возрасте приводит к трудностям с связанной речью в будущем. До 80% младших школьников имеют низкий уровень овладения связанной речью. Связная речь это показатель эмоционального, интеллектуального и вербального развития ребенка [25]. Многие исследователи указывают на важность вербальных и не вербальных коммуникаций между родителем и ребенком в процессе развития речи. Во взаимодействии «родитель-ребенок с отклонением в овладении речью» отмечается бедный репертуар речевых и фонационных средств общения, что приводит к дисбалансу [59]. 90,6% детей Центра патологии речи и нейрореабилитации г. Москвы имели нарушения психологического развития с аутистическими чертами, а 76% матерей и 66% отцов отмечали у себя нарушение коммуникации [9]. Злоупотребление гаджетами и не контролируемый просмотр телепередач стагнирует становление когнитивных функций у детей раннего возраста. Рекомендуемая ВОЗ норма просмотра ТВ и гаджетов не более 1 часа в сутки [27].

Трудности диагностики.

Трудности в диагностике нарушения развития нервной системы: нежелание замечать явные нарушения развития либо гипердиагностика и назначение необоснованной терапии, по мнению Кустова Т.В. и соавторов связаны с отсутствием

методологии диагностики психомоторного развития детей раннего возраста на амбулаторном этапе, незнанием норм развития. Авторы для предупреждения разночтения между специалистами разных учреждений требуют использовать однотипное тестирование психомоторного развития детей раннего возраста [36]. Надо отметить, что только 50-57% семей детей из группы риска после года жизни обращаются к неврологу за помощью [15]. Аналогичная ситуация с динамическим наблюдением на амбулаторном этапе наблюдается и в Казахстане. По данным *Туктибаевой С.А.* в поликлиниках г. Шымкента неврологом в 12 мес. жизни были осмотрены 87,49% детей, в 2 года 57,64%, а уже в 3 года 40,43%. 34,8% мам отметили затруднения с доступностью записи к детскому неврологу [54]. Позднее обращение, боязнь стигматизации влияют на диагностику психических расстройств. Задержка психического развития явилась поводом к обращению за медицинской помощью 17,3% родителей детей раннего возраста и 55,9% дошкольного. Интеллектуальное снижение было подтверждено уже в школьном возрасте в виду академической неуспеваемости, однако поводом обращения к психиатру явилось расстройство поведения у 56,5% детей. Отмечается поздняя диагностика дебюта нарушений с пиками обращений к психиатрам на начало посещения детского сада или школы. Факторами, приводящими к росту инвалидности, и утяжелению состояния являются гиподиагностика, поздняя верификация диагноза, неполное обследование, лечение не соответствующее протоколам, не достаточный объем коррекционной помощи [5]. В Казахстане отмечается следующая картина: 43,3% родителей связывают аутизм с вакцинацией, 65% сами заподозрили аутизм у ребенка, и лишь 3,2% обратили внимание врача общей практики на особенность ребенка, что говорит об отсутствии настороженности у медицинских работников поликлиник относительно аутизма [47]. Лишь 53,3% по рекомендации невролога обратились к психиатру. Не налажена работа по ранней диагностике психофизического скрининга на амбулаторном уровне, 63,7% родителей не знают об его существовании [28].

Опыт раннего вмешательства.

Аутизм.

Early Child Development (Nash 1997, Early Years Study 1999, Shonkoff 2000) различает следующие этапы интервенции: эмбриональный, фетальный, рождение, младенчество, детство, подростковый период, взрослый. На каждом этапе важно и нужно наблюдать за развитием и по необходимости проводить интервенции для профилактики психических расстройств. Интервенция будет своевременной, когда родители, медицинские и педагогические работники будут информированы о клинических проявлениях нарушений [34]. Подход к раннему вмешательству меняется со временем, ранее считалось, что достаточно определить группы риска, привлечь их в скрининговые программы. Этого было недостаточно, например, с 2012г. в РФ в профилактические осмотры введена консультация детского психиатра для детей с 12мес. до 10 лет [14]. Англоязычные авторы были

озабочены эффективностью разных программ по раннему вмешательству при РАС. Большинство авторов из разных стран Америки поднимают вопросы поздней диагностики аутизма в 3-5 лет, жизнеспособности программ раннего социального взаимодействия вне университетских исследований, доступность программ раннего вмешательства. Существенной проблемой описана высокая стоимость участия специалиста с 20-25 часами работы в неделю с ребенком с РАС в течение 2-х лет и как следствие отказ в получении финансирования от государства. Длительность и интенсивность занятий дает существенные результаты в развитии ребенка с РАС, в отличие от программ с привлечением родителей. Положительным моментом является повышение вовлеченности семьи во взаимодействие с ребенком с РАС. Авторы предлагают продолжить изучать оптимальные программы социального взаимодействия, делать их приближенными к реальной жизни и активно вовлекать в абилитацию семью ребенка с РАС [87]. Сходные проблемы описаны в Южной Америке: поздняя диагностика аутизма, недоступность программ раннего вмешательства ограничивают возможность абилитации. Как решение проблемы предлагается коучинг родителей сертифицированными специалистами для повышения качества жизни семьи. Для улучшения выявляемости РАС рекомендуют проводить скрининг в 12 и 18 мес. жизни [74,89]. Программа раннего интенсивного поведенческого вмешательства позволяет ребенку с РАС достичь лучших результатов и обучаться по общеобразовательной программе. Данная программа успешна как у детей раннего возраста, так и у детей дошкольного возраста. Программы раннего вмешательства, используемые с первого года жизни, снижают выраженность симптомов РАС и вероятность постановки диагноза по достижению 3-х лет [86,88]. В развитии социальной коммуникации ребенка с РАС используются разные программы, например, обучение родителя и ребенка с РАС контакту глаза в глаза с последующим улучшением социальных навыков и адаптивного функционирования [79]. Развитые социальные навыки являются отличным предиктором для адаптации в инклюзивном учреждении [84]. Вовлечение родителей детей с подозрением на аутизм в модифицированную Денверскую модель программы раннего вмешательства улучшает качество жизни семьи, самооффективность родителя, но не снижает их дистресс, в отношении навыков детей результаты ограничены [75].

На примере Швеции исследователи установили, что программа раннего интенсивного поведенческого вмешательства позволяет улучшить отношения между семьей ребенка с аутизмом и персоналом дошкольного учреждения, повышается компетентность персонала в инклюзии, улучшает качество оказываемой помощи и также влияет на позитивное отношение типичных сверстников к ребенку с аутизмом [61].

Использование цифровых технологий.

Период локдауна показал уязвимость абилитации только силами сторонних работников и еще раз подтвердил необходимость привлечения родителей к процессу коррекции. С 2020 году накоплен большой

международный опыт по обучению родителей детей с РАС и не только. В 2021 году проведен пилотный проект по использованию телемедицины для обучения удаленно на веб платформах родителей детей с РАС, взаимодействию по подражанию со своими детьми, оценить качество своего участия, тем самым повышая комплаенс родителей. «Родительский коучинг» посредством видеосвязи с семьей позволяет улучшить навыки самообслуживания детей с РАС, получать обратную связь от ухаживающих лиц [71,85]. Современные средства коммуникации могут быть использованы при вмешательстве у детей раннего возраста с когнитивными нарушениями для улучшения рабочей памяти и внимания [72]. Описан уникальный опыт использования селфи в коммуникациях исследователя и матерей детей с алкогольной эмбриофетопатией. Данная методика позволила установить доверительные отношения с респондентами и поощрять их взаимодействие с детьми и профилировать нарушение развития [64].

Моторные расстройства.

Тема раннего вмешательства при двигательных нарушениях не так актуальна в англоязычных публикациях. Было найдено 3 исследования. Развитие двигательных навыков сопряжено с когнитивными функциями, младенцы, имевшие возможность самостоятельно делать выбор достижения цели, имели лучшие когнитивные навыки. Это подтверждает гипотезу о зависимости развития интеллекта от моторных навыков [83]. Второе исследование описывает трудности абилитации младенцев, проживающих в сельских бедных семьях. Программа раннего вмешательства оказывалась на дому врачом общей практики (ВОП), физиотерапевтом, соцработником и исследователем. Для каждого ребенка, угрожаемого по ДЦП, разрабатывалась индивидуальная программа абилитации на 3 месяца с обязательным вовлечением семьи, по итогам наблюдения программа раннего вмешательства может быть с успехом использована в сельской местности [67]. Третье исследование с применением программы СОРСА (Адаптация и уход за младенцами с особыми потребностями). СОРСА для недоношенных с высоким риском развития ДЦП и без структурных изменений головного мозга. Внедрение программы СОРСА в течение полугода дало значимые результаты в моторном развитии в сравнении с традиционными вмешательствами [70,91]. Привлечение сверстника в программу вмешательства улучшает двигательную активность ребенка с моторными нарушениями [83].

Недоношенность.

Интерес представляет опыт внедрения программ раннего вмешательства для улучшения когнитивных функций недоношенных, основанный на теории модели психического состояния. Группу матерей недоношенных детей обучали данной программе, включавшей обмен между мамой и ребенком личной вещью с запахом, телесный контакт через прикосновения, голосовое общение на родном языке и контакт кожа к коже. Программа длилась по 6,5ч на весь период госпитализации недоношенного. По прошествии 5 лет наблюдаемые дети показали лучшие результаты при

проведении теста на ложное высказывание (78%) [65]. Привлечение обученных медицинских сестер в программу раннего вмешательства для недоношенных позволяет улучшить адаптацию семьи после выписки из перинатального центра. Повышает восприятие родителями ребенка и в перспективе комфортное родительство в младшем школьном возрасте [92]. Незначительная интервенция (массаж, купание, игры) улучшает моторное (79,2%) и сенсорное развитие (77,1%), речевые и коммуникативные навыки (85,4%) у недоношенных детей в течение первого года жизни [63].

Социальные факторы.

Большой интерес для англоязычных исследователей представляют семьи с низким социальным статусом, для них проводятся программы раннего вмешательства для адаптации детей к социуму, профилактике задержки развития и девиантного поведения.

На 2018 год в мире насчитывалось 53 млн. детей с нарушением развития, большинство из них проживало в странах с развивающейся экономикой. [73]. Поведение родителей по отношению к ребенку, проявляющееся в физическом наказании, в 2,5 раза повышает риск социально-эмоциональной задержки у детей раннего возраста. Отказ от счета и чтения книг повышают риск задержки когнитивных функций головного мозга на 47% и 62% соответственно [80]. Активный патронаж таких семей уменьшает влияние дисфункциональной семьи на развитие ребенка [68,69,76,78,81,90]. Проактивное вмешательство рекомендуют для семей с отягощенным анамнезом по психическим расстройствам для профилактики подобных нарушений [62]. Активное раннее и продолжающееся вмешательство улучшает прогноз качества жизни детей из семей с низким социальным статусом, дает возможность лучше реализовать свои возможности, имея более высокий уровень образования к среднему возрасту [77].

В Киргизии привлекли к программе раннего вмешательства педагогов для абилитации детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС. Программа раннего вмешательства включала дополнительное привлечение специалиста по ранней коммуникации и психолога, начиная с первого обращения пациента. Данные специалисты оценивали нарушение ребенка, анкетировали по шкалам развития и проводили визуальный осмотр. Психолог, специальный педагог, специалист по ранней коммуникации проводили с детьми индивидуальные и групповые занятия. Психолого-педагогическая коррекция затрагивала вмешательство во все группы анализаторов. По результатам исследования были получены лучшие результаты, чем в группе детей, получавших стандартную терапию [55].

В Республике Казахстан произошла смена парадигмы в «Универсально-прогрессивной модели патронажного обслуживания беременных женщин и детей раннего возраста», было рекомендовано сделать акцент на социальном статусе семьи, настроенности родителей к воспитанию ребенка, участию отца в воспитании детей. С 2015 года началась модернизация патронажной службы, первый этап включал создание пилотных проектов внедрения новой патронажной

модели в Кызыл-Ординской и Атырауской областях. На втором этапе приступили к обучению тренеров-преподавателей из медицинских колледжей и высших учебных заведений. Согласно новой модели патронажа обучение прошли 482 медицинских работника, в процессе обучения проводилось тестирование семей, подлежащих патронажу. Были обнаружены социальные особенности, способные привести к дисгармоничному развитию ребенка: отцы приобщаются к воспитанию детей, чаще во втором полугодии их жизни и то очень редко, родители не читают книг, вербальный контакт с детьми минимален, родители мало уделяют внимания безопасности детей. Родители, проживающие в сельской местности, мало информированы о государственных услугах. Активное вовлечение отцов в воспитание детей, улучшает микроклимат в семье, нормализует адаптацию ребенка в социуме, совместное времяпровождение и чтение книг ускоряет когнитивные способности ребенка. В рамках «Универсально-прогрессивной модели патронажного обслуживания беременных женщин и детей раннего возраста» были анкетированы отцы, проживающие в г. Астана, из них ежедневно читают книги своим детям 49,4%, не читают книги детям 41,6%, читают редко 9%, 87,1% ежедневно играют со своими детьми. В сравнении со своими отцами современные папы активно вовлечены в процесс воспитания своих детей [7,8].

В раннем вмешательстве необходимо обращать на психологическое состояние семьи и при необходимости оказывать помощь. 38,7% родственников детей с аутизмом имеют невротические расстройства, из них чаще всего встречаются генерализованное тревожное расстройство (20%) и депрессивная реакция (22,7%). Родители детей с аутизмом нуждаются в образовательных программах с разъяснением клинических проявлений аутизма, возможных психологических проблемах у родителей, что достоверно снижает уровень тревоги у родителей и повышает их обращаемость за психологической и психиатрической помощью [22]. *Валитова И.Е.* выявила аналогичные изменения (средний уровень тревожности и общей напряженности) у матерей детей с неврологическими нарушениями (ДЦП, органическое поражение головного мозга). Но при этом отмечается зависимость от эмоционального принятия ребенка и понимания его состояния [18]. Исследователи называют способность и готовность матери к родительству «родительской самоэффективностью» и считают это предиктором хорошего психического развития ребенка [16].

Социальные трудности.

Детская инвалидность является междисциплинарной проблемой. Для полноценной реабилитации ребенка инвалида необходима консолидация медицинской, социальной и психолого-педагогической помощи. Учреждения профильных министерств оказывают помощь на уровне сел, районов, городов и регионов. Под пристальным вниманием специалистов должны находиться дети из групп риска [50]. Семья, имеющая ребенка инвалида, нуждается в активной помощи социальных работников и поддержке общества. Родителям детей раннего

возраста с тяжелыми формами ДЦП требуется помощь для решения социальных вопросов: нехватка знаний и опыта по уходу за ребенком (80% родителей обращались за медицинской помощью в поликлиники по месту жительства, 58% получали помощь частных специалистов), семьи отмечают низкую социальную активность окружающих к ним. [19].

В целом имеется низкая информированность о социальных льготах ребенка инвалида (56,2%), потребность в помощи ухода за ребенком (66,8%), потребность в специализированном оборудовании для дома (40,7%), недостаточность государственной материальной помощи (31,3%) [32]. В Казахстане имеет место разрозненность работы министерств: здравоохранения, социальной защиты и просвещения что влечет недостаточную информированность населения, боязнь стигматизации [28]. Социально-правовая помощь детскому населению на амбулаторном уровне нуждается в существенных реформах. Разработка концепции социального патронажа позволит выявлять детей из групп риска для получения своевременной помощи [58].

Выводы.

Современное состояние изучения нарушений развития нервной системы в раннем возрасте говорит о повышенном интересе к психическим расстройствам (аутизму) как предиктору детской инвалидности. Внедряются разные программы раннего вмешательства для абилитации детей, активно вовлекаются члены семей детей с нарушением развития. На государственном уровне разрабатываются социальные программы поддержки семей. Для рождения и воспитания здорового ребенка необходимо всестороннее изучение, наблюдение и активное участие, как со стороны государственных органов, так и семьи.

Литература:

1. *Абдикаримова С.С., Хайбуллин Т.Н.* Влияние характера беременности на нервно-психическое развитие детей на примере воспитанников Дома ребенка г. Семей. Вестник КазНМУ. 2018. №2. С.69-71.
2. *Абдуллаева Г.М., Батырханов Ш.К., Аязбеков Е.А., Ахенбекова А.Ж., Абильдаев С.Т., Косарева С.Л.* К вопросу катмнеза недоношенных детей с перинатальной патологией нервной системы по городу Алматы. Педиатрия и детская хирургия. 2018. №4(94). С.44-47.
3. *Абуова Ж.Ж., Шойбекова Г.О., Оспанова Э.Н., Аскамбай К.* Возможные причины возникновения перинатальной патологии ЦНС у детей в условиях ЮКО (г.Шымкент, г.Кентау). Вестник Каз НМУ. 2018. №1. С.139-141.
4. *Альбицкая Ж.В.* Медико-биологические предикторы формирования инвалидирующих психических расстройств в детском возрасте. Медицинский альманах. 2018. №5(56). С.164-168.
5. *Альбицкая Ж.В.* Проблемы диагностики и качества оказания психиатрической помощи как предиктор формирования инвалидирующих психических расстройств у детей. Социальная и клиническая психиатрия. 2018. №2(28). С.18-24.

6. Анохина И.П., Арзуманов Ю.Л., Шамакина И.Ю. и др. Актуальные проблемы изучения антенатальных эффектов психоактивных веществ. Российский психиатрический журнал. 2021. № 6. С. 77–87. <https://doi.org/10.47877/1560-957X-2021-10609>
7. Аталыкова Г.Т., Кенжегалиева С.Н., Сапарова Л.Т., Альжанова К.Ж. Текущий анализ вовлеченности отцов в воспитание детей (в условиях города). Астана медициналық журналы. 2020. №1(103). С.153-156.
8. Аталыкова Г.Т., Сапарова Л.Т., Уразова С.Н., Цай Е.М. Текущий анализ результатов обучения работников первичной медико-санитарной помощи Универсальной прогрессивной модели патронажного обслуживания: ожидаемые перспективы в социальной сфере. Астана медициналық журналы. 2019. №4(102). С.328-334.
9. Аханькова Т.Е., Шипкова К.М. Социально-демографические и эмоционально-коммуникативные характеристики родителей и их детей с нарушениями речевого развития. Российский психиатрический журнал. 2019. №6. С. 45–48. doi:10.24411/1560-957X-2019-11954.
10. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Состояние здоровья детей России, приоритеты его сохранения и укрепления. Казанский медицинский журнал. 2018. Том 99 (4). С.698–705. doi:10.17816/KMJ2018-698.
11. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., Турти Т.В., Вишнёва Е.А., Молодченков А.И. Новая парадигма абилитации недоношенных детей с перинатальной патологией - персонализация терапевтических этапов: когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2020. Т.19 (4).С.256–267. doi:10.15690/vsp.v19i4.2111.
12. Бахитова Р.Х., Лакман И.А., Максименко З.В., Брюханова О.А., Шангареева Р.Х. Оценка выживаемости глубоко недоношенных детей в неонатальном, постнатальном и детском периодах. Здоровоохранение Российской Федерации. 2020. Том 64(1). С.29-35. <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2020-64-1-29-35>
13. Белова О.С., Соловьев А.Г. Региональные особенности оказания помощи детям с расстройствами аутистического спектра. Медицинский альманах. 2018. №5(56). С.176-179.
14. Белова О.С., Соловьев А.Г., Леппиман А. Система ранней комплексной помощи детям группы риска нарушения психического развития в России. Экология человека. 2020. №8. С.49-54. doi:10.33396/1728-0869-2020-8-49-54
15. Борисова Н.А., Ларина О.В., Пепик Л.А. Комплексная диагностика отклонений в развитии детей первых лет жизни в условиях поликлинического звена. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020. Т.28(6). С.1367—1373. <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-6-1367-1373>
16. Бохан Т.Г., Силаева А.В., Терехина О.В., Шабаловская М.В., Лещинская С.Б., Гайфулина Ж.Ф. Влияние здоровья матери на психическое развитие и здоровье детей, рожденных с помощью экстракорпорального оплодотворения, в лонгитуде. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2022. Т.13. №4. С.407-420. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.13.4.010>
17. Бькова О.В., Климов Ю.А., Тихонов С.В., Дарьина С.В. Дефицит полиненасыщенных жирных кислот и детская психоневрологическая заболеваемость. Медицинский совет. 2020. Т.18. С.173–178. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-173-178.
18. Валитова И.Е. Материнское отношение к болезни ребенка раннего возраста (на примере неврологической патологии). Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2021. Том 12. № 3. С.554-565.
19. Вдовина М.В., Семочкина Н.Н. Социальное здоровье семьи с ребенком-инвалидом в период раннего детства и в школьные годы. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021. Т.29(2). С. 287-292. <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-2-287-292>
20. Волянюк Е.В. Результаты мониторинга заболеваемости и исходов развития к 3 годам жизни у недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой массой тела. Практическая медицина. 2019. Т.17. № 5. С. 175-179. doi: 10.32000/2072-1757-2019-5-175-179
21. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2020-2025годы https://nrchd.kz/index.php/ru/?option=com_content&view=article&layout=edit&id=1606
22. Дворянинова В.В., Касимова Л.Н. Невротические расстройства у родственников детей, больных ранним детским аутизмом. Медицинский альманах. 2018. №5(56). С.169-173.
23. Долгова Н.С., Яворская С.Д. Задержка роста плода: особенности психофизического развития в период младенчества. Казанский медицинский журнал. 2018 г. Т.99. №3. С.397-401. doi: 10.17816/KMJ2018-397.
24. Ефимова Н.В., Лисецкая Л.Г., Савченков М.Ф. Оценка экскреции фтора из организма детей при различных уровнях воздействия выбросов производства алюминия. Экология человека. Т.29, №7. С. 599–607. <https://doi.org/10.17816/humeco106008>
25. Жевнеронок И.В., Лемеш О.Ю., Долдова Е.В., Иванова Т.А. Задержка речевого развития у детей раннего возраста. Оториноларингология. Восточная Европа. 2019. Т.9. № 3. С.249-257.
26. Кадникова Е.П. Химическое загрязнение среды обитания и состояние здоровья детей дошкольного возраста, по данным социально-гигиенического мониторинга. Гигиена детей и подростков. 2019. №2(311). С.9-14.
27. Каркашадзе Г.А. с соавторами. Цифровые устройства и когнитивные функции у детей. Вопросы современной педиатрии. 2021. Т.20(6). С.506–520. doi: 10.15690/vsp.v20i6.2357
28. Касенова Г.Т., Садуакасова К.З., Исаева Р.Б. О некоторых аспектах оказания помощи лицам с аутизмом в Республике Казахстан. Фармация Казахстана. 2022. №3(242). С.203-209.
29. Касенова Г.Т., Садуакасова К.З., Исаева Р.Б. Дайджест основных положений учения об аутизме.

Наука и здравоохранение. 2021. Т.23(5). С.194-202. doi:10.34689/SH.2021.23.5.021.

30. Кирилова Л.Г., Мирошников А.А., Юзева А.А. Оптимизация диагностики расстройств аутистического спектра у детей раннего возраста. Педиатрия. Восточная Европа. 2019. Т.7. № 2. С.229-241.

31. Клещенко Е.В., Шимченко Е.В. Особенности психомоторного развития детей с различными исходами перинатального гипоксического поражения головного мозга. Кубанский научный медицинский вестник. 2019. Т.26(3). С.48–54. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-48-54>

32. Кокушин Д.Н., Соколова В.В., Кирилленко В.В. Потребности детей с неврологической патологией в мерах социальной поддержки. Современные проблемы науки и образования. 2022. №3. С. 127-135.

33. Копыток А.В., Воронец О.А, Зуева А.В., Луцинская С.И. Возрастные особенности нозологической структуры первичной инвалидности детского населения Республики Беларусь. Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2022. №S1. С.32-34.

34. Краснова В.П. Детская и подростковая психиатрия. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2018. Т.9. № 1. С.99-109.

35. Кривоногова Т.С., Гергет О.М., Желев В.А., Голикова Е.В., Михалев Е.В., Лошкова Е.В., Солнышко А. Л. Модель дифференциальной диагностики поражений нервной системы у детей раннего возраста. Лечащий Врач. 2021. Т.9 (24). С.32-36. doi: 10.51793/OS.2021.24.9.006.

36. Кустова Т.В., Таранушенко Т.Е., Демьянова И.М. Оценка психомоторного развития ребенка раннего возраста: что должен знать врач-педиатр. Медицинский совет. 2018. №11. С.104-109. doi:10.21518/2079-701X-2018-11-104-109

37. Лазуренко С.Б., Фисенко А.П., Терлецкая Р.Н., Григорьева Н.А. Медико-социальная характеристика детей-инвалидов, проживающих в интернатных учреждениях Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2022. Т.30(3). С. 383-393. doi: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X2022-30-3-383-393>

38. Лужецкий К.П., Устинова О.Ю., Голева О.И., Штина И.Е. Анализ эффективности технологий коррекции нарушений физического развития у детей, проживающих в условиях низкоуровневого загрязнения атмосферного воздуха и питьевой воды металлами (свинец, марганец, никель, хром, кадмий). Гигиена и санитария. 2018. Том 97(1). С. 75-81. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-1-75-81>

39. Лысенко И.М., Косенкова Е.Г, Баркун Г.К., Журавлева Л.Н, Потапова В.Е., Домбляова Э.С. Клиническая характеристика состояния здоровья детей с реализовавшейся внутриутробной инфекцией или имевших риск ее реализации на первом году жизни. Охрана материнства и детства. 2018. №2 (32). С.5-14.

40. Макаров И.В., Автениук А.С. Диагностика детского аутизма: ошибки и трудности. Социальная и клиническая психиатрия. 2018. Т. 28. № 3. С. 74-81.

41. Митюкова Т.А., Докукина Т.В., Полулях О.Е., Богданович И.П., Короткевич Т.В., Захаревич О.Ю.,

Мартыненко А.И. Глутамат сыворотки крови при аутизме и других нарушениях психоречевого развития у детей. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2020. Т. 9. №4. С.420-430.

42. Митюкова Т.А., Докукина Т.В., Полулях О.Е., Захаревич О.Ю., Мартыненко А.И. Особенности изменения показателей состояния воспалительного и аутоиммунного процессов у детей с аутизмом и нарушениями психоречевого развития органического генеза. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2019. Том 8. №4. С.470-479.

43. Муханова Г.Т., Оспаналиева М.С., Камалиева М.Р., Дуйсенбаева Б.С., Кенжекулова Р.Н., Саханова Л.Х. Структура заболеваемости среди детей и подростков в Республике Казахстан. Journal of Health Development. 2022. Vol.1. №45. С.36-46. <https://doi.org/10.32921/2225-9929-2022-1-45-36-46>

44. Оналбаева Б.Ж., Байгазиева Г.Ж., Жубаньшьева К.Б., Ерназарқызы А., Бәкір Ә.М., Сарбас А.А., Шим В.Р. Современное состояние проблемы недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой массой тела (обзор литературы). Вестник Каз НМУ. 2020. №4. С.214-220.

45. Плаксина А.Н., Ковтун О.П., Ошкордина А.А., Шелякин В.А. Здоровье детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, и подходы к оценке экономического потенциала ВРТ. Практическая медицина. 2021. Том. 19. №2, С.43-50. doi: 10.32000/2072-1757-2021-2-43-5.

46. Разумкина Е.В., Анохин П.К., Сарычева Н.Ю., Каменский А.А., Шамакина И.Ю. Пренатальное действие алкоголя и метилирование ДНК. Вопросы наркологии. 2018. №9 (169). С. 18-42.

47. Садуакасов К.З., Касенова Г.Т. Аутизм – вопросы дифференциальной диагностики и верификации диагноза. Фармация Казахстана. 2022. №3(242). С.48-52.

48. Садькова Д.И., Соловьёва Н.А., Кулакова Г.А., Курмаева Е.А. Проблемы детей с ограниченными возможностями, имеющих статус инвалида. Казанский медицинский журнал. 2020. Т.101 (1). С.97–101. doi: 10.17816/KMJ2020-97.

49. Смычек В.Б., Богданович А.И. Динамика показателей заболеваемости и первичной инвалидности детей по классам болезней нервной системы и психических расстройств. Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2019. № 2 (99). С. 35-44.

50. Смычек В.Б., Богданович А.И. «Дорожная карта» организации сопровождения и реабилитационной помощи детям раннего возраста на межведомственной основе. Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2019. № 3 (99). С. 54-61.

51. Статистический сборник «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения» 2018 год. https://nrchd.kz/index.php/ru/?option=com_content&view=article&id=973

52. Статистический сборник «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения» 2022 год.

https://nrchd.kz/index.php/ru/?option=com_content&view=article&id=973

53. Ткачук Е.А. Использование синдромального подхода к диагностике аутизма у детей. Медицинский Совет. 2022. Т.16(12). С.200–204. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-200-204>

54. Туктубаева С.А. Научные основы совершенствования организации лечебно-профилактической помощи детям раннего возраста в поликлинических организациях города Шымкент. Астана медициналық журналы. 2019. №2(100). С.217-223.

55. Узакбаев В.А., Саатова Г.М., Фуртикова А.Б., Турдалиев Н.М. Структура, клинические проявления, прогнозирование исходов и программы лечения перинатальной энцефалопатии у детей. Здоровье матери и ребенка. 2018. № 1. С.15-27.

56. Халецкая О.В., Сулова М.А., Погодина А.С., Яцышина Е.Е. Состояние здоровья детей первого года жизни в зависимости от срока инфицирования цитомегаловирусом. Медицинский альманах. 2018. №3(54). С.87-89.

57. Черненко Ю.В. Организация и работа отделения катамнеза клинического перинатального центра Саратовской области. Саратовский научно-медицинский журнал. 2018. Т.14. № 2. С.226-233.

58. Чичерин Л.П., Альбицкий В.Ю., Щепин В.О. Состояние и проблемы организации социально-правовой работы с детьми в первичном звене медицинской помощи. Вопросы современной педиатрии. 2021. Т.20(3). С.195–200. doi: 10.15690/vsp.v20i3/2269.

59. Шереметьева Е.В., Щелокова Е.Г., Лапшина Л.М., Игнасио М. Особенности речевых и неречевых средств общения в коммуникативном взаимодействии «родитель-ребенок раннего возраста с отклонениями в овладении речью». Современные проблемы науки и образования. 2018. № 4. С.106-116.

60. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Куринная О.С., Зеленова М.А., Васин К.С., Демидова И.А., Харламова А.А., Юров Ю.Б., Куцев С.И. Хромохелкозис – необычная форма хромосомной нестабильности и соматического мозаицизма, связанная с болезнями центральной нервной системы у детей. Современные проблемы науки и образования. 2021. № 3. С.183-196.

61. Bejnó H. et al. From Someone Who May Cause Trouble to Someone You Can Play With: Stakeholders' Perspectives on Preschool Program Quality for Autistic Children. Journal of Autism and Developmental Disorders. 2022. Vol.52. P. 3890–3908. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-05268-2>

62. Blower S.L. et al. Enhancing Social-Emotional Outcomes in Early Years (E-SEE): Randomized Pilot Study of Incredible Years Infant and Toddler Programs. Journal of Child and Family Studies. 2021. Vol.30. P.1933–1949 <https://doi.org/10.1007/s10826-021-01991-7>

63. Dalli H. et al. Comparison of neuro-developmental status in preterm neonates with and without family based interventions. World Journal of Advanced Research and Reviews. 2020. Vol.08(02). P.056-063. <https://doi.org/10.30574/wjarr.2020.8.2.0357>

64. Drotzky L., Sondag A., Gretschel P. Photo-Elicited Interviews: A Method to Create Open Communication for

Mothers Raising Children With Foetal Alcohol Spectrum Disorder Spectrum Disorder. International Journal of Qualitative Methods. 2021. Vol.20. doi: 10.1177/16094069211040980

65. Firestein M.R. et al. Effects of Family Nurture Intervention in the NICU on Theory of Mind Abilities in Children Born Very Preterm: A Randomized Controlled Trial. Children. 2022. Vol. 9(2). P.284 <https://doi.org/10.3390/children9020284>

66. Harbourne R.T., Berger S.E. Embodied Cognition in Practice: Exploring Effects of a Motor-Based Problem-Solving Intervention. Physical Therapy. 2019. Vol.99(6). P.786-796

67. Hsieh Y. et al. Collaborative Home-Visit Program for Young Children With Motor Delays in Rural Taiwan: A Pilot Randomized Controlled Trial. Physical Therapy and Rehabilitation Journal. 2020. Vol.100(6). P. 979–994. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa033>

68. Husted J.T. et al. Child Temperament as a Moderator of Promoting First Relationships Intervention Effects Among Families in Early Head Start. Prevention Science. 2022. <https://doi.org/10.1007/s1121-022-01340-0>

69. Jolley E. et al. Measuring the impact of a training intervention for early childhood centre staff on child development outcomes: Findings from a cluster randomized control field trial in rural Malawi. Child Care Health Development. 2022. Vol.48(5). P.736–743. <https://doi.org/10.1111/cch.12981>

70. Kara O.K. et al. The role of the family in early intervention of preterm infants with abnormal general movements. Neurosciences. 2019. Vol.24(2). P.101-109. doi: 10.17712/insj.2019.2.20180001.

71. Klein C.B. et al. Implementation of Video Feedback Within a Community Based Naturalistic Developmental Behavioral Intervention Program for Toddlers With ASD: Pilot Study. Frontiers in Psychiatry. 2021. Vol.12 :763367. doi: 10.3389/fpsy.2021.763367

72. Ko E.J. et al. A tablet computer-based cognitive training program for young children with cognitive impairment. A randomized controlled trial. Medicine. 2020. Vol.99(12):e19549. doi:10.1097/MD.00000000000019549.

73. Lynch P., Soni A. Widening the focus of school readiness for children with disabilities in Malawi: a critical review of the literature. International Journal of Inclusive Education. 2021. P.1-15. <https://doi.org/10.1080/13603116.2021.1965801>

74. Malucelli E.R., Antoniuk S.A., Carvalho N.O. The effectiveness of early parental coaching in the autism spectrum disorder. Jornal de Pediatria. 2021. Vol. 97(4). P.453-458. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.09.004>

75. Mirenda P. et al. A Randomized, Community-Based Feasibility Trial of Modified ESDM for Toddlers with Suspected Autism. Journal of Autism and Developmental Disorders. 2022. Vol.52. P.5322–5341 <https://doi.org/10.1007/s10803-021-05390-1>

76. Orri M., Cote S.M., Tremblay R.E., Doyle O. Impact of an early childhood intervention on the home environment, and subsequent effects on child cognitive and emotional development: A secondary analysis. PLoS ONE. 2019. Vol.14(7). e0219133 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219133>

77. Reynolds A.J., Ou S., Temple J.A. A Multicomponent, Preschool to Third Grade Preventive

Intervention and Educational Attainment at 35 Years of Age. *JAMA Pediatrics*. 2018. Vol.72(3). P.247-256. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.4673.

78. *Roby E. et al.* Improving Parent-Child Interactions in Pediatric Health Care: A Two-Site Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2021. Vol.147(3):e20201799. doi:10.1542/peds.2020-1799.

79. *Rosenthal P.R. et al.* Mutual Gaze: An Active Ingredient for Social Development in Toddlers with ASD: A Randomized Control Trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2021. Vol.51. P.1921–1938. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04672-4>

80. *Salhi C. et al.* Physical Discipline, Deprivation, and Differential Risk of Developmental Delay Across 17 Countries. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry*. 2021. Vol.60(2). P.296-306. doi:10.1016/j.jaac.2020.02.016.

81. *Shah R. et al.* Encouraging Parenting Behaviors That Promote Early Childhood Development Among Caregivers From Low-Income Urban Communities: A Randomized Static Group Comparison Trial of a Primary Care-Based Parenting Program. *Maternal and Child Health Journal*. 2019. Vol.23(1). P.39–46. doi:10.1007/s10995-018-2589-8

82. *Sonawane V.B. et al.* Comparative study of follow-up in high-risk infants and normal infants for development and neurological status in a tertiary hospital in Navimumbai, India. *Sri Lanka Journal of Child Health*. 2021. Vol.50(4). P.583-588. <http://doi.org/10.4038/sljch.v50i4.9842>

83. *Telford R.M., Olive L.S., Telford R.D.* A peer coach intervention in childcare centres enhances early childhood physical activity: The Active Early Learning (AEL) cluster randomised controlled trial. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2021. Vol.18(37) <https://doi.org/10.1186/s12966-021-01101-2>

84. *Ulvund S.E.* Early Intervention in Families with Preterm Infants: A Review of Findings from a Randomized Controlled Trial Following Children Up to 9 Years of Age. *Children*. 2022. Vol.9(474) <https://doi.org/10.3390/children9040474>

85. *Vivanti G. et al.* Characteristics of children on the autism spectrum who benefit the most from receiving intervention in inclusive versus specialised early childhood education settings. *Autism Research*. 2022. Vol.15(11). P.2200–2209. <https://doi.org/10.1002/aur.2815>

86. *Wainer A.L. et al.* Examining a stepped-care telehealth program for parents of young children with autism: a proof-of-concept trial. *Molecular Autism*. 2021. Vol.12(32). <https://doi.org/10.1186/s13229-021-00443>

87. *Waters Ch.F. et al.* Sustainability of Early Intensive Behavioral Intervention for Children With Autism Spectrum Disorder in a Community Setting. *Behavior Modification*. 2020. Vol. 44(1). P.3–26. doi:10.1177/0145445518786463-9.

88. *Wetherby A.M. et al.* Changing Developmental Trajectories of Toddlers With Autism Spectrum Disorder: Strategies for Bridging Research to Community Practice. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2018. Vol.61(11). P.2615-2628. doi:10.1044/2018_JSLHR-L-RSAUT-18-0028.

89. *Whitehouse A. J.O. et al.* Effect of Preemptive Intervention on Developmental Outcomes Among Infants Showing Early Signs of Autism A Randomized Clinical Trial of

Outcomes to Diagnosis. *JAMA Pediatrics*. 2021. Vol.175(11):e213298. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.3298.

90. *Wieckowski A.T. et al.* Early and Repeated Screening Detects Autism Spectrum Disorder. *Journal Pediatr*. 2021. Vol. 234(7). P.227–235. doi:10.1016/j.jpeds.2021.03.009.

91. *Worku B.N. et al.* Effects of home-based play-assisted stimulation on developmental performances of children living in extreme poverty: a randomized single-blind controlled trial. *BMC Pediatrics*. 2018. Vol.18(29) <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1023-0>

92. *Ziegler S.A. et al.* The Coping with and Caring for Infants with Special Needs intervention was associated with improved motor development in preterm infants. *Acta Paediatrica*. 2021. Vol.110. P.1189–1200. doi:10.1111/apa.15619

References: [1-60]

1. Abdikarimova S.S., Khaybullin T.N. Vliyaniye kharaktera beremennosti na nervno-psikhicheskoe razvitiye detei na primere vospitannikov Doma rebenka g.Semey [The Influence of the course of the pregnancy to neuropsychological development of children on the example of the child house of the Semey city]. *Vestnik KazNMU [Vestnik KazNMU]*. 2018. №2. pp.69-71. [In Russian]

2. Abdullaeva G.M., Batyrkhanov Sh.K., Ayazbekov E.A., Akhenbekova A.Zh., Abil'daev S.T., Kosareva S.L. K voprosu katamneza nedonoshennykh detey s perinatal'noy patologiyey nervnoy sistemy po gorodu Almaty [To the question of the follow-up of premature infants with perinatal pathology of the nervous system in Almaty]. *Pediatriya i detskaya khirurgiya [Journal of Pediatrics and Children's surgery]*. 2018. №4(94). pp.44-47. [In Russian]

3. Abuova Zh.Zh., Shoybekova G.O., Osanova E.N., Askambay K. Vozmozhnye prichiny vozniknoveniya perinatal'noy patologii TsNS u detey v usloviyakh YuKO (g.Shymkent, g.Kentau) [The causes of perinatal pathology of the CNS in South Kazakhstan (Shymkent, Kentau)]. *Vestnik KazNMU [Vestnik KazNMU]*. 2018. №1. pp.139-141. [In Russian]

4. Al'bitskaya Zh.V. Mediko-biologicheskie prediktory formirovaniya invalidiziruyushchikh psikhicheskikh rasstroystv v detskom vozraste [Medical and biological predictors of the formation of disabling mental disorders in childhood]. *Meditsinskiy al'manakh [Medical almanac]*. 2018. №5(56). pp.164-168. [In Russian]

5. Al'bitskaya Zh.V. Problemy diagnostiki i kachestva okazaniya psikhiatricheskoy pomoshchi kak prediktor formirovaniya invalidiziruyushchikh psikhicheskikh rasstroystv u detey [Problems of diagnostics and quality of rendering mental health services as a predictor of formation of the disabling mental disorders at children]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya [Social and Clinical Psychiatry]*. 2018. №2(28). pp.18-24. [In Russian]

6. Anokhina I.P., Arzumanov Yu.L., Shamakina I.Yu. i dr. Aktual'nye problemy izucheniya antenatal'nykh effektiv psikhoaktivnykh veshchestv [Topical problems in researching the antenatal effects of psychoactive substances]. *Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal [The Russian Journal of Psychiatry]*. 2021. №6. pp. 77–87. <https://doi.org/10.47877/1560-957Kh-2021-10609> [In Russian]

7. Atalykova G.T., Kenzhegalieva S.N., Saparova L.T., Al'zhanova K.Zh. Tekushchiy analiz vovlechenosti otsov v vospitanie detey (v usloviyakh goroda) [Interim evaluation of paternal involvement in parenting (in a city)]. *Astana meditsinaly zhurnaly* [Astana medical journal]. 2020. №1(103). pp.153-156. [In Russian]
8. Atalykova G.T., Saparova L.T., Urazova S.N., Tsay E.M. Tekushchiy analiz rezul'tatov obucheniya rabotnikov pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi Universal'noy progressivnoy modeli patronazhnogo obsluzhivaniya: ozhidaemye perspektivy v sotsial'noy sfere [Interim analysis of primary healthcare specialists training in universal progressive model of home-based services: prospectives expected in social area]. *Astana meditsinaly zhurnaly* [Astana medical journal]. 2019. №4(102). pp.328-334. [In Russian]
9. Akhan'kova T.E., Shipkova K.M. Sotsial'no-demograficheskie i emotsional'no-kommunikativnye kharakteristiki roditel'ey i ikh detey s narusheniyami rechevogo razvitiya [Socio-demographic and emotional-communicative characteristics of parents and their children with speech development disorders]. *Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal* [Russian Journal of Psychiatry]. 2019. № 6. pp. 45–48. doi:10.24411/1560-957X-2019-11954. [In Russian]
10. Baranov A.A., Al'bitskiy V.Yu. Sostoyanie zdorov'ya detey Rossii, priorityety ego sokhraneniya i ukrepleniya [State of health of children in Russia, priorities of its preservation and improving]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* [Kazan medical journal]. 2018. V.99(4). pp.698–705. doi:10.17816/KMJ2018-698. [In Russian]
11. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Belyaeva I.A., Turti T.V., Vishneva E.A., Molodchenkov A.I. Novaya paradigma abilitatsii nedonoshennykh detey s perinatal'noy patologiyey-personalizatsiya terapevticheskikh etapov: kogortnoe issledovanie [New Paradigm in Abilitation of Premature Children with Perinatal Pathology-Therapeutic Stages Personalization: Cohort Study]. *Voprosy sovremennoy pediatrii* [Current Pediatrics]. 2020. V.19 (4). pp.256–267. doi:10.15690/vsp.v19i4.2111. [In Russian]
12. Bakhitova R.Kh., Lakman I.A., Maksimenko Z.V., Bryukhanova O.A., Shangareeva R.Kh. Otsenka vyzhivaemosti gluboko nedonoshennykh detey v neonatal'nom, postnatal'nom i detskom periodakh [Survival assessment of deeply premature infants in the neonatal, postnatal and pediatric periods]. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii* [Health Care of the Russian Federation, Russian journal]. 2020. V. 64(1). pp.29-35. <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2020-64-1-29-35> [In Russian]
13. Belova O.S., Solov'ev A.G. Regional'nye osobennosti okazaniya pomoshchi detyam s rasstroystvami avtisticheskogo spektra [Regional features of care for children with autism spectrum disorders]. *Meditsinskiy al'manakh* [Medical almanac]. 2018. №5(56). pp.176-179. [In Russian]
14. Belova O.S., Solov'ev A.G., Leppiman A. Sistema ranney kompleksnoy pomoshchi detyam gruppy riska narusheniya psikhicheskogo razvitiya v Rossii [System of Early Comprehensive Assistance to Children from Risk Groups for Mental Disorders in Russia]. *Ekologiya cheloveka* [Human ecology]. 2020. №8. pp.49-54. doi:10.33396/1728-0869-2020-8-49-54 [In Russian]
15. Borisova N.A., Larina O.V., Pepik L.A. Kompleksnaya diagnostika otkloneniy v razvitiy detey pervykh let zhizni v usloviyakh poliklinicheskogo zvena [The complex diagnostic of deviation in development of children of the first years of life in conditions of polyclinic]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdavookhraneniya i istorii meditsiny* [The problems of social hygiene, public health and history of medicine]. 2020. V. 28(6). pp.1367-1373. <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-6-1367-1373> (accessed: 25.01.2024) [In Russian]
16. Bokhan T.G., Silaeva A.V., Terekhina O.V., Shabalovskaya M.V., Leshchinskaya S.B., Gayfulina Zh.F. Vliyaniye zdorov'ya materi na psikhicheskoe razvitiye i zdorov'e detey, rozhdennykh s pomoshch'yu ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya, v longityude [Influence of Maternal Health on Mental Development and Health of Children Born Through In Vitro Fertilization, in Longitudinal Study]. *Psikhiatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya* [Psychiatry psychotherapy and clinical psychology]. 2022. V.13.№4. pp.407-20. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.13.4.010> (accessed:23.01.2024) [In Russian]
17. Bykova O.V., Klimov Yu.A., Tikhonov S.V., Dar'ina S.V. Defitsit polinenasyschennykh zhirnykh kislot i detskaya psikhonevrologicheskaya zaboлеваemost' [Polyunsaturated fatty acid deficiency and pediatric neuropsychiatric morbidity]. *Meditsinskiy sovet* [Medical Council]. 2020. V.18. pp.173–178. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-173-178. [In Russian]
18. Valitova I.E. Materinskoe otnoshenie k bolezni rebenka rannego vozrasta (na primere nevrologicheskoy patologii) [Maternal Attitude to the Disease of a Young Child (on the Example of Neurological Pathology)]. *Psikhiatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya* [Psychiatry psychotherapy and clinical psychology]. 2021.V 12. №3. pp.554-565. [In Russian]
19. Vdovina M.V., Semochkina N.N. Sotsial'noe zdorov'e sem'i s rebenkom-invalidom v period rannego detstva i v shkol'nye gody [The social health of family with disabled child during period of early childhood and school years]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdavookhraneniya i istorii meditsiny* [The problems of social hygiene, public health and history of medicine]. 2021. V.29(2). pp.287-292. <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-2-287-292> (accessed:23.01.2024) [In Russian]
20. Volyanyuk E.V. Rezul'taty monitoringa zaboлеваemosti i iskhodov razvitiya k 3 godam zhizni u nedonoshennykh detey, rodivshikhsya s ekstremal'no nizkoy massoy tela [Results of monitoring of morbidity and developmental outcomes by 3 years of age in premature infants born with extremely low body weight]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical Medicine]. 2019. V17. № 5. pp. 175-179. doi: 10.32000/2072-1757-2019-5-175-179 [In Russian]
21. Gosudarstvennaya programma razvitiya zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan «Densaulyk» na 2020-2025 gody [State program for the development of healthcare of the Republic Kazakhstan “Densaulyk” for 2020-2025]. <https://nrchd.kz/index.php/ru/?option=com/content&view=art>

icle&layout=edit&id=1606 (accessed: 01.03.2024) [In Russian]

22. Dvoryaninova V.V., Kasimova L.N. Nevroticheskie rasstroystva u rodstvennikov detey, bol'nykh rannim detskim autizmom [Neurotic disorders in relatives of children with early childhood autism]. *Meditsinskiy al'manakh* [Medical almanac]. 2018. №5(56). pp.169-173. [In Russian]

23. Dolgova N.S., Yavorskaya S.D. Zaderzhka rosta ploda: osobennosti psikhofizicheskogo razvitiya v period mladenchestva [Fetal growth restriction: features of somatontal development in infancy]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* [Kazan Medical Journal]. 2018. V.99. №3. pp.397-401. doi: 10.17816/KMJ2018-397. [In Russian]

24. Efimova N.V., Lisetskaya L.G., Savchenkov M.F. Otsenka ekskretsiy flora iz organizma detey pri razlichnykh urovnyakh vozdeystviya vybrosov proizvodstva alyuminiya [Fluorine excretion in children at various levels of exposure to emissions from aluminum production]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. V.29, №7. pp. 599–607. <https://doi.org/10.17816/humeco106008> (accessed: 22.02.2024) [In Russian]

25. Zhevneronok I.V., Lemesh O.Yu., Doldova E.V., Ivanova T.A. Zaderzhka rechevogo razvitiya u detey rannego vozrasta [Speech Development Delay in Early Aged Children]. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa* [Otorhinolaryngology. Eastern Europe]. 2019. V.9. № 3. pp. 249-257. [In Russian]

26. Kadnikova E.P. Khimicheskoe zagryaznenie srede obitaniya i sostoyanie zdorov'ya detey doskol'nogo vozrasta, po dannym sotsial'no-gigienicheskogo monitoring [Chemical contamination of the environment and health status of preschool children based on socio-hygienic monitoring data]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya – ZNI/ISO*. [Public Health and Life Environment – PH&LE]. 2019. №2(311). pp.9-14. [In Russian]

27. Karkashadze G.A., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.L., Sergeeva N.E., Gogberashvili T.Yu., Ul'kina N.A., Kaytukova E.V., Krat'ko D.S., Kondratova S.E., Sadilloeva S.Kh. s soatorami. Tsifrovye ustroystva i kognitivnye funktsii u detey [Digital Devices and Cognitive Functions in Children]. *Voprosy sovremennoy pediatrii* [Current Pediatrics]. 2021. V.20(6). pp.506–520. doi: 10.15690/vsp.v20i6.2357 [In Russian]

28. Kasenova G.T., Saduakasova K.Z., Isaeva R.B.O. nekotorykh aspektakh okazaniya pomoshchi litsam s autizmom v Respublike Kazakhstan [About some aspects of providing assistance to people with autism in the Republic of Kazakhstan]. *Farmatsiya Kazakhstana* [Pharmacy of Kazakhstan]. 2022. №3(242). pp.203-209. [In Russian]

29. Kasenova G.T., Saduakasova K.Z., Isaeva R.B. Daydzhest osnovnykh polozheniy ucheniya ob autizme [Digest of the main provisions of the doctrine of autism]. *Nauka i Zdravookhraneniye* [Science & Healthcare]. 2021. V.23(5). pp.194-202. doi:10.34689/SH.2021.23.5.021.

30. Kirilova L.G., Miroshnikov A.A., Yuzva A.A. Optimizatsiya diagnostiki rasstroystv autisticheskogo spektra u detey rannego vozrasta [Optimization of Diagnostics of Autistic Spectrum Disorders in Young Children]. *Pediatriya. Vostochnaya Evropa* [Pediatrics. Eastern Europe]. 2019. V.7. №2. pp.229-241. [In Russian]

31. Kleshchenko E.V., Shimchenko E.V. Osobennosti psikhomotornogo razvitiya detey s razlichnymi iskhodami perinatal'nogo gipoksicheskogo porazheniya golovnogogo mozga [Specifics of Psychomotor Development in Children with Different Outcomes of Perinatal Hypoxic Brain Injury]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik* [Kuban Scientific Medical Bulletin]. 2019. V.26(3). pp.48–54. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-48-54> (accessed:04.02.2024) [In Russian]

32. Kokushin D.N., Sokolova V.V., Kirilenko V.V. Potrebnosti detey s nevrologicheskoy patologiyey v merakh sotsial'noy podderzhki [The needs of children with neurological pathology in social support measures]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education]. 2022. № 3. pp.127-135. [In Russian]

33. Kopytok A.V., Voronets O.A., Zueva A.V., Lushchinskaya S.I. Vozrastnye osobennosti nozologicheskoy struktury pervichnoy invalidnosti detskogo naseleniya Respubliki Belarus' [Age-specific features of nosological structure of primary disability in child population of the Republic of Belarus]. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya* [Problems of public health organization and informatization]. 2022. №S1. pp.32-34. [In Russian]

34. Krasnova V.P. Detskaya i podrostkovaya psikhatriya [Pediatric and adolescent psychiatry]. *Psikhatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya* [Psychiatry psychotherapy and clinical psychology]. 2018. V.9. № 1. pp.99-109. [In Russian]

35. Krivonogova T.S., Gerget O.M., Zhelev V.A., Golikova E.V., Mikhalev E.V., Loshkova E.V., Solnyshko A.L. Model' differentsial'noy diagnostiki porazheniy nervnoy sistemy u detey rannego vozrasta [Model of differential diagnosis of nervous system lesions in young children]. *Lechashchiy Vrach* [Lechaschy Vrach]. 2021. V.9 (24). pp.32-36. doi: 10.51793/OS.2021.24.9.006. [In Russian]

36. Kustova T.V., Taranushenko T.E., Dem'yanova I.M. Otsenka psikhomotornogo razvitiya rebenka rannego vozrasta: chto dolzhen znat' vrach-pediatr [Evaluation of psychomotor development of a child of early age: what should the pediatrician know]. *Meditsinskiy sovet* [Medical Council]. 2018. №11. pp.104-109. doi: 10.21518/2079-701X-2018-11-104-109 [In Russian]

37. Lazurenko S.B., Fisenko A.P., Terletskeya R.N., Grigor'eva N.A. Mediko-sotsial'naya kharakteristika detey-invalidov, prozhivayushchikh v internatnykh uchrezhdeniyakh Rossiyskoy Federatsii [The medical social characteristic of disabled children residing in nursing homes of the Russian Federation]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny* [The problems of social hygiene, public health and history of medicine]. 2022. V.30(3). pp.383-393. doi: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X2022-30-3-383-393>(accessed:04.02.2024)[In Russian]

38. Luzhetskiy K.P., Ustinova O.Yu., Goleva O.I., Shtina I.E. Analiz effektivnosti tekhnologiy korrektsii narusheniy fizicheskogo razvitiya u detey, prozhivayushchikh v usloviyakh nizkourovnego zagryazneniya atmosfernogo vozdukha i pit'evoy vody metallami (svinets, marganets, nikel', khrom, kadmiy) [Analysis of the effectiveness of technologies for correcting disorders of the physical development in children living in

low-level atmospheric air pollution and drinking water with metals (lead, manganese, nickel, chromium, cadmium). *Gigiena i sanitariya* [Hygiene & Sanitation (Russian Journal)]. 2018. V.97(1). pp.75-81. <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-1-75-81> (accessed: 22.02.2024) [In Russian]

39. Lysenko I.M., Kosenkova E.G., Barkun G.K., Zhuravleva L.N., Potapova V.E., Dombaylova E.S. Klinicheskaya kharakteristika sostoyaniya zdorov'ya detey s realizovavsheysya vnutritrobnoy infektsiyey ili imevshikh risk ee realizatsii na pervom godu zhizni [Clinical characteristics of children health with intrauterine infections or from the risk groups of realization of intrauterine infections in infancy]. *Okhrana materinstva i detstva*. [Maternity and child welfare]. 2018. №2 (32). pp.5-14. [In Russian]

40. Makarov I.V., Avtenyuk A.S. Diagnostika detskogo autizma: oshibki i trudnosti [Diagnostics of childhood autism: mistakes and difficulties]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psixiatriya* [Journal "Social and Clinical Psychiatry"]. 2018. V.28. № 3. pp.74-81. [In Russian]

41. Mityukova T.A., Dokukina T.V., Polulyakh O.E., Bogdanovich I.P., Korotkevich T.V., Zakharevich O.Yu., Martynenko A.I. Glutamat syvorotki krovi pri autizme i drugikh narusheniyakh psikhorechevogo razvitiya u detey [Serum Glutamate in Children with Autism and Other Disorders of Psycho-Speech Development]. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa* [Laboratory Diagnostics. Eastern Europe]. 2020. V.9. №4. pp.420-430. [In Russian]

42. Mityukova T.A., Dokukina T.V., Polulyakh O.E., Zakharevich O.Yu., Martynenko A.I. Osobennosti izmeneniya pokazateley sostoyaniya vospalitel'nogo i autoimmunnogo protsessov u detey s autizmom i narusheniyami psikhorechevogo razvitiya organicheskogo geneza [Features of Changing Indicators of the State of Inflammatory and Autoimmune Processes in Children with Autism and Impaired Psycho-Speech Development of Organic Origin]. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa* [Laboratory Diagnostics. Eastern Europe]. 2019. V.8. №4. pp.470-479. [In Russian]

43. Mukhanova G.T., Ospanalieva M.S., Kamalieva M.R., Duysenbaeva B.S., Kenzhekulova R.N., Sakhanova L.Kh. Struktura zaboлеваemosti sredi detey i podrostkov v Respublike Kazakhstan [Incidence of Morbidity Among Children and Adolescents in Kazakhstan]. *Journal of Health Development* [Journal of Health Development]. 2022. Vol.1. №45. pp.36-46. <https://doi.org/10.32921/2225-9929-2022-1-45-36-46> (accessed:10.02.2024) [In Russian]

44. Onalbaeva B.Zh., Baygaziya G.Zh., Zhubanysheva K.B., Ernazarkyzy A., Bekir O.M., Sarbas A.A., Shim V.R. Sovremennoe sostoyanie problemy nedonoshennykh detey, rodivshikhsya s ekstremal'no nizkoy massoy tela (obzor literatury) [Current status of the problem of premature infants born with extremely low weight (Literature review)]. *Vestnik Kaz NMU* [Vestnik KazNMU]. 2020. №4. pp. 214-220. [In Russian]

45. Plaksina A.N., Kovtun O.P., Oshkordina A.A., Shelyakin V.A. Zdorov'e detey, rozhdennykh pri pomoshchi vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy, i podkhody k otsenke ekonomicheskogo potentsiala VRT [Health of children born with assisted reproductive technologies and approaches to assessing the economic potential of ART].

Prakticheskaya meditsina [Practical medicine]. 2021. V.19. №2, pp. 43-50. doi: 10.32000/2072-1757-2021-2-43-5. [In Russian]

46. Razumkina E.V., Anokhin P.K., Sarycheva N.Yu., Kamenskiy A.A., Shamakina I.Yu. Prenatal'noe deystvie alkogolya i metilirovaniya DNK [Prenatal alcohol effects and DNA methylation]. *Voprosy narkologii* [Journal of addiction problems]. 2018. №9 (169). pp. 18-42. [In Russian]

47. Saduakasov K.Z., Kasenova G.T. Autizm – voprosy differentsial'noy diagnostiki i verifikatsii diagnoza [Autism – issues of differential diagnosis and verification of diagnosis]. *Farmatsiya Kazakhstana* [Pharmacy of Kazakhstan]. 2022. №3(242). pp.48-52. [In Russian]

48. Sadykova D.I., Solov'eva N.A., Kulakova G.A., Kurmaeva E.A. Problemy detey s ogranichennymi vozmozhnostyami, imeyushchikh status invalida [Issues of children with disabilities registered as disabled]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* [Kazan medical journal]. 2020. V.101 (1). S.97–101. doi: 10.17816/KMJ2020-97. [In Russian]

49. Smychek V.B., Bogdanovich A.I. Dinamika pokazateley zaboлеваemosti i pervichnoy invalidnosti detey po klassam bolezney nervnoy sistemy i psikhicheskikh rasstroystv [Dynamics of indicators of morbidity and primary disability of children in classes of diseases of nervous system and mental disorders]. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdavookhraneniya* [Problems of public health organization and informatization]. 2019. № 2 (99). pp. 35-44. [In Russian]

50. Smychek V.B., Bogdanovich A.I. «Dorozhnaya karta» organizatsii soprovozhdeniya i reabilitatsionnoy pomoshchi detyam rannego vozrasta na mezhvedomstvennoy osnove («Road map» of support and rehabilitation organization for children of early age on interdepartmental basis). *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdavookhraneniya* [Problems of public health organization and informatization]. 2019. №3 (99). pp. 54-61. [In Russian]

51. Statisticheskiy sbornik «Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsiy zdavookhraneniya» 2018 god [Statistical collection "Health of the population of the Republic Kazakhstan and the activities of healthcare organizations" 2018]. https://nrchd.kz/index.php/ru/?option=com_content&view=article&id=973 (accessed:21.01.2024) [In Russian]

52. Statisticheskiy sbornik «Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsiy zdavookhraneniya» 2022 god [Statistical collection "Health of the population of the Republic Kazakhstan and the activities of healthcare organizations" 2022]. https://nrchd.kz/index.php/ru/?option=com_content&view=article&id=973 (accessed:21.01.2024) [In Russian]

53. Tkachuk E.A. Ispol'zovanie sindromal'nogo podkhoda k diagnostike autizma u detey [Using the syndrome approach to the diagnosis of autism in children]. *Meditsinskiy Sovet* [Medical Council]. 2022. V.16(12). pp.200–204. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-200-204> (accessed:04.02.2024) [In Russian]

54. Tuktibaeva S.A. Nauchnye osnovy sovershenstvovaniya organizatsii lechebno-profilakticheskoy pomoshchi detyam rannego vozrasta v poliklinicheskikh organizatsiyakh goroda Shymkent [Scientific benefits of improvement of prophylactic

organization for children with early childhood in Shymkent city]. *Astana meditsinalykh zhurnaly* [Astana medical journal]. 2019. №2(100). pp.217-223. [In Russian]

55. Uzakbaev V.A., Saatova G.M., Furtikova A.B., Turdaliev N.M. Struktura, klinicheskie proyavleniya, prognozirovaniye iskhodov i programmy lecheniya perinatal'noy entsefalopatii u detey [Structure, clinical manifestations, forecasting outcome and program of treatment of perinatal encephalopathy in children]. *Zdorov'e materi i rebenka* [Maternal and child health Journal]. 2018. № 1. pp.15-27. [In Russian]

56. Khaletskaya O.V., Suslova M.A., Pogodina A.S., Yatsyshina E.E. Sostoyaniye zdorov'ya detey pervogo goda zhizni v zavisimosti ot sroka infitsirovaniya tsitomegalovirusom [Health status of children during the first year of life, depending on the cytomegalovirus infection period]. *Meditsinskiy al'manakh* [Medical almanac]. 2018. №3(54). pp.87-89. [In Russian]

57. Chernenkov Yu.V. Organizatsiya i rabota otdeleniya katamneza klinicheskogo perinatal'nogo tsentra Saratovskoy oblasti [Organization and work of the department of catamnesis of Clinical Perinatal Center of the Saratov region]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Saratov Journal of Medical Scientific Research]. 2018. V.14. №2. pp.226-233. [In Russian]

58. Chicherin L.P., Al'bitskiy V.Yu., Shchepin V.O. Sostoyaniye i problemy organizatsii sotsial'no-pravovoy

raboty s det'mi v pervichnom zvene meditsinskoj pomoshchi [State and Problems in Organization of Socio-Legal Work with Children in Primary Care]. *Voprosy sovremennoy pediatrii* [Current Pediatrics]. 2021. V.20(3). pp.195–200. doi: 10.15690/vsp.v20i3/2269. [In Russian]

59. Sheremet'eva E.V., Shchelokova E.G., Lapshina L.M., Ignasio M. Osobennosti rechevykh i nerechevykh sredstv obshcheniya v kommunikativnom vzaimodeystvii «roditel'-rebenok rannego vozrasta s otkloneniyami v ovladenii rech'yu» [Peculiarities of verbal and nonverbal communication tools in communicative interaction «parent-child of an early age with speech development deviation». *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education]. 2018. № 4. pp.106-116. [In Russian]

60. Yurov I.Yu., Vorsanova S.G., Kurinnaya O.S., Zelenova M.A., Vasin K.S., Demidova I.A., Kharlamova A.A., Yurov Yu.B., Kutsev S.I. Khromokhelkozis – neobychnaya forma khromosomnoy nestabil'nosti i somaticheskogo mozaitsizma, svyazannaya s boleznyami tsentral'noy nervnoy sistemy u detey [Chromohelkosis – a unusual form of chromosome instability and somatic mosaicism associated with central nervous system diseases in children]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education]. 2021. №3. pp.183-196. [In Russian]

Контактная информация:

Ракишева Жаннат Валиахметовна – магистр медицинских наук, невролог КГУ «Психолого-медико-педагогическая консультация Бостандыкского района» УО, г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050067, г. Алматы, ул. Мынбаева д.44 кв.30.

E-mail: zhannat.rakishева@mail.ru

Телефон: + 7 7715034456

Received: 06 July 2024 / Accepted: 15 October 2024 / Published online: 31 October 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.021

UDC 616-002.5



TUBERCULOSIS: PREVALENCE, RISK FACTORS, AND FIRST-LINE DRUG RESISTANCE

Assiya A. Kussainova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>**Assylkhan B. Adilzhanov**^{2,3},**Maksat S. Adilgozhin**³,**Gulnar M. Shalgumbayeva**², <https://orcid.org/0000-0003-3310-4490>**Gulmira A. Derbissalina**¹, <https://orcid.org/0000-0003-3704-5061>**Zhanagul B. Bekbergenova**¹, <https://orcid.org/0000-0002-6146-3784>**Ayagyoz T. Umbetzhanova**¹, <https://orcid.org/0000-0002-2682-1689>**Dana K. Kozhakhmetova**², <https://orcid.org/0000-0002-8367-1461>**Madiana S. Zhokebaeva**²,**Timur M. Shamshudinov**⁴, <https://orcid.org/0000-0001-5015-871X>**Laura T. Kassym**^{1*}, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>¹ NJS "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan;² NJS "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan;³ National Center for Tuberculosis Problems of the MH RK, Semey, Republic of Kazakhstan;⁴ «Medical and diagnostic Center of otorhinolaryngology» PRO-ЛОП, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Summary

Introduction: In Kazakhstan, according to the National Center of Phthisiopulmonology, there has been a decrease in tuberculosis (TB) incidence, though the issue remains significant. TB is more common among socially vulnerable groups, including the homeless, prisoners, migrants, and individuals with weakened immune systems. The average TB incidence rate in the country is around 55 cases per 100,000 people, which is higher than the Central Asia average.

Aim of the literature review is to analyze TB prevalence worldwide and in Kazakhstan, with attention to key sociodemographic data, risk factors, and multidrug-resistant forms.

Search Strategy: After identifying primary keywords and synonyms, a literature search was conducted in English (PubMed, Google Scholar, Embase) and Russian databases (Cyberleninka, eLibrary), covering the past seven years for relevance. Selected publications underwent citation analysis, and abstracts were screened for relevance. Studies meeting inclusion criteria were then retrieved in full for detailed review. *Inclusion criteria:* studies pertinent to the topic, in English or Russian, published since 2017, including primary/secondary research, systematic reviews, meta-analyses, clinical guidelines, monographs, and conference abstracts.

Results and Conclusion: According to the World Health Organization (WHO), over 10 million new active TB cases are recorded annually. In Kazakhstan, the TB incidence rate in 2022 was 78 cases per 100,000 population. Although TB incidence has been decreasing in the country, the disease burden remains significant, particularly within specific regions and population groups. In 2019, Kyzylorda Region reported the highest incidence at 115 per 100,000, while the lowest rate, 55 per 100,000, was observed in Karaganda Region and its surrounding areas. These disparities may be due to differences in income, living conditions, population age, and comorbidities. A critical issue also remains the prevalence of multidrug-resistant TB (MDR-TB): approximately 25% of new cases and nearly 50% of previously treated patients are resistant to first-line medications. The government of Kazakhstan is actively working to combat TB, achieving significant progress in reducing prevalence and improving treatment outcomes.

Keywords: tuberculosis, epidemiology, risk factors, drug resistance, Kazakhstan.

Резюме

ТУБЕРКУЛЕЗ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА И УСТОЙЧИВОСТЬ К ПРЕПАРАТАМ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

Асия А. Кусаинова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>**Асылхан Б. Адилжанов**^{2,3},**Максат С. Адильгожин**³,**Гульнар М. Шалгумбаева**², <https://orcid.org/0000-0003-3310-4490>**Гульмира А. Дербисалина**¹, <https://orcid.org/0000-0003-3704-5061>

Жанагуль Б. Бекбергенова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6146-3784>

Аягоз Т. Умбетжанова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2682-1689>

Дана К. Кожаметова², <https://orcid.org/0000-0002-8367-1461>

Мадияна С. Жокебаева²,

Тимур М. Шамшудинов⁴, <https://orcid.org/0000-0001-5015-871X>

Лаура Т. Касым^{1*}, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

¹ НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;

² НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

³ Национальный центр проблем туберкулеза МЗ РК, г. Семей, Республика Казахстан;

⁴ «Лечебно-диагностический центр оториноларингологии» ПРО-ЛОП, г. Алматы, Республика Казахстан.

Введение: В Казахстане (РК), по данным Национального центра фтизиопульмонологии, отмечается снижение заболеваемости туберкулезом (ТБ), однако проблема сохраняет актуальность. Заболевание чаще встречается среди социально уязвимых групп населения — бездомных, заключенных, мигрантов и людей с ослабленным иммунитетом. Средний показатель заболеваемости по Республике составляет около 55 случаев на 100 000 населения, что выше среднего показателя по Центральной Азии.

Цель обзора литературы: изучить распространенность туберкулеза в мире и Республике Казахстан, с учетом основных социально-демографических данных, факторов риска, и мультирезистентных форм.

Стратегия поиска: После определения основных ключевых слов и синонимов был проведен поиск литературы в англоязычных (PubMed, Google Scholar, Embase) и русскоязычных базах данных (Cyberleninka, eLibrary), охватывающий последние семь лет. Выбранные публикации прошли анализ цитирования, а абстракты были проверены на релевантность. Исследования, соответствующие критериям включения, были извлечены в полном объеме для подробного обзора. Критерии включения: исследования, соответствующие теме, на английском или русском языке, опубликованные с 2017 года, включая первичные/вторичные исследования, систематические обзоры, метаанализы, клинические руководства, монографии и тезисы конференций.

Результаты и заключение: По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) ежегодно регистрируется более 10 миллионов новых случаев активного ТБ. В РК уровень заболеваемости ТБ в 2022 году составил 78 случаев на 100 000 населения. Несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом в РК, бремя болезни остается существенным, особенно в отдельных регионах и среди определенных групп. По данным 2019 года, наивысший уровень заболеваемости - 115 на 100 000 человек - зарегистрирован в Кызылординской области, а самый низкий - 55 на 100 000 - в Карагандинской области и прилегающих районах. Эти различия могут объясняться доходами, условиями проживания, возрастом населения и тяжестью сопутствующих заболеваний. Критической проблемой также остается распространенность ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ): около 25% новых случаев и почти 50% ранее лечившихся пациентов устойчивы к препаратам первой линии. Правительство РК активно борется с заболеванием, достигнув значительного прогресса в снижении заболеваемости и улучшении показателей лечения.

Ключевые слова: туберкулез, эпидемиология, факторы риска, лекарственная устойчивость, Республика Казахстан.

Түйіндеме

ТУБЕРКУЛЕЗ: ТАРАЛУЫ, ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ ЖӘНЕ БІРІНШІ ҚАТАРДАҒЫ ПРЕПАРАТТАРҒА ТӘЗІМДІЛІК

Асия А. Кусаинова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>

Асылхан Б. Адилжанов^{2,3},

Максат С. Адильгожин³,

Гульнар М. Шалгумбаева², <https://orcid.org/0000-0003-3310-4490>

Гульмира А. Дербисалина¹, <https://orcid.org/0000-0003-3704-5061>

Жанагуль Б. Бекбергенова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6146-3784>

Аягоз Т. Умбетжанова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2682-1689>

Дана К. Кожаметова², <https://orcid.org/0000-0002-8367-1461>

Мадияна С. Жокебаева²,

Тимур М. Шамшудинов⁴, <https://orcid.org/0000-0001-5015-871X>

Лаура Т. Касым^{1*}, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

¹ «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

² «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

³ ҚР ДСМ Туберкулез проблемалары ұлттық орталығы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ «Оториноларингологияның емдеу-диагностикалық орталығы» PRO-ЛОП, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Қазақстанда (ҚР) Ұлттық фтизиопульмонология орталығының мәліметтері бойынша туберкулезбен (ТБ) сырқаттанушылықтың төмендеуі байқалады, алайда проблема өзектілігін сақтайды. Ауру халықтың әлеуметтік осал топтары арасында жиі кездеседі-үйсіз адамдар, тұтқындар, мигранттар және иммунитеті төмен адамдар. Республика бойынша сырқаттанушылықтың орташа көрсеткіші 100 000 тұрғынға шаққанда шамамен 55 жағдайды құрайды, бұл Орталық Азия бойынша орташа көрсеткіштен жоғары.

Осы шолудың **мақсаты** - негізгі әлеуметтік-демографиялық деректерді, қауіп факторларын және көп төзімді нысандарды ескере отырып, әлемде және Қазақстан Республикасында туберкулездің таралуын зерделеу.

Іздеу стратегиясы: Негізгі түйінді сөздер мен синонимдер анықталғаннан кейін соңғы жеті жылды қамтитын ағылшын тілді (PubMed, Google Scholar, Embase) және орыс тілді мәліметтер базасында (Cyberleninka, eLibrary) әдебиеттерді іздеу жүргізілді. Таңдалған басылымдар дәйексөзді талдаудан өтті және абстрактілер өзектілігі тексерілді. Қосу критерийлеріне сәйкес келетін зерттеулер егжей-тегжейлі шолу үшін толық көлемде алынды. Қосылу критерийлері: 2017 жылдан бері жарияланған ағылшын немесе орыс тілдеріндегі тақырыпқа сәйкес зерттеулер, соның ішінде бастапқы/қайталама зерттеулер, жүйелі шолулар, мета-талдаулар, клиникалық нұсқаулықтар, монографиялар және конференция тезистері.

Нәтижелер және қорытынды: Дүниежүзілік Денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) мәліметтері бойынша жыл сайын белсенді туберкулездің 10 миллионнан астам жаңа жағдайы тіркеледі. ҚР-да 2022 жылы ТБ сырқаттанушылық деңгейі 100 000 тұрғынға шаққанда 78 жағдайды құрады. ҚР-да туберкулезбен сырқаттанушылықтың төмендеуіне қарамастан, аурудың ауыртпалығы, әсіресе жекелеген өңірлерде және белгілі бір топтар арасында елеулі болып қала береді. 2019 жылдың деректері бойынша сырқаттанушылықтың ең жоғары деңгейі - 100 000 адамға шаққанда 115 - Қызылорда облысында, ал ең төменгісі - 100 000 адамға шаққанда 55 - Қарағанды облысында және оған іргелес аудандарда тіркелген. Бұл айырмашылықтар табысқа, өмір сүру жағдайына, халықтың жасына және қатар жүретін аурулардың ауырлығына байланысты болуы мүмкін. Көптеген дәріге төзімді туберкулездің таралуы да маңызды мәселе болып қала береді: жаңа жағдайлардың шамамен 25% және бұрын емделген пациенттердің шамамен 50% - ы бірінші қатардағы препараттарға төзімді. ҚР Үкіметі аурумен белсенді күресіп, аурушандықты төмендетуде және емдеу көрсеткіштерін жақсартуда айтарлықтай прогреске қол жеткізді.

Түйінді сөздер: туберкулез, эпидемиология, қауіп факторлары, дәрілік тұрақтылық, Қазақстан Республикасы.

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Kussainova A.A., Adilzhanov A.B., Adilgozhin M.S., Shalgumbayeva G.M., Derbissalina G.A., Bekbergenova Zh.B., Umbetjanova A.T., Kozhakhmetova D.K., Zhokebaeva M.S., Shamshudinov T.M., Kassym L.T. Tuberculosis: prevalence, risk factors, and first-line drug resistance // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp. 177-187. doi 10.34689/SH.2024.26.5.021

Кусаинова А.А., Адилжанов А.Б., Адильгожин М.С., Шалгумбаева Г.М., Дербисалина Г.А., Бекбергенова Ж.Б., Умбетжанова А.Т., Кожакметова Д.К., Жокбаева М.С., Шамшудинов Т.М., Касым Л.Т. Туберкулез: распространенность, факторы риска и устойчивость к препаратам первой линии // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (5). С. 177-187. doi 10.34689/SH.2024.26.5.021

Кусаинова А.А., Адилжанов А.Б., Адильгожин М.С., Шалгумбаева Г.М., Дербисалина Г.А., Бекбергенова Ж.Б., Умбетжанова А.Т., Кожакметова Д.К., Жокбаева М.С., Шамшудинов Т.М., Касым Л.Т. Туберкулез: таралуы, қауіп факторлары және бірінші қатардағы препараттарға төзімділік // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (5). Б. 177-187. doi 10.34689/SH.2024.26.5.021

Background

Tuberculosis (TB) is a chronic, socially significant infectious disease of bacterial origin, primarily affecting lung tissue [69]. Despite decades of strategies aimed at controlling the disease, prior to the COVID-19 pandemic, TB remained the leading cause of death worldwide from a single infectious agent [32]. TB has impacted human populations for millennia, leading to substantial mortality and significant losses in population health across generations. By the early 20th century, TB became the predominant infectious disease in many industrialized nations. In the absence of effective treatments, control efforts were limited to supportive care and isolation. This situation persisted until the mid-20th century, when the

development of effective anti-TB antibiotics between the 1940s and 1960s dramatically altered the course of the disease [37]. The advent of combination therapies provided reliable treatment, generating optimism among healthcare providers, researchers, and policymakers, who anticipated near-total eradication of TB [56].

Despite these advancements, the emergence of antibiotic resistance has since become a major barrier to TB control worldwide, especially within the European region. By 1993, the rising rates of drug resistance prompted the World Health Organization (WHO) to declare TB a global health emergency [21]. Today, two significant factors exacerbate the global TB trouble: firstly, the increasing antibiotic resistance of *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) to first-line

treatments; secondly, the rising number of patients with serious comorbidities, including HIV/AIDS and hepatitis [6, 52].

The Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (RK) has made significant efforts to combat TB, achieving notable reductions in TB prevalence and improvements in treatment outcomes [68]. Nevertheless, the disease burden remains substantial, particularly in specific regions and population groups. This persistence may be linked to factors such as income levels, comorbid conditions, and the effectiveness of screening programs [36]. Collectively, these challenges complicate global TB control efforts, underscoring the need for ongoing innovation in TB management and treatment strategies.

Therefore, the **aim** of this review is to examine the prevalence of TB globally and within Kazakhstan, considering key socio-demographic factors, risk factors, and multidrug-resistant forms.

Search Strategy. Following the identification of the main keywords and their synonyms, a literature search was conducted in English-language databases such as PubMed, Google Scholar, Embase and in Russian-language sources, specifically Cyberleninka and eLibrary. To ensure the most relevant data, the search period covered the past seven years. Once publications were selected, the authors reviewed all bibliographic references both cited within these articles and those citing the selected articles. At the next stage, article abstracts were screened to identify the most relevant studies. After differentiating the collected literature according to inclusion and exclusion criteria, full-text articles were retrieved for a more detailed review. In the final stage, validated sources were included in the study. A brief search strategy is shown in Figure 1.

Inclusion criteria: 1) studies relevant to the review topic, 2) studies in English and Russian, 3) studies published from 2017 onward, 4) all primary and secondary research such as systematic reviews, meta-analyses, clinical guidelines, monographs, and conference abstracts. **Exclusion criteria** included any studies that did not meet the inclusion requirements.

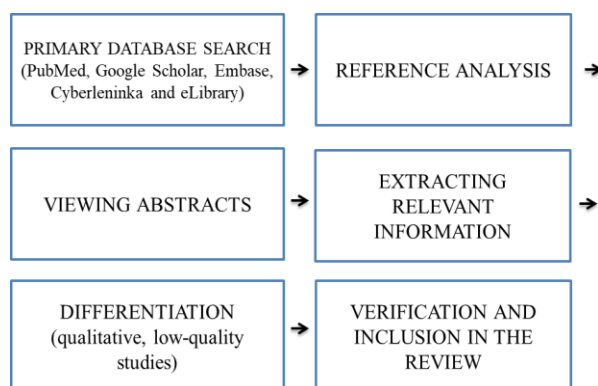


Figure 1. Search strategy.

The main part Epidemiological dimensions of tuberculosis worldwide and in the Republic of Kazakhstan

According to the WHO, 2.5 billion people worldwide are infected with MBT [50]. TB incidence continues to rise

annually, resulting in millions of deaths, including those due to co-infections [58]. In 2014, WHO launched an ambitious plan to eliminate TB as a public health threat by 2035, outlining four key principles necessary for its implementation [10]. To achieve these goals, an annual reduction in incidence of 10% and mortality of 6% is required. However, in 2022, TB was diagnosed in 7.5 million individuals—the highest figure recorded since global monitoring began in 1995. Experts estimate that the net reduction in TB mortality for 2022 was only 19%, far below the planned 75% reduction by 2025. The cumulative incidence decreased by just 8.7%, significantly below the targeted 50% reduction by 2025. Treatment was received by only 84% of the 40 million individuals who were eligible, and preventive treatment reached merely 52% of the 30 million recommended for it [11]. Part of this increase in cases can be attributed to the impact of the COVID-19 pandemic and the conditions of isolation [32].

A decline in TB incidence is primarily observed in high-income countries such as the United States and Canada, where case numbers are fewer than 10 per 100,000 populations. By comparison, high incidence rates are seen in low- and middle-income countries, including nations in Africa, as well as India and Indonesia [35]. According to the latest WHO Global Report, countries with the highest TB burden include India (0.26), Indonesia (0.085), China (0.084), the Philippines (0.06), and Pakistan (0.057). The remaining countries with a high TB burden account for 21% of cases worldwide [11].

Despite being the largest economy in Central Asia, Kazakhstan was classified as a middle-income country at the start of the new century [12]. In 2016, Kazakhstan held the eighth position worldwide for new and recurrent TB cases. It is also listed among the 30 countries with a high burden of multidrug-resistant TB (MDR-TB) specifically to rifampicin, with an overall incidence of 22 cases per 100,000 individuals. Although TB incidence and mortality rates in Kazakhstan have decreased over the last decade, MDR-TB levels remain notably high. MDR-TB accounted for 44% of cases among individuals who had previously received therapy and 27% of newly diagnosed cases by 2019 [24]. However, it is important to note that Kazakhstan has made great strides in the fight against the illness. For example, according to recent data, the mortality rate of pulmonary tuberculosis in Kazakhstan has dropped from 7.4 to 1.5 deaths per 100,000, and the incidence has declined by more than half over the last 20 years, from 171 per 100,000 in 2000 to 78 per 100,000 in 2022. The treatment effectiveness for TB patients in Kazakhstan has reached one of the highest levels globally, with a treatment success rate of 85.9% for newly diagnosed patients with drug-sensitive TB and 80.2% for those with drug resistance in 2021 [68].

To gain a more detailed understanding of the epidemiological situation regarding TB in the country, it is essential to examine incidence rates in specific regions. According to Aringazina A.M. *et al.* (2021), the highest TB incidence rate in 2019 was recorded in the Kyzylorda region at 115.0 per 100,000, while the lowest was 55.0 in Karaganda and neighboring areas. High incidence rates were also observed in the Aktobe and North Kazakhstan regions, with rates of 81.1 and 88.9 per 100,000,

respectively. In East Kazakhstan (now Abay region), the TB prevalence was 69.3 per 100,000. Although these rates were significantly lower than those in the previously mentioned regions, they still exceeded the national average [1]. This disparity in incidence rates across the country may be linked to differences in socio-economic conditions, diagnostic capabilities, access to healthcare services, and the quality of preventive programs.

Some aspects of the pathogenesis of tuberculosis

MBT, the causative agent of TB, is a unique and resilient bacterium characterized by several distinct features [4]. This aerobic, non-spore-forming, and non-motile organism is shaped as slightly curved or straight rods, with dimensions ranging from 0.2-0.6 μm in width to 1-10 μm in length. Its colony morphology is variable and can differ significantly among *Mycobacterium* species, showing a spectrum from rough to smooth textures and a range of pigmentation. Some colonies remain nonpigmented, while others produce carotenoid pigments, giving them a yellowish hue [41]. A defining feature of MBT is its cell wall composition, which includes N-acetyl muramic acid and is exceptionally rich in mycolic acids-complex lipids with long hydrocarbon chains (70-90 carbon atoms). This high mycolic acid content gives MBT its "acid-fast" characteristic, allowing it to resist decolorization by acid-alcohol and enabling it to retain specific dyes used in diagnostic staining. MBT also possesses a DNA structure with a high guanine-cytosine (G + C) content, ranging between 61-71 mol %, which contributes to its stability and unique genetic profile. Its generation time is notably slow, varying from 20 to 36 hours, which explains the lengthy treatment durations required for TB, as the slow growth rate challenges rapid eradication of the bacteria [33, 53, 60].

A critical factor in tuberculosis infection is MBT's ability to invade alveolar macrophages, which are essential components of the immune system's nonspecific defense. However, infection requires more than just the bacterium's presence, as two protective mechanisms help prevent contamination. The first is the bacterial load: not all TB patients produce a sufficient amount of MBT to initiate infection. The second is the quality of lung surfactant, a surface-active compound that can disrupt the bacterium's lipophilic cell wall, aiding macrophages in engulfing and removing the bacterium from the body [17, 29]. Another element that increases infection risk is the duration of exposure to TB patients, as repeated contact raises the likelihood of contracting the disease. If the immune system functions well, surfactant levels and composition are adequate, and exposure to an infected person is brief, phagocytosis will occur—allowing macrophages to ingest, digest, and ultimately clear the bacterium from the lungs [15, 48].

If the immune defense mechanisms are compromised, MBT can enter the macrophage intact, producing an Early Secretory Antigenic Target (ESAT-6), which prevents the formation of a phagolysosome and thus blocks the lysis of the bacterium. This adaptive mechanism enables MBT to freely escape into the cytoplasm and multiply extensively. Inside the macrophage, MBT divides for about 24 hours, eventually causing the cell to die and become an extracellular parasite once again [3].

While residing within the macrophage, MBT releases anti-inflammatory cytokines and interleukins, drawing T-lymphocytes to the infection site. However, the attraction of T-lymphocytes and other immune cells, leading to an inflammatory response, only occurs after the bacterium has repeatedly cycled through entering, dividing within, and exiting the macrophage. This repeated cycle allows macrophages to produce sufficient concentrations of interleukins and cytokines to attract T-lymphocytes and activate other immune cells [2, 47]. During inflammation, blood and lymphatic capillaries in the alveoli dilate, allowing more immune cells to enter; however, this also provides a pathway for MBT to invade the lymph nodes, potentially triggering lymphadenitis. Lymphatic dendritic cells then activate CD4+ T-lymphocytes, which differentiate into Th1 and Th2 subtypes, with Th1 cells primarily responsible for producing gamma-interferon to activate infected macrophages, halting the spread of MBT [46, 59].

The formation of a granuloma in tuberculosis represents a complex, organized immune response to contain MBT and prevent its dissemination. Upon inhalation, MBT primarily infects alveolar macrophages in the lungs. Although macrophages attempt to neutralize the bacteria by engulfing them into phagosomes, MBT has evolved mechanisms to evade destruction, such as preventing the fusion of phagosomes with lysosomes, which would otherwise expose the bacteria to destructive enzymes. This survival strategy allows the bacteria to replicate within the macrophages, triggering a more intense immune response [22]. As infected macrophages release chemokines and cytokines, additional immune cells are recruited to the infection site, including monocytes, neutrophils, and T-lymphocytes. CD4+ T-helper cells play a crucial role, particularly the Th1 subtype, which produces interferon-gamma (IFN- γ) upon activation [44]. IFN- γ acts as a potent activator of macrophages, enabling them to mount a stronger defense by releasing reactive oxygen and nitrogen species. These activated macrophages then differentiate into specialized forms, such as epithelioid cells and multinucleated giant cells, which cluster around the bacteria, forming the initial structure of the granuloma [43].

Over time, fibroblasts and additional immune cells encase this cluster, creating a multilayered barrier that helps contain the bacteria within the granuloma. As the granuloma matures, the central core can undergo caseous necrosis—a form of cell death that creates a cheese-like, necrotic area due to immune cell accumulation and bacterial activity [23]. This caseous core is thought to be a toxic environment, with low oxygen and acidic conditions that inhibit bacterial growth; however, MBT can enter a dormant state here, surviving for years in this latent form. The outer layers of the granuloma are rich in immune cells, providing a dynamic interface where immune surveillance is high [40, 44]. This structure not only limits bacterial spread but also serves as a potential reservoir for future infection. If the host's immune system becomes compromised, such as through malnutrition, immunosuppressive drugs, or HIV infection, the granuloma's structure may deteriorate [19, 62]. This breakdown releases dormant bacteria, allowing them to reactivate, multiply, and spread, leading to active tuberculosis and increasing the risk of transmission. Thus, the granuloma in tuberculosis is both a containment

mechanism and a double-edged sword, capable of sequestering bacteria in a dormant state while posing a latent risk of reactivation [20]. This ability of MBT to persist in granulomas is a key factor in its chronic nature and poses significant challenges for eradication and long-term immunity.

Socio-Demographic Characteristics and Risk Factors of Tuberculosis

The main objective of TB control initiatives in high-burden nations is to reduce infection transmission and promote early detection in order to ensure successful treatment and lower mortality [10]. The progression of TB typically involves two phases. In most cases, the immune system contains the bacteria within tubercles. However, about 5% of infections progress rapidly within two years. Additionally, around 10% of individuals with latent TB may experience reactivation, which can occur soon after infection or later due to dormant bacilli or reinfection [18]. Approximately 20% of individuals carrying MBT may develop active TB with bacterial shedding. Those at highest risk are individuals with HIV/AIDS-associated conditions, in which immune function is significantly compromised [28].

Effective TB control requires consideration of both the disease itself and the risk of contracting active TB following an infection [5]. TB infection likelihood is influenced by external factors, including the source's infectiousness, proximity to the infected person, and social behaviors like smoking and indoor air quality. High social stress and overcrowding significantly increase transmission risk [16]. Additionally, prolonged exposure to infected individuals, such as in healthcare settings with long wait times and delayed diagnoses, further elevates the risk of TB infection [30].

The majority of the triggers that accelerate the progression from infection to acute illness are host-related and endogenous. Conditions that impact the immune response, especially those that lower immunity and increase the risk of disease development are the most important of these [49]. Comorbidities like diabetes mellitus, HIV, and hepatitis can worsen the progression of the primary disease [60].

When all risk factors are closely examined, the most critical ones are the source's infectiousness and the proximity of contact with the subject [13]. It is well established that bacillary concentration in sputum positively correlates with the infectiousness of TB patients. *Espinal et al.* (2000), in a prospective study in the Dominican Republic, assessed the impact of HIV on MTB infectiousness among 803 household contacts of 174 TB patients. They found that contacts of patients with higher sputum smear grades had significantly higher odds of a positive TST, with an odds ratio of 1.98 for 1–10 bacilli per field and 5.88 for >10 bacilli per field. Close (household) contact with TB patients elevates the risk of MTB infection and primary active TB development [31]. *Morrison et al.* (2008), in a systematic review of 41 studies, found that the overall TB case rate was 4.5% (CI = 4.3–4.8) among individuals who had contact with infected persons [63].

Another significant risk factor for TB is patient age [51]. Children under five and adults over 65 are at higher risk. This may be due to the still-developing immune system in young children, making them vulnerable to severe forms of

TB, including extrapulmonary TB, while older adults have weakened immunity due to aging and chronic conditions [61, 66]. Men have twice the susceptibility to TB compared to women, likely influenced by biological factors, lifestyle choices, and occupational hazards. Nevertheless, the risk of tuberculosis infection increases in women during the postpartum and lactation periods [54].

The connection between smoking and TB has long been recognized, but recent research highlights that both active and passive smoking increase TB risk and worsen outcomes [64]. Smoking damages lung tissue, weakens immune defenses, and accelerates the transition from infection to active disease. Smokers are up to four times more likely to die from pulmonary TB than non-smokers. The heat and chemicals in cigarette smoke harm lung cells, making them more susceptible to infection and impairing the effectiveness of TB treatments. Consequently, TB in smokers tends to be more severe and harder to treat, increasing the risk of spread through coughing and breathlessness. In terms of alcohol consumption, a systematic review encompassing three cohort studies and 18 case-control studies found a significantly heightened risk of developing active tuberculosis (OR = 2.94, 95% CI = 1.89–4.59) in individuals who consume over 40 grams of alcohol daily or have alcohol-related disorders. This elevated risk is associated with immune system dysfunction, specifically through the disruption of signaling molecules involved in the production of cytokines [55, 65].

The high rate of tuberculosis in poorer nations can be attributed to factors like indoor air pollution from using solid fuels for cooking and heating during colder seasons. Research indicates that biomass combustion releases a substantial amount of particulate pollutants, including carbon monoxide (CO), nitric oxide, methanal, and polycyclic aromatic compounds. These particles penetrate deep into the alveoli, posing serious risks to respiratory health [34]. Furthermore, Barry and colleagues (2021) discovered that the prevalence of latent tuberculosis infection (LTBI) is greater among people who live in low- and middle-income nations [14].

Socio-demographic factors associated with TB are closely linked to urbanization and migration trends [7]. TB primarily impacts the most disadvantaged groups, including those living in poverty, incarcerated individuals, and the homeless. This is likely attributable to substandard living conditions, insufficient nutrition, coexisting health issues, and substance abuse, especially intravenous drug use. Recent research also points to ethnic factors in TB susceptibility, as certain gene deletions found among Canadian Indigenous populations may predispose them to active TB [42].

The most important immunosuppressive factor for active TB is concomitant HIV infection, which is mostly associated with endogenous risk factors for TB. According to the literature, the highest incidence rates of HIV/AIDS are observed in Southern African countries, where high TB incidence is also recorded. It is estimated that TB incidence may reach 700 cases per 100,000 people annually in regions where HIV prevalence exceeds 20%, while in the United States, it is just 5 cases per 100,000 [67]. Notably, HIV co-infection speeds up the course of TB following first infection or reinfection and increases the chance of latent

TB infection reactivation. Studies in both high- and low-TB-burden countries consistently link rising TB incidence to HIV infection [57].

According to a 2012 study, Kazakhstan's national TB program classified a high percentage of patients (83%–87%) as having no identifiable TB risk factors [25]. However, other research highlights population migration as a significant socio-demographic risk factor for TB spread in Kazakhstan. Low living standards and lack of employment opportunities drive people to migrate to other countries in search of work. Migrants face a higher risk of TB infection, which may be due to a lack of insurance, poor living conditions, and generally lower health indicators. In the Atyrau and Mangystau regions of Kazakhstan, the incidence of MDR-TB is significantly higher than in other regions, a trend that experts attribute to the substantial influx of immigrants. Additionally, if MDR-TB cases are not diagnosed promptly, nosocomial transmission may significantly contribute to TB incidence rates, especially given Kazakhstan's practice of prolonged hospitalization for TB patients [25].

So, the socio-demographic characteristics and risk factors associated with TB emphasize the complexity of this disease. Addressing these factors necessitates a comprehensive approach that improves living conditions, expands healthcare access, and implements targeted interventions for vulnerable populations.

Tuberculosis treatment and multidrug resistance

Effective TB treatment relies on a comprehensive pharmacological approach tailored to the disease stage, type (latent or active), and resistance profile [27]. First-line anti-TB medications remain the cornerstone of treatment due to their high efficacy and relatively low toxicity. The WHO recommends a regimen for active TB that includes four key drugs: isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol (HRZE) [9]. Each of these medications works in a different way. For instance, isoniazid (INH) breaks down the membrane of bacteria by targeting the formation of mycolic acid. By interfering with microbial RNA polymerase, which is necessary for basement life in tuberculosis, rifampicin (RIF) prevents RNA production. Pyrazinamide (PZA) affects latent microorganisms inside macrophages and has bactericidal effect in acidic settings. Ethambutol (EMB) targets arabinogalactan to prevent the formation of cell membranes [8].

The initial phase of TB treatment involves administering all first-line drugs and typically lasts between two to four months. This is followed by a maintenance phase, which includes only two anti-TB medications and continues for another four months. It is important to note that such a standard treatment regimen may not be suitable for individuals with MDR and extensively drug-resistant (XDR) TB. These conditions necessitate a longer and more complex treatment plan due to potential resistance to second-line drugs, including levofloxacin and ciprofloxacin [45]. These medications tend to be less effective and more toxic, emphasizing the need for careful management. Second-line treatment primarily includes levofloxacin or moxifloxacin, which inhibit DNA synthesis, followed by clofazimine and linezolid, initially developed for leprosy treatment. Clofazimine's antibacterial properties make it

valuable for treating MDR-TB, while linezolid has shown potent bacteriostatic activity, particularly in XDR-TB cases. Additionally, WHO recommends bedaquiline, delamanid, and pretomanid for MDR- and XDR-TB treatment [38]. For example, unlike conventional anti-TB medications, bedaquiline attacks the ATP polymerase of MBT, whereas delamanid disrupts the formation of cell membranes [26]. For best results against MDR-TB or XDR-TB, a six-drug combination is often used, with modifications made depending on drug tolerance testing to guarantee successful therapy.

Currently, global efforts are underway to reduce the standard six-month treatment course for TB using optimized combinations of new and existing drugs. The BPaL regimen (bedaquiline, pretomanid, and linezolid), endorsed by WHO, shortens the treatment duration for XDR-TB to six months, demonstrating promising efficacy and adherence. For both MDR-TB and XDR-TB, an individualized approach is critical. Molecular diagnostics enable rapid identification of resistance profiles, facilitating personalized treatment plans based on the specific resistance profile of the patient [39].

However, it is important to recognize that treating TB, especially drug-resistant forms, poses several challenges. Adhering to lengthy and complex treatment regimens is often difficult, particularly in resource-limited settings, leading to treatment failures and increased resistance. Second-line drugs carry a high risk of toxicity, making monitoring and management of side effects critically important. Risk factors such as poverty, limited access to healthcare, and overcrowded living conditions exacerbate TB transmission and complicate treatment. Therefore, comprehensive strategies that combine pharmacological innovations with effective public health initiatives and patient-centered care are essential. Only through a multifaceted approach can meaningful progress be made in combating and ultimately eliminating tuberculosis.

Conclusion

In summary, TB remains a significant challenge both globally and in Kazakhstan, exacerbated by the emergence of drug-resistant strains that require substantial resources for effective management. A comprehensive strategy that includes optimizing preventive measures, ensuring equitable access to high-quality healthcare, and addressing the social determinants of health is essential for reducing TB incidence and mortality rates. By prioritizing these efforts, it is possible to make meaningful progress in the fight against TB and ultimately improve public health outcomes.

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. Арингазина А.М., Айтамбаева Н.Н., Назарова Л.З., Алимбекова Г.Т., Исмаилов Ш.Ш., Аденов М.М., Джазыбекова П.М., Мусабекова Г.А., Аликеева Э.А. Уровень осведомленности в вопросах туберкулеза населения и ключевых групп Республики Казахстан.

- Наука и Здравоохранение. 2021. 5(Т.23). С. 67-77. doi 10.34689/SH.2021.23.5.008
2. Гергерт В.Я., Авербах М.М., Эргешов А.Э. Иммунологические аспекты патогенеза туберкулеза. *Терапевтический архив*. 2019. 91 (11). С. 90-97.
3. Кондрашов В.А., Пугачева М.Г., Щапкова М.М. Туберкулез: патогенетические механизмы развития. *Science Time*. 2019. (8 (68)). С. 31-34.
4. Agonafir M., Belay G., Maningi N.E., Feleke A., Reta M.A., Olifant S.L., Hassen M.S., Girma T., Fourie P.B. Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the central, eastern and southeastern Ethiopia. *Heliyon*. 2023. 9(12):e22898. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e22898.
5. Ahimbisibwe I., Tumusiime C., Muteebwa L., Mupere E., Andia Biraro I. Prevalence of pulmonary tuberculosis among casual labourers working in selected road construction sites in central Uganda. *PLoS One*. 2024. 19(6):e0304719. doi: 10.1371/journal.pone.0304719.
6. Aliyu G., El-Kamary S.S., Abimiku A., Blattner W., Charurat M. Demography and the dual epidemics of tuberculosis and HIV: Analysis of cross-sectional data from Sub-Saharan Africa. *PLoS ONE*. 2018. 13(9): e0191387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191387>
7. Ashaba C., Musoke D., Wafula S.T., Konde-Lule J. Stigma among tuberculosis patients and associated factors in urban slum populations in Uganda. *Afr Health Sci*. 2021. 21(4):1640-1650. doi: 10.4314/ahs.v21i4.18.
8. Available at: <https://www.aidsdatahub.org/sites/default/files/resource/who-consolidated-guidelines-drug-resistant-tuberculosis-treatment-2019.pdf> (Accessed 2019)
9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531408/> (Accessed 2018)
10. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/the-end-tb-strategy> (Accessed 16 December, 2022)
11. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023> (Accessed 7 November, 2023)
12. Available at: <https://www.worldbank.org/en/country/kazakhstan/overview> (Accessed January 4, 2024).
13. Barberis I., Bragazzi N.L., Galluzzo L., Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg*. 2017. 58(1):E9-E12.
14. Barry M. Prevalence of Latent Tuberculosis Infection in the Middle East and North Africa: A Systematic Review. *Pulm Med*. 2021. 6680651. doi: 10.1155/2021/6680651.
15. Behr M.A., Edelstein P.H., Ramakrishnan L. Is *Mycobacterium tuberculosis* infection life long? *BMJ*. 2019. 367. i5770.
16. Belew H., Wubie M., Tizazu G. et al. Predictors of tuberculosis infection among adults visiting anti-retroviral treatment center at east and west Gojjam, northwest, Ethiopia, 2017 // *BMC Infect Dis*. 2020. 20. 593. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05290-2>
17. Bloom B.R., Atun R., Cohen T., Dye C., Fraser H., Gomez G.B., Knight G., Murray M., Nardell E., Rubin E., Salomon J., et al. editors. *Major Infectious Diseases*. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development. The World Bank. 2017. Chapter 11. PMID: 30212088.
18. Carabali-Isajar M.L., Rodríguez-Bejarano O.H., Amado T., Patarroyo M.A., Izquierdo M.A., Lutz J.R., Ocampo M. Clinical manifestations and immune response to tuberculosis. *World J Microbiol Biotechnol*. 2023. 39(8). 206. doi: 10.1007/s11274-023-03636-x.
19. Chai Q., Wang L., Liu C.H., Ge B. New insights into the evasion of host innate immunity by *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Mol Immunol*. 2020. 17(9). 901-913. doi: 10.1038/s41423-020-0502-z.
20. Chakhaia T., Blumberg H.M., Kempker R.R., Luo R., Dzidzikashvili N., Chincharauli M., Tukvadze N., Avaliani Z., Stauber C., Magee M.J. Lack of weight gain and increased mortality during and after treatment among adults with drug-resistant tuberculosis in Georgia, 2009-2020. *medRxiv [Preprint]*. 2024. 2024.08.05.24311499. doi: 10.1101/2024.08.05.24311499.
21. Cohen K.A., Manson A.L., Desjardins C.A. et al. Deciphering drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* using whole-genome sequencing: progress, promise, and challenges. *Genome Med*. 2019. 11. 45. <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0660-8>
22. Cohen S.B., Gern B.H., Delahaye J.L., et al. Alveolar macrophages provide an early mycobacterium tuberculosis niche and initiate dissemination. *Cell Host Microbe*. 2018. 24. 439-46 e4.
23. Cohen S.B., Gern B.H., Urdahl K.B. The Tuberculous Granuloma and Preexisting Immunity. *Annual review of immunology*. 2022. 40. 589-614. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-093019-125148>
24. Daniyarov A., Molkenov A., Rakhimova S., Akhmetova A., Yerezhepov D., Chingissova L., Bismilda V., Toksanbayeva B., Rakishova A., Akilzhanova A., Kozhamkulov U., Kairov U. Genomic Analysis of Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Strains From Patients in Kazakhstan. *Front Genet*. 2021. 12. 683515. doi: 10.3389/fgene.2021.683515.
25. Darisheva M., Tracy M., Terlikbayeva A., Zhussupov B., Schluger N., McCrimmon T. Knowledge and attitudes towards ambulatory treatment of tuberculosis in Kazakhstan. *BMC Health Serv Res*. 2020. 20(1). 563. doi: 10.1186/s12913-020-05413-0.
26. Dheda K., Cox H., Esmail A., Wasserman S., Chang K.C., Lange C. Recent controversies about MDR and XDR-TB: Global implementation of the WHO shorter MDR-TB regimen and bedaquiline for all with MDR-TB? *Respirology*. 2018. 23(1). 36-45. doi: 10.1111/resp.13143.
27. Dohál M., Porvazník I., Solovič I., Mokřý J. Advancing tuberculosis management: the role of predictive, preventive, and personalized medicine. *Front Microbiol*. 2023. 14. 1225438. doi: 10.3389/fmicb.2023.1225438.
28. Duarte R., Lönnroth K., Carvalho C., Lima F., Carvalho ACC., Muñoz-Torrico M., Centis R. Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV). *Pulmonology*. 2018. 24(2). 115-119. doi: 10.1016/j.rppnen.2017.11.003.
29. Ehrst S., Schnappinger D., Rhee K.Y. Metabolic principles of persistence and pathogenicity in *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Rev Microbiol*. 2018. 16(8). 496-507. doi: 10.1038/s41579-018-0013-4.

30. Escombe A., Ticona E., Chávez-Pérez V. et al. Improving natural ventilation in hospital waiting and consulting rooms to reduce nosocomial tuberculosis transmission risk in a low resource setting. *BMC Infect Dis.* 2019. 19. 88. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3717-9>
31. Espinal M.A., Pérez E.N., Baéz J., Hénriquez L., Fernández K., Lopez M., Olivo P., Reingold A.L. Infectiousness of *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-1-infected patients with tuberculosis: a prospective study. *Lancet.* 2000. 355(9200). 275-80. doi: 10.1016/S0140-6736(99)04402-5.
32. Falzon D., Zignol M., Bastard M., Floyd K., Kasaeva T. The impact of the COVID-19 pandemic on the global tuberculosis epidemic. *Front Immunol.* 2023. 14. 1234785. doi: 10.3389/fimmu.2023.1234785.
33. Ferluga J., Yasmin H., Al-Ahdal M.N., Bhakta S., Kishore U. Natural and trained innate immunity against *Mycobacterium tuberculosis*. *Immunobiology.* 2020. 225(3). 151951. doi: 10.1016/j.imbio.2020.151951.
34. Froeling F., Chen J., Meliefste K., Oldenwening M., Lenssen E., Vermeulen R., Gerlofs-Nijland M., van Triel J., Woutersen A., de Jonge D., Groenwold H., Bronsveld P., van Dinther D., Blom M. CHARRED Citizen Scientists; Hoek G. A co-created citizen science project on the short term effects of outdoor residential woodsmoke on the respiratory health of adults in the Netherlands. *Environ Health.* 2024. 23(1). 90. doi: 10.1186/s12940-024-01124-9.
35. Furin J., Cox H., Pai M. Tuberculosis. *Lancet.* 2019. 393(10181). 1642-1656. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30308-3.
36. GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2024. 403(10440). 2133-2161. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00757-8.
37. Glaziou P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. *medRxiv.* 2020. n. pag.
38. Gopalaswamy R., Shanmugam S., Mondal R., Subbian S. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections - a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment. *J Biomed Sci.* 2020. 27(1). 74. doi: 10.1186/s12929-020-00667-6.
39. Haley C.A., Schechter M.C., Ashkin D., et al. BPaL Implementation Group. Implementation of Bedaquiline, Pretomanid, and Linezolid in the United States: Experience Using a Novel All-Oral Treatment Regimen for Treatment of Rifampin-Resistant or Rifampin-Intolerant Tuberculosis Disease. *Clin Infect Dis.* 2023. 77(7). 1053-1062. doi: 10.1093/cid/ciad312.
40. Johansen M.D., Kasparian J.A., Hortle E., Britton W.J., Purdie A.C., Oehlers S.H. *Mycobacterium marinum* infection drives foam cell differentiation in zebrafish infection models. *Dev Comp Immunol.* 2018. 88. 169-172. doi: 10.1016/j.dci.2018.07.022.
41. Kato Y., Ihara H., Takei S., Nakamura A., Fujimoto Y., Handoh T., Kurokawa K., Arai Y., et al. Antimicrobial susceptibility analysis of isepamicin combination treatments in *Mycobacterium abscessus* species. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2024. 36. 100464. doi: 10.1016/j.jctube.2024.100464.
42. Kebede A.H., Mamo H. Multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes and associated factors at Yirgalem General Hospital, Sidama Region, South Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2024. 24(1). 527. doi: 10.1186/s12890-024-03350-w.
43. Khan A., Singh V. K., Hunter R. L., Jagannath C. Macrophage heterogeneity and plasticity in tuberculosis. *Journal of leukocyte biology.* 2019. 106(2). 275-282. <https://doi.org/10.1002/JLB.MR0318-095RR>
44. Klautau G.B., da Mota NVF., Salles MJC., Burattini M.N., Rodrigues D.S. Interferon- γ release assay as a sensitive diagnostic tool of latent tuberculosis infection in patients with HIV: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2018. 18(1). 585. doi: 10.1186/s12879-018-3508-8.
45. Korhonen V., Kivelä P., Haanperä M., Soini H., Vasankari T. Multidrug-resistant tuberculosis in Finland: treatment outcome and the role of whole-genome sequencing. *ERJ Open Res.* 2022. 8(4). 00214-2022. doi: 10.1183/23120541.00214-2022.
46. Lerner T.R., Queval C.J., Lai R.P., et al. *Mycobacterium tuberculosis* cords within lymphatic endothelial cells to evade host immunity. *JCI Insight.* 2020. 5. DOI:10.1172/jci.insight.136937.
47. Liu X., Yang M., Xu P., Du M., Li S., Shi J., Li Q., Yuan J., Pang Y. Kynurenine-AhR reduces T-cell infiltration and induces a delayed T-cell immune response by suppressing the STAT1-CXCL9/CXCL10 axis in tuberculosis. *Cell Mol Immunol.* 2024. doi: 10.1038/s41423-024-01230-1.
48. Luies L., du Preez I. The Echo of Pulmonary Tuberculosis: Mechanisms of Clinical Symptoms and Other Disease-Induced Systemic Complications. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020. 33:e00036-20. doi: 10.1128/CMR.00036-20.
49. Marrella V., Nicchiotti F., Cassani B. Microbiota and Immunity during Respiratory Infections: Lung and Gut Affair. *Int J Mol Sci.* 2024. 25(7). 4051. doi: 10.3390/ijms25074051.
50. Mbewana Ntshanka N.G., Msagati T.A.M. Trends and Progress on Antibiotic-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* and Genes in relation to Human Immunodeficiency Virus. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2023. 2023:6659212. doi: 10.1155/2023/6659212.
51. Melsew Y.A., Doan T.N., Gambhir M., Cheng A.C., McBryde E., Trauer J.M. Risk factors for infectiousness of patients with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2018. 146(3). 345-353. doi: 10.1017/S0950268817003041.
52. Menzies N.A., Allwood B.W., Dean A.S., Dodd P.J., Houben RMGJ., James L.P., Knight G.M., Meghji J., Nguyen L.N., Rachow A., Schumacher S.G., Mirzayev F., Cohen T. Global burden of disease due to rifampicin-resistant tuberculosis: a mathematical modeling analysis. *Nat Commun.* 2023. 14(1). 6182. doi: 10.1038/s41467-023-41937-9.
53. Mishra S., Saito K. Clinically encountered growth phenotypes of tuberculosis-causing bacilli and their in vitro study: A review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022. 12. 1029111. doi: 10.3389/fcimb.2022.1029111.
54. Murphy M.E., Wills G.H., Murthy S., Louw C., Bateson A.L.C., Hunt R.D., McHugh T.D., et al. REMoxTB

consortium. Gender differences in tuberculosis treatment outcomes: a post hoc analysis of the REMoxTB study. *BMC Med.* 2018. 16(1). 189. doi: 10.1186/s12916-018-1169-5.

55. Obore N., Kawuki J., Guan J., Papabathini S.S., Wang L. Association between indoor air pollution, tobacco smoke and tuberculosis: an updated systematic review and meta-analysis. *Public Health.* 2020. 187. 24-35. doi: 10.1016/j.puhe.2020.07.031.

56. Ocaña-Paredes B., Rivera-Orellana S., Ramírez-Sánchez D., Montalvo-Guerrero J., Freire M.P., Espinoza-Ferrao S., Altamirano-Colina A., Echeverría-Espinoza P., Ramos-Medina M.J., Echeverría-Garcés G., Granda-Moncayo D., Jácome-Alvarado A., Andrade M.G., López-Cortés A. The pharmacopigenetic paradigm in cancer treatment. *Front Pharmacol.* 2024. 15. 1381168. doi: 10.3389/fphar.2024.1381168.

57. Patel A., Pundkar A., Agarwal A., Gadkari C., Nagpal A.K., Kuttan N. A Comprehensive Review of HIV-Associated Tuberculosis: Clinical Challenges and Advances in Management. *Cureus.* 2024. 16(9):e68784. doi: 10.7759/cureus.68784.

58. Qi CC., Xu LR., Zhao CJ. et al. Prevalence and risk factors of tuberculosis among people living with HIV/AIDS in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2023. 23. 584. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08575-4>

59. Rodrigues T.S., Conti B.J., Fraga-Silva T.F.C., et al. Interplay between alveolar epithelial and dendritic cells and Mycobacterium tuberculosis. *J Leukocyte Biol.* 2020. 108. 1139–1156

60. Seth-Smith HMB., Imkamp F., Tagini F., Cuénod A., Hömke R., Jahn K., Tschacher A., Grendelmeier P., Bättig V., Erb S., Reinhard M., Rütimann G., et al. Discovery and Characterization of Mycobacterium basiliense sp. nov., a Nontuberculous Mycobacterium Isolated From Human Lungs. *Front. Microbiol.* 2019. 9. 3184. doi: 10.3389/fmicb.2018.03184

61. Shimeles E., Enquselassie F., Aseffa A., Tilahun M., Mekonen A., Wondimagegn G., Hailu T. Risk factors for tuberculosis: A case-control study in Addis Ababa, Ethiopia. *PLoS One.* 2019. 14(4):e0214235. doi: 10.1371/journal.pone.0214235.

62. Sultana Z.Z., Hoque F. U., Beyene J., Akhlak-UI-Islam M., Khan M. H. R., Ahmed S., Hawlader D. H., & Hossain A. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases.* 2021. 21(1). 51. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05749-2>

63. Velleca M., Malekinejad M., Miller C., Abascal Miguel L., Reeves H., Hopewell P., Fair E. The yield of tuberculosis contact investigation in low- and middle-income settings: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021. 21(1). 1011. doi: 10.1186/s12879-021-06609-3.

64. Vidyasagan A.L., Readshaw A., Boeckmann M., Jarde A., Siddiqui F., Marshall A.M., Akram J., Golub J.E., Siddiqi K., Dogar O. Is Tobacco Use Associated With Risk of Recurrence and Mortality Among People With TB?: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2024. 165(1). 22-47. doi: 10.1016/j.chest.2023.08.021.

65. Weiangkham D., Umuaypornlert A., Saokaew S., Prommongkol S., Ponmark J. Effect of alcohol consumption on relapse outcomes among tuberculosis patients: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2022. 10:962809. doi: 10.3389/fpubh.2022.962809.

66. Whittaker E., López-Varela E., Broderick C., Seddon J.A. Examining the Complex Relationship Between Tuberculosis and Other Infectious Diseases in Children. *Front Pediatr.* 2019. 7. 233. doi: 10.3389/fped.2019.00233.

67. Windels E.M., Wampande E.M., Joloba M.L., Boom W.H., Goig G.A., Cox H., Hella J., Borrell S., Gagneux S., Brites D., Stadler T. HIV co-infection is associated with reduced Mycobacterium tuberculosis transmissibility in sub-Saharan Africa. *PLoS Pathog.* 2024. 20(5):e1011675. doi: 10.1371/journal.ppat.1011675.

68. Yerezhepov D., Gabdulkayum A., Akhmetova A., Kozhamkulov U., Rakhimova S., Kairov U., Zhunussova G., Kalendar R., Akilzhanova A. Pulmonary tuberculosis epidemiology and genetics in Kazakhstan. *Front Public Health.* 2024. 12. 1340673. doi: 10.3389/fpubh.2024.1340673.

69. Zeynali K.F., Khanjani S., Fardsanei F. et al. Bacteriophages of Mycobacterium tuberculosis, their diversity, and potential therapeutic uses: a review. *BMC Infect Dis.* 2022. 22. 957. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07944-9>

References: [1-3]

1. Aringazina A.M., Ajtambaeva N.N., Nazarova L.Z., Alimbekova G.T., Ismailov Sh.Sh., Adenov M.M., Dzhazybekova P.M., Musabekova G.A., Alikeeva E.A. Uroven' osvedomlennosti v voprosakh tuberkuleza naseleniya i klyuchevykh grupp Respubliki Kazakhstan [The level of awareness of the population and key groups of the Republic of Kazakhstan on tuberculosis issues]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science and Healthcare]. 2021. 5(T.23). pp. 67-77. doi 10.34689/SH.2021.23.5.008 [in Russian]

2. Gergert V.Ya., Averbah M.M., Ergeshov A.E. Immunologicheskie aspekty patogeneza tuberkuleza [Immunological aspects of the pathogenesis of tuberculosis]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive]. 2019. 91 (11). pp. 90-97. [in Russian]

3. Kondrashov V.A., Pugacheva M.G., Shchapkova M.M. Tuberkulez: patogeneticheskie mekhanizmy razvitiya [Tuberculosis: pathogenetic mechanisms of development]. *Science Time.* 2019. (8 (68)). pp. 31-34. [in Russian]

Information about the authors:

Kussainova Assiya Abikhasovna - PhD, Acting Associate Professor Department of General practice with a course of evidence-based medicine, NJSC "Astana Medical University", phone: 8 707 498 73 48, e-mail: kuzilas@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>, Astana, Republic of Kazakhstan;

Adilzhanov Assylkhan Bolatkhonovich - master's student in public health, NJSC "Semey Medical University", phone: 8 707 721 06 85, e-mail: han_21.06.85@mail.ru, Semey, Republic of Kazakhstan;

Adilgozhin Maksat Socialovich - Candidate of Medical Sciences, National Center for Tuberculosis Problems of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, phone: 8 708 260 42 31, e-mail: Adilgozhin@mail.ru, Semey, Republic of Kazakhstan;

Shalgumbayeva Gulnar Metallovna - PhD, Associate Professor of the Department of General Medical Practice, Semey, NJSC "Semey Medical University", phone: 8 705 530 25 61, e-mail: gul6868@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3310-4490>, 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.

Bekbergenova Zhanagul Boranbaevna - Research Assistant Department of General practice with a course of evidence-based medicine, NJSC "Astana Medical University", phone: 8 702 999 05 56, e-mail: bekbergenova.zh@amu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-6146-3784>, Astana, Republic of Kazakhstan;

Umbetzhanova Ayagyozy Taimysovna - PhD, Acting Associate Professor Department of General practice with a course of evidence-based medicine, NJSC "Astana Medical University", phone: 8 701 886 37 44 e-mail: umbetzhanova.a@amu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-2682-1689>, Astana, 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;

Zhokebaeva Madiana Seytkazovna - assistant of the Department of Infectious Diseases, Dermatovenerology and Immunology, NJSC "Semey Medical University", phone: 8 775 038 19 14, e-mail: zhokebaeva@inbox.ru, Semey, Republic of Kazakhstan;

Shamshudinov Timur Maratovich – PhD, «Medical and diagnostic Center of otorhinolaryngology» PRO-ЛОП, phone: 8 701 204 10 70, e-mail: dr.shamshudinov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5015-871X>, Almaty, Republic of Kazakhstan;

Kassym Laura Talgatkyzy – PhD, 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.

***Correspondence author:**

Kassym Laura Talgatkyzy - PhD, Associate Professor Department of General practice with a course of evidence-based medicine, NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>.

Post address: 49 Abay Street, Astana city, 010000, Republic of Kazakhstan;

E-mail: laura.kassym@gmail.com

Phone: 8 777 735 10 62

Received: 04 June 2024 / Accepted: 12 October 2024 / Published online: 31 October 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.022

UDC 616.72-002.792:745.37



PROBIOTICS AS ADDITIONAL TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS. A REVIEW.

Aigerim K. Ibraeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-0628-9370>
Natalya A. Latypova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4283-4911>
Almagul R. Kushugulova², <https://orcid.org/0000-0001-9479-0899>
Assel M. Meiramova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>
Bibigul B. Adilbekova¹,
Argul A. Isilbaeva², <https://orcid.org/0000-0002-7350-6083>
Samat S. Kozhakhmetov², <https://orcid.org/0000-0001-9668-0327>

¹ Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan;

² Nazarbayev university, Astana, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Relevance. Rheumatoid arthritis (RA) is a condition with an unclear cause, marked by inflammation affecting the synovial tissue of joints, cartilage, and bone. RA can extend to areas outside the joints, autoantibodies production and progressive disability. Rheumatoid arthritis affects approximately 0.24% to 1% of adults globally, with women being affected 2 to 3 times more frequently than men. In recent years numerous studies showed the significant role of microbiome in RA development. Regardless of using disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and biologic therapies, a significant number of patients with RA fail to achieve remission. These two facts have prompted interest in targeting the microbiome as a therapeutic strategy for RA.

Aim: To analyze the effectiveness of probiotics in the treatment of RA according to contemporary literature.

Search strategy: A search for scientific publications was carried out in the following databases of scientific publications and specialized search engines: PubMed, Google Scholar, Web of Science Core Collection, Cochrane Library. A number of original publicly available publications on the research topic were analyzed. The search depth was 10 years. As a result of the search, we studied 579 foreign publications, of which 84 publications were included in this review. *Inclusion criteria:* meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. *Exclusion criteria:* short reports, newspaper articles and expert opinion in the form of short reports.

Results and conclusions: The review revealed that probiotics can influence the microbiome and immune system of RA patients through various mechanisms of action. In addition, it has been found that the use of *L. Casei* alone and in combination with *L. acidophilus*, *L. Lactis*, *B. Lactis* and *B. bifidum*, as well as *Bacillus coagulans* can improve the course of RA, reduce the level of inflammatory markers and pro-inflammatory cytokines. Given the conflicting evidence regarding the effectiveness of probiotics in the treatment of RA, further research is needed.

Key words: rheumatoid arthritis, microbiome, probiotics, mechanism of probiotics effectiveness, role of probiotics in RA treatment.

Резюме

ПРОБИОТИКИ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Айгерим К. Ибраева¹, <https://orcid.org/0000-0003-0628-9370>
Наталья А. Латыпова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4283-4911>
Алмагуль Р. Кушугулова², <https://orcid.org/0000-0001-9479-0899>
Асель М. Мейрамова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>
Бибигуль Б. Адильбекова¹, <https://orcid.org/>
Аргуль А. Исильбаева², <https://orcid.org/0000-0002-7350-6083>
Самат С. Кожухметов², <https://orcid.org/0000-0001-9668-0327>

¹ НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;

² АОО «Назарбаев Университет», г. Астана, Республика Казахстан.

Актуальность. Ревматоидный артрит (РА) — заболевание с неясной этиологией, характеризующееся воспалением, поражающим синовиальную ткань суставов, хрящи и костей. РА может распространяться на области за пределами суставов, вырабатывать аутоантитела и приводит к инвалидности и ее прогрессированию. Ревматоидным артритом страдают примерно от 0,24% до 1% взрослых во всем мире, причем женщины страдают в

2-3 раза чаще, чем мужчины. В последние годы многочисленные исследования показали значительную роль микробиома в развитии РА. Несмотря на использование модифицирующих заболевание противоревматических препаратов (БПВП) и биологической терапии, у значительного числа пациентов с РА не удается достичь ремиссии. Эти два факта вызвали интерес к использованию микробиома в качестве терапевтической стратегии при РА.

Цель: Провести анализ эффективности пробиотиков в лечении РА по данным современной литературы.

Стратегия поиска: Проведен поиск научных публикаций в следующих базах данных научных публикаций и специализированных поисковых систем: PubMed, Google Scholar, Web of Science Core Collection, Cochrane Library. Проанализирован ряд оригинальных публикаций, находящихся в открытом доступе по теме исследования. Глубина поиска составила 10 лет. В результате поиска нами было изучено 579 зарубежных публикаций, из них в данный обзор вошли 84 публикации. **Критерии включения:** мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. **Критерии исключения:** краткие отчеты, газетные статьи и мнение экспертов в виде коротких сообщений.

Результаты и выводы: По результатам обзора выявлено, что пробиотики могут влиять на микробиом и иммунную систему больных РА различными механизмами действия. Кроме того, установлено, что применение *L. Casei* самостоятельно и в сочетании с *L. acidophilus*, *L. Lactis*, *B. Lactis* и *B. bifidum*, а также *Bacillus coagulans* может улучшить течение РА, снизить уровень воспалительных маркеров и про-воспалительных цитокинов. Учитывая противоречивые данные об эффективности пробиотиков при лечении РА, необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, микробиом, пробиотики, механизм эффективности пробиотиков, роль пробиотиков в лечении РА.

Түйіндеме

ПРОБИОТИКТЕР РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТТІҢ ҚОСЫМША ЕМІ РЕТІНДЕ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ.

Айгерим К. Ибраева¹, <https://orcid.org/0000-0003-0628-9370>

Наталья А. Латыпова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4283-4911>

Алмагуль Р. Кушугулова², <https://orcid.org/0000-0001-9479-0899>

Асель М. Мейрамова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>

Бибигуль Б. Адильбекова¹,

Аргуль А. Исильбаева², <https://orcid.org/0000-0002-7350-6083>

Самат С. Кожаметов², <https://orcid.org/0000-0001-9668-0327>

¹ «Астана Медициналық университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

² АББҰ «Назарбаев Университеті», Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі. Ревматоидты артрит (РА) – буындардың, шеміршектің және сүйектің синовиальды тініне әсер ететін қабынумен сипатталатын, себебі түсініксіз жағдай. РА буындардан тыс аймақтарға, аутоантиденелер түзілуіне және прогрессивті мүгедектікке таралуы мүмкін. Ревматоидты артрит бүкіл әлем бойынша ересектердің шамамен 0,24% - дан 1% -ға дейін әсер етеді, әйелдер ерлерге қарағанда 2-3 есе жиі ауырады. Соңғы жылдары көптеген зерттеулер РА дамуында микробиоманың маңызды рөлін көрсетті. Ауруды өзгертетін ревматизмге қарсы препараттарды (АӨРҚП) және биологиялық терапияны қолдануға қарамастан, РА бар науқастардың айтарлықтай саны ремиссияға қол жеткізе алмайды. Бұл екі факт РА үшін терапевтік стратегия ретінде микробиомаға бағытталған қызығушылықты тудырды.

Мақсаты: замануи әдебиет бойынша РА емдеудегі пробиотиктердің тиімділігі.

Іздеу стратегиясы: Ғылыми жарияланымдарды іздеу келесі ғылыми басылымдар мен мамандандырылған іздеу жүйелерінің дерекқорларында жүргізілді: PubMed, Google Scholar, Web of Science Core Collection, Cochrane Library. Зерттеу тақырыбы бойынша көпшілікке қолжетімді бірқатар түпнұсқа басылымдар талданды. Іздеу тереңдігі 10 жыл болды. Іздестіру нәтижесінде 579 шетелдік басылымды зерттедік, оның ішінде 84 басылым осы шолуға қосылды. **Қосылу критерийлері:** мета-талдаулар, жүйелі шолулар, когорттық және секциялық зерттеулер. **Алып тастау критерийлері:** қысқаша есептер, газет мақалалары және қысқа хабарламалар түріндегі сарапшылардың пікірі.

Нәтижелер мен қорытындылар: Шолу пробиотиктердің әртүрлі әсер ету механизмдері арқылы РА пациенттерінің микробиомасы мен иммундық жүйесіне әсер етуі мүмкін екенін көрсетті. Сонымен қатар, *L. Casei*-ді жалғыз және *L. acidophilus*, *L. Lactis*, *B. Lactis* және *B. bifidum*, сондай-ақ *Bacillus coagulans* біріктіріп қолдану РА ағымын жақсартуға, қабыну маркерлерінің және қабынуға қарсы цитокиндердің деңгейін төмендетуге болатыны анықталды. РА емдеудегі пробиотиктердің тиімділігіне қатысты қарама-қайшы дәлелдерді ескере отырып, қосымша зерттеулер қажет.

Түйінді сөздер: ревматоидты артрит, микробиома, пробиотиктер, пробиотиктердің әсер ету механизмі, РА емдеудегі пробиотиктердің рөлі.

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Ibraeva A.K., Latypova N.A., Kushugulova A.R., Meiramova A.M., Adilbekova B.B., Isilbaeva A.A., Kozhakhmetov S.S. Probiotics as additional treatment of Rheumatoid arthritis. A review // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2024. Vol.26 (5), pp. 188-197. doi 10.34689/SH.2024.26.5.022

Ибраева А.К., Латыпова Н.А., Кушугулова А.Р., Мейрамова А.М., Адильбекова Б.Б., Исильбаева А.А., Кожакметов С.С. Пробиотики как дополнительное лечение ревматоидного артрита. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (5). С. 188-197. doi 10.34689/SH.2024.26.5.022

Ибраева А.К., Латыпова Н.А., Кушугулова А.Р., Мейрамова А.М., Адильбекова Б.Б., Исильбаева А.А., Кожакметов С.С. Пробиотиктер ревматоидты артриттің қосымша емі ретінде. Әдебиетке шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (5). Б. 188-197. doi 10.34689/SH.2024.26.5.022

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a condition with an unclear cause, marked by inflammation affecting the synovial tissue of joints, cartilage, and bone. Occasionally, it extends to areas outside the joints, autoantibodies production and progressive disability [62,66]. Synovial hyperplasia is a key feature of RA and primarily drives the formation of an invasive pannus [66]. Rheumatoid arthritis affects approximately 0.24% to 1% of adults globally, with women being affected 2 to 3 times more frequently than men [17,53,64].

Overall heritability of RA in identical twins, which measures the extent to which genetic factors contribute to disease susceptibility, has been estimated at 66%. This underscores the significant role of genetic risk loci in RA [66,82]. However, the relatively low concordance in twins suggests that environmental factors, such as cigarette smoke, dust exposure, and notably, the microbiome, which serves as an internal environmental factor, also play a crucial additional role in the development of the disease [27,66,68].

Recently, there has been a resurgence in interest regarding the role of microbes in the development of RA. This renewed focus is partly driven by advancements in techniques for high-throughput DNA sequencing, which enable the detailed characterization of trillions of microorganisms - collectively known as the microbiota - residing within the human body under both healthy and

diseased conditions. In Table 1 showed several microbial taxa that associated with RA development in animal models.

The ways in which the oral and intestine microbiome influence the RA formation are diverse. The subgingival microbiota associated with periodontitis, specifically the periodontal pathogens *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*) may contribute to RA by promoting the production of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) through its peptidylarginine deiminase enzyme (PAD), which citrullinates proteins. On the other hand, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) has been implicated in RA by inducing excessive citrullination through leukotoxic mechanisms [22,25,33,42]. The study identified that *Prevotella copri* (*P. copri*) possesses a significant capacity to trigger the production of cytokines associated with Th17 cells, specifically IL-6 and IL-23. Elevated levels of *Prevotella* species have also been associated with increased mucosal inflammation, which occurs through Th17 pathways. These observations align with *Prevotella* species' notable ability to direct Th17 immune responses in experimental settings [47]. *Collinsella* appears to contribute to the disease by promoting gut permeability, as evidenced by reduced expression of tight junction proteins. Additionally, this bacterium influences the release of IL-17A from epithelial cells, further implicating it in the pathogenesis of RA [21].

Table 1.

Microbial taxa associated with autoimmune diseases development.

#	Taxa	Model	Phenotypes	Author, year
1	<i>Prevotella copri</i> JCM 13464	Zymosan-treated SKG mice (RA)	Increased Th17 cells in colon and popliteal lymph nodes	Maeda Y. et al., 2016 [47].
2	<i>Collinsella aerofaciens</i> VPI 1003	Collagen-induced arthritis in HLA-DQ8 transgenic mice (RA)	Increased gut permeability and IL-17-related cytokines	Chen J. et al., 2016 [21].
3	<i>Akkermansia muciniphila</i> BAA-835	K/BxN mice (RA)	Modestly increased ankle swelling	Stoll et al., 2019 [69].
4	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	K/BxN mice (RA)	Induced Th17 cells in small intestine	Tan T.G. et al., 2016 [71].
5	Bacteroidaceae, Lachnospiraceae, and S24-7	DBA1 mice (RA)	Increase cytokine interleukin-17 in serum and the proportions of CD8+T cells and Th17 lymphocytes in the spleen	Liu et al., 2016 [45].
6	SFBs	K/BxN mice (RA)	Induced gut Th17 cells that migrated to lung and recognized autoantigens	Bradley C.P. et al., 2017 [15].
		K/BxN mice (RA)	Drove differentiation and egress of Tfh cells in PPs	Teng F. et al., 2016 [72].

Despite the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and biologic therapies, a substantial number of RA patients do not reach remission [2,31,60]. This has led to increased interest in targeting the microbiome as a potential therapeutic strategy for managing RA. Probiotics, defined as live microorganisms, primarily bacteria, that confer health benefits when consumed in adequate amounts (FAO/WHO, 2002), have emerged as a promising avenue. Published works have demonstrated that probiotics can modulate systemic immune responses and enhance gut barrier function by promoting a balanced gut microbiota ecosystem and fostering beneficial interactions between gut microbiota and mucosal immune cells [5,19,23,75].

In this review, we attempt to summarize the influence of probiotics to disease activity and microbiome of RA patients.

Aim. The aim of these work is to summarize the effect of probiotics on the RA course.

Research methods.

An exploration for scientific publications was done in the upcoming bibliography of scientific publications and particular search engines: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Cochrane Library. A wealth of original publicly accessible publications on the research topic were investigated. The search depth was 10 years. As an outcome of the search, we studied 579 foreign publications, of which 84 publications were involved in this review. *Inclusion criteria:* meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. *Exclusion criteria:* short reports, newspaper articles and expert opinion in the form of short reports.

Research results

Probiotics and their mechanisms of action

The recognition of probiotics as natural and beneficial gastrointestinal microbiota dates back to the late 19th century, when the colonization of microorganisms in the digestive tracts of asymptomatic healthy individuals was first described [52]. Now, it is well known that probiotics are supplements that contain live microorganisms capable of changing the composition of microbiota. When taken in sufficient quantities, they provide a health benefit to the host [18,24,37,80]. Probiotics have been proposed as effective against various disorders with their ability to affect immune system function. Numerous studies have identified probiotics that stimulate the immune system locally and also influence both innate and adaptive immune responses systemically [38,75]. The most frequently presented microbes as probiotics are Lactic Acid Bacteria (LAB) and Bifidobacteria [8]. Additionally, microorganisms such specific strains of *Streptococcus* [12,40,59], *Escherichia* [54], *Enterococcus* [9,55], *Bacillus*, and *Saccharomyces* [1,63] are less commonly used for probiotic purpose. Latterly, these microorganisms have gained medical attention due to their antagonistic effects against numerous human pathogens. Probiotic LAB has been shown to inhibit the growth of several Gram-positive and Gram-negative pathogenic bacteria, including *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* (*E. coli*, a conditionally pathogenic bacterium), and *Enterococcus faecalis* [10,34,55]. A critical factor in selecting probiotics is choosing strains that can survive and thrive in the intestinal environment they encounter [13,16].

Probiotics exert their effects through various probable mechanisms, including:

a) Regulation of the composition of the intestinal microbiota. Scientists provided gnotobiotic mouse model by colonization germ-free mice with *Bacteroides thetaiotaomicron*, a prominent component of the adult human gut microbiota, and *Bifidobacterium longum*, which is a less abundant member of the gut microbiota but commonly used as a probiotic. A controlled study demonstrated how a resident symbiont and a probiotic species adapt their substrate utilization in response to each other. This highlight both the broad applicability and specific dynamics of the interactions between a host, a component of its microbiota, and intentionally consumed microbial species [48]. Li J. et al. additionally found that probiotics induced changes in gut microbiota composition, promoting the growth of specific beneficial bacteria such as *Prevotella* and *Oscillibacter*, which are recognized for producing anti-inflammatory metabolites [44].

b) Influence on the metabolic profile of both intestinal microbiota and the host. The alteration in fecal metabolic profiles induced by the concurrent administration of *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus helveticus* closely resembled the changes observed following supplementation with *Lactobacillus helveticus* alone, particularly in terms of reducing pyridine levels and increasing butyrate levels [20,70,79].

c) Production of antimicrobial substances. *Bacillus clausii* strains, in their vegetative forms, are capable of inducing NOS II synthetase activity, IFN- γ production, and CD4+ T-cell proliferation [30]. Probiotics produce low molecular weight compounds, such as organic acids, and high molecular weight antimicrobial compounds known as bacteriocins [13]. Some examples of bacteriocins produced by probiotics include lactacin B from *Lactobacillus acidophilus*, bifidocin B from *Bifidobacterium bifidum* NCFB, plantaricin from *Lactobacillus plantarum*, and nisin from *Lactococcus lactis* [67].

d) Competition for nutrients and ecological niches with other microorganisms. The study offers a scientific foundation for screening and selecting probiotics that compete with specific groups of pathogens for adhesion to intestinal surfaces. For instance, *Lactobacillus rhamnosus* GG competes with *Escherichia coli* and *Salmonella* spp [4,11].

e) Improvement of intestinal barrier function and integrity. The activation of Pattern Recognition Receptors (PRRs) in the intestinal mucosa by Microbe-Associated Molecular Patterns (MAMPs) derived from probiotics can strengthen intestinal barrier function [83]. This activation may occur through mechanisms such as upregulating the synthesis of tight junction proteins and/or enhancing their functionality [36,58,81]. Probiotics have also been shown to enhance the intestinal barrier by increasing the number of Goblet cells, which subsequently strengthen the mucus layer [30]. Additionally, several *Lactobacillus* species have been found to improve mucin expression in human intestinal cell lines. Scientists reported that VSL#3 probiotics both in vitro and in vivo activate the p38 and ERK signaling pathways which leads to protection of the epithelial barrier and boost the expression of tight junction proteins [48].

f) Production or induction of molecules that affect humoral and cellular immune responses. Probiotics exert beneficial effects on the intestinal mucosa by downregulating the production of pro-inflammatory cytokines such as IL-12, IL-6, TNF- α , and IFN- γ . This is primarily achieved by inducing the differentiation and enhancing the activity of regulatory T cells in the intestinal mucosa [52].

Mechanism of probiotics effect on RA

Although the local effects of probiotics on gut health are well established, the mechanisms underlying their broader anti-inflammatory and immunomodulatory properties remain largely unclear. Due to challenges in directly assessing the role of probiotics in RA within the immune systems of human subjects, most data on the influence of these beneficial microorganisms come from experimental studies. Consequently, numerous studies have suggested the potential use of probiotics as an adjunct therapy for the therapeutic management of RA.

Nowadays, *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* genera are widely used probiotics [26,57]. Research involving *Lactobacillus* species or strains has shown that their ability to exert anti-inflammatory effects on RA can vary depending on the specific strain used, with different strains inhibiting various inflammatory pathways. Thus, *Lactobacillus helveticus* and strains seem to protect against invasion by pathogenic bacteria and may induce regulatory CD11c⁺ dendritic cells, thereby enhancing the production of the anti-inflammatory cytokine IL-10 [39,41]. Whereas *Lactobacillus salivarius* UCC118 and *Lactobacillus plantarum* WCFS1 significantly increased the levels of the anti-inflammatory cytokine IL-10, decreased pro-inflammatory IL-17 and TNF- α cytokine levels by reduction Th17 cells and increasing Treg cell proportions in the spleen [46,76]. Furthermore, *Lactobacillus casei* decrease levels of IFN-gamma, IL-6, IL-17, IL-1 β , TNF-alpha, and serum anti-CII IgG, increase levels of IL-4 and IL-10, inhibits of nuclear translocation of NF- κ B and cyclooxygenase-2 (COX-2) [7,28,32,76,78]. Fan et al investigated that *Lactobacillus reuteri* decrease levels of IFN-gamma, IL-12, IL-17, IL-21, IL-6, TNF-alpha, IL-10 and serum anti-CII IgG levels. Also reduce the relative abundance of *Bifidobacterium* and increase TGF-beta [76]. Treatment of adjuvant-induced arthritis (AIA) murine with *Lactobacillus casei* ATCC 334 inhibited joint swelling, reduced arthritis scores, lowered levels of pro-inflammatory cytokines, and mitigated bone destruction [56]. After treatment with *Lactobacillus* spp., anti-inflammatory cytokines such as Interleukin-4 and Interleukin-10 were similarly elevated in the body fluids [14]. Several *Lactobacillus* species, notably *L. casei*, *L. reuteri*, *L. fermentum*, and *L. rhamnosus*, have been shown to reduce collagen-induced arthritis (CIA) in female rat models. They achieve this by altering the gut microbiome composition (increasing *Lactobacillus* species), inhibiting inflammatory cells, modulating antibody production, influencing the immune response via Th1/Th17 pathways, and potentially through other mechanisms [6,61].

In a different rodent model of RA showed that there was a shift towards a T regulatory (Treg) phenotype with a decrease in Th17 cells, alongside suppression of pro-inflammatory cytokines [43]. Results of several studies underscored that early treatment with *Bifidobacterium*

adolescentis in RA may represent an optimal timing for alleviating symptoms. Prophylactic treatment with *Bifidobacterium adolescentis* resulted in milder arthritis symptoms, decreased concentrations of anti-CII IgG and anti-CII IgG2b antibodies, restored immune balance by increasing Tregs, and suppressed the production of pro-inflammatory cytokines. Rats that received oral gavage of *B. adolescentis* before immunization showed significantly higher frequencies of Tregs and lower levels of TNF-alpha compared to those treated later with *B. adolescentis*. Tregs were found to promote bone health by inhibiting osteoclastogenesis, whereas Th17 cells were implicated in promoting osteoclastogenesis and bone loss [3,77].

Management of butyrate-producing Clostridia such as *Faecalibacterium prausnitzii* and *Butyrivococcus pullicaecorum* to animal models of inflammation appears to reduce the occurrence of macroscopic lesions in the intestinal mucosa. Oral administration of *Prevotella histicola*, whether as a preventive or therapeutic measure, reduces arthritis severity, modulates adaptive immune responses in DQ8 mice, increases regulatory T cells (Tregs), and decreases Th17 responses in the intestine [45,65].

Probiotics' Efficacy in the RA treatment

Currently, the growing interest among patients in complementary therapies for RA is driven by the numerous side effects associated with conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and symptomatic treatments, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and glucocorticoids (GCs). Probiotics have emerged as a potential alternative and complementary therapy to standard drugs used in managing rheumatic conditions. However, according to several meta-analyses since 2000, there have been relatively few randomized clinical trials (RCTs) investigating the effectiveness of probiotics in RA treatment [53,57,65]. These studies involved a total of 293 participants, with 142 in the intervention group receiving probiotic supplementation and 151 in the control group without probiotic supplementation. The types of probiotic species used and their dosages varied across the different studies. Other main data of RCTs are shown in table 2. Statements from RCTs on probiotics for RA are highly heterogeneous. This heterogeneity pertains to the populations studied, the specific characteristics of RA and the outcomes related to disease activity scores and inflammatory markers.

Hattaka K. et al. conducted a study comparing the effects of the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG with a placebo in stable RA patients who were not receiving DMARDs but were predominantly on glucocorticoids (GC) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The intervention group received two capsules of *L. rhamnosus* GG (Gefilus®, Valio Ltd.; $\geq 5 \times 10^9$ colony-forming units (CFU) per capsule) twice daily for 12 months. The placebo group received identical capsules without *Lactobacillus rhamnosus* GG. Between the groups in clinical parameters, biochemical variables, or Health Assessment Questionnaire (HAQ) scores, inflammatory markers were no statistically significant differences. Interestingly, despite the lack of measurable differences in disease activity, more participants in the probiotic group reported subjective improvements in well-being compared to the placebo group [35].

Table 2.

Other main data of RCTs.

№	Author, year	Design	Participant description (age in year)	Sample size		Current medication	Probiotic Strains (dose, CFU)	Duration (weeks)
				EG	CG			
1	Alipour B. et al., 2014 [5]	Double-blind RCT	Patients with RA of ≥ 1 year duration, stable medication for 3 months (20–80)	22	24	under treatment with DMARDs and not receiving NSAIDs) or cytokine inhibitors	L. casei 01-10 ⁸ CFU	8
2	Hatakka K. et al., 2003 [35]	Double-blind RCT	Patients with RA of ≥ 1 year duration, stable medication for at least 3 months (18–64)	8	13	stable antirheumatic medication for at least 3 months	L.rhamnosus GG, ATCC 53103- $\geq 5 \times 10^9$ CFU	48
3	Maria de los Angeles Pineda et al., 2011 [50]	Double-blind RCT	RA patients with at least four swollen and tender joints (18–80)	15	14	DMARDs, steroids and/or NSAIDs for at least one month prior to randomization	L.rhamnosus GR1 and L.reuteri R- 2×10^9 CFU	12
4	Zamani B. et al., 2016 [84]	Double-blind RCT	Patients with moderate and severe RA (25–70)	30	30	DMARDs, biologic therapies, GC	L. acidophilus, L.casei and Bifidobacterium bifidum- 2×10^9 CFU	8
5	Mandel D.R. et al., 2010 [49]	Double-blind RCT	Patients with RA of at least 1 year duration (≤ 80)	23	22	DMARDs, biologic therapies, GC	Bacillus coagulans- 2×10^9 CFU	8
6	Vaghef-Mehrabany E. et al., 2014 [73]	Double-blind RCT	RA patients with inactive to moderate condition (20–80)	22	24	stable medication for at least the prior 3 months entered the study	L. casei 01 - $\geq 1 \times 10^8$ CFU	8
7	Vaghef-Mehrabany E. et al., 2015 [74]	Double-blind RCT	RA patients with inactive to moderate condition (20–80)	22	24	not receiving NSAIDs or cytokine inhibitors	Lactobacillus casei 01- 1×10^8 CFU	8

Pineda M. et al. conducted a placebo-controlled RCT combining *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 with *Lactobacillus reuteri* RC-14. Participants had been taking DMARDs, steroids, and/or NSAIDs for at least one month prior to the study. The probiotic group received capsules containing *L. rhamnosus* GR-1 and *L. reuteri* RC-14, each at a dose of 2×10^9 CFU per capsule, taken twice daily for 3 months. The study reported a reduction in serum levels of various cytokines in both groups. In the probiotic group there were statistically significant decrease of IL-1 α , IL-6, IL-10, IL-12p70, and TNF. Interestingly, in the placebo group there were a significantly greater decrease in the production of IL-6, IL-12p70, TNF, IL-15, and IL-17 compared to the probiotic group. As for clinical symptoms there were no statistically significant differences between the probiotic and placebo groups, including the HAQ score. However, a significant improvement in the HAQ score was observed within the probiotic group itself [50].

Few studies have examined the effectiveness of *Lactobacillus casei* alone and in combination with different taxa. For example, *Vaghef-Mehrabany E. et al.* made RTC where the probiotic group included patients with inactive to moderate RA with consistant medication regimens (DMARDs and GC, but not NSAIDs or biologics). The probiotic group received a daily capsule of *Lactobacillus casei* 01 ($>10^8$ CFU/capsule) for eight weeks. Authors reported that probiotic supplementation significantly decreased serum levels of three pro-inflammatory cytokines: TNF, IL-6, and IL-12. Additionally, there was a significant

increase in serum levels of the anti-inflammatory cytokine IL-10 in the probiotic group compared to baseline. Furthermore, by the end of the study the pain Visual Analogue Scale (VAS) score decreased by 43.96% in the probiotic group, while it decreased by only 5.99% in the placebo group [73]. Later, *Vaghef-Mehrabany E. et al.* investigated the effects of *Lactobacillus casei* 01 on oxidative stress in patients with RA. In a secondary analysis, the authors concluded that this intervention did not significantly impact oxidative status compared to the placebo [74]. However, in another study by *Alipour P. et al.*, who also investigated *Lactobacillus casei* 01 supplementation in RA patients, significant improvements were observed in several disease-related parameters. Specifically, there was a statistically significant reduction in serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), global health score assessed by VAS, Disease Activity Score based on 28 joints (DAS-28), and levels of IL-10, IL-12, and TNF-alpha ($P < 0.05$). Additionally, reductions in the counts of tender and swollen joints were noted [5]. *Zamani M. et al.* evaluated a combination of *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, and *Bifidobacterium bifidum* in patients with moderate to severe RA (DAS-28 > 3.2). The intervention group received a daily capsule containing *L. casei* (2×10^9 CFU/g), *L. acidophilus* (2×10^9 CFU/g), and *B. bifidum* (2×10^9 CFU/g) in addition to their conventional medications (DMARDs and GCs) for eight weeks. Results showed that in the probiotic group, at the end of the trial the mean DAS-28 score decreased from 4.0

± 0.7 at baseline to 3.7 ± 0.7 ($p=0.01$). Additionally, there was a significant decrease in serum hs-CRP concentrations in the probiotic group (-6.66 ± 2.56 vs. $+3.07 \pm 5.53$ mg/L, $P < 0.001$) [84]. *Cannarella L. et al.* carried out the study where *Lactobacillus casei* LC-11 was tested in combination with other strains including *Lactobacillus acidophilus* LA-14, *Lactococcus lactis* LL-23, *Bifidobacterium lactis* BL-04, and *Bifidobacterium bifidum* BB-06 as adjunctive therapy for RA. The main group consumed a daily sachet containing 10^9 CFU/g of each probiotic strain for 60 days. Both groups remained on their standard medications during the study. The probiotic group demonstrated a significant reduction in white blood cell counts ($p=0.012$), TNF levels ($p=0.004$), and IL-6 plasma levels ($p=0.039$) compared to the placebo group. However, there was no statistically remarkable change in DAS-28, IL-10, CRP and erythrocyte sedimentation rate (ESR) between the probiotic and placebo groups. These results suggest that application *L. Casei* itself and in combination with *L. acidophilus*, *L. lactis*, *B. lactis* and *B. bifidum* may provide clinical and laboratory benefits in RA [19].

Another taxa observed as additional treatment of RA is *Bacillus coagulans*. *Mandel et al.* conducted a RCT in RA patients who received *Bacillus coagulans* with green tea extract, methylsulfonylmethane, vitamins, and minerals, alongside conventional DMARDs. The placebo consisted of microcrystalline cellulose. The study demonstrated a statistically notable reduction in Patient Pain Assessment score ($P = .052$) and Pain Scale ($P = .046$) vs placebo. Additionally, a reduction in CRP levels was observed, along with greater improvements in patient global assessment, self-reported disability, ability to walk two miles, and engagement in daily activities compared to the placebo group [49].

Conclusions

Based on the results of the review, it was revealed that probiotics can affect the microbiome and immune system of patients with RA via different mechanisms. Additionally, results of article suggest that application of *L. Casei* itself and in combination with *L. acidophilus*, *L. lactis*, *B. lactis* and *B. bifidum*, *Bacillus coagulans* may improve the course of RA and reduce the level of inflammatory markers and pro-inflammatory cytokines. Given the mixed results regarding the effectiveness of probiotics in RA treatment, further research is needed.

Conflict of interest: No conflicts of interest arose during the writing of this article.

Funding: none

Authors' contributions: The authors contributed equally to the literature search and selection, writing, and editing.

This article was prepared and funded within the framework of the project of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan AP14869993 «Immunological profile and microbiome markers in evaluating the effectiveness of probiotic».

Literature:

1. *Abid R., Waseem H., Ali J. et al.* Probiotic Yeast *Saccharomyces*: Back to Nature to Improve Human Health. *JoF*, 2022. 8(5). P. 444.
2. *Ajeganova S., Huizinga T.* Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal*,

2017. 9(10). P. 249-262.

3. *Albenberg L.G., Wu G.D.* Diet and the Intestinal Microbiome: Associations, Functions, and Implications for Health and Disease. *Gastroenterology*, 2014. 146(6). P. 1564-1572.

4. *Aleman R.S., Yadav A.* Systematic Review of Probiotics and Their Potential for Developing Functional Nondairy Foods. *Applied Microbiology*, 2023. 4(1). P. 47-69.

5. *Alipour B., Homayouni-Rad A., Vaghef-Mehrabany E., et al.* Effects of *Lactobacillus casei* supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind clinical trial. *Int J of Rheum Dis.*, 2014. 17(5). P. 519-527.

6. *Alpizar-Rodriguez D., Lesker T.R., Gronow A. et al.* *Prevotella copri* in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2019. 78(5). P. 590-593.

7. *Amdekar S., Singh V., Kumar A., Sharma P., Singh R.* *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus* Regulate Inflammatory Pathway and Improve Antioxidant Status in Collagen-Induced Arthritic Rats. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2013. 33(1). P. 1-8.

8. *Argyri A.A., Zoumpopoulou G., Karatzas K.A.G. et al.* Selection of potential probiotic lactic acid bacteria from fermented olives by in vitro tests. *Food Microbiology*, 2013. 33(2). P. 282-291.

9. *Baccouri O., Boukerb A.M., Farhat L.B. et al.* Probiotic Potential and Safety Evaluation of *Enterococcus faecalis* OB14 and OB15, Isolated From Traditional Tunisian Testouri Cheese and Rigouta, Using Physiological and Genomic Analysis. *Front Microbiol*, 2019. 10. P. 881.

10. *Bagci U., Ozmen Togay S., Temiz A., Ay M.* Probiotic characteristics of bacteriocin-producing *Enterococcus faecium* strains isolated from human milk and colostrum. *Folia Microbiol*, 2019. 64(6). P. 735-750.

11. *Bauer M.A., Kainz K., Carmona-Gutierrez D., Madeo F.* Microbial wars: competition in ecological niches and within the microbiome. *Microb Cell*, 2018. 5(5). P. 215-219.

12. *Bidossi A., De Grandi R., Toscano M. et al.* Probiotics *Streptococcus salivarius* 24SMB and *Streptococcus oralis* 89a interfere with biofilm formation of pathogens of the upper respiratory tract. *BMC Infect Dis*, 2018. 8(1). P. 653.

13. *Bindels L.B., Delzenne N.M., Cani P.D., and Walter J.* *Advances in Probiotics for Sustainable Food and Medicine*, 2021. Vol 21.

14. *Bodkhe R., Balakrishnan B., Taneja V.* The role of microbiome in rheumatoid arthritis treatment. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal*, 2019. 11.

15. *Bradley C.P., Teng F., Felix K.M. et al.* Segmented Filamentous Bacteria Provoke Lung Autoimmunity by Inducing Gut-Lung Axis Th17 Cells Expressing Dual TCRs. *Cell Host & Microbe*, 2017. 22(5). P. 697-704.

16. *Bubnov R.V., Babenko L.P., Lazarenko L.M., Mokrozub V.V., Spivak M.Ya.* Specific properties of probiotic strains: relevance and benefits for the host. *EPMA Journal*, 2018. 9(2). P. 205-223.

17. *Cai Y., Zhang J., Liang J. et al.* The Burden of Rheumatoid Arthritis: Findings from the 2019 Global Burden of Diseases Study and Forecasts for 2030 by Bayesian Age-Period-Cohort Analysis. *JCM*, 2023. 12(4). P. 1291.

18. *Cani P.D.* Human gut microbiome: hopes, threats

and promises. *Gut*, 2018. 67(9). P. 1716-1725.

19. *Cannarella L.A.T., Mari N.L., Alcántara C.C. et al.* Mixture of probiotics reduces inflammatory biomarkers and improves the oxidative/nitrosative profile in people with rheumatoid arthritis. *Nutrition*, 2021. 89. P. 111282.

20. *Chandrasekaran P., Weiskirchen S., Weiskirchen R.* Effects of Probiotics on Gut Microbiota: An Overview. *IJMS*, 2024. 25(11). P. 6022.

21. *Chen J., Wright K., Davis J.M. et al.* An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med*, 2016. 8(1). P. 43.

22. *Cheng Z., Meade J., Mankia K., Emery P., Devine D.A.* Periodontal disease and periodontal bacteria as triggers for rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2017. 31(1). P. 19-30.

23. *Cristofori F., Dargenio V.N., Dargenio C., Miniello V.L., Barone M., Francavilla R.* Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body. *Front Immunol*, 2021. 12.

24. *Damián M.R., Cortes-Perez N.G., Quintana E.T., et al.* Functional Foods, Nutraceuticals and Probiotics: A Focus on Human Health. *Microorganisms*, 2022. 10(5). P. 1065.

25. *Davison E., Johnston W., Piela K. et al.* The Subgingival Plaque Microbiome, Systemic Antibodies against Bacteria and Citrullinated Proteins following Periodontal Therapy. *Pathogens*, 2021. 10(2). P. 193.

26. *Diamanti A.P., Manuela Rosado M., Laganà B., D'Amelio R.* Microbiota and chronic inflammatory arthritis: an interwoven link. *J Transl Med*, 2016. 14(1). P. 233.

27. *Du Teil Espina M.* Tricking the Gatekeepers: Subversion of Host Immune Responses by *Porphyromonas Gingivalis*: University of Groningen, 2022.

28. *Esvaran M., Conway P.L.* *Lactobacillus fermentum* PC1 has the Capacity to Attenuate Joint Inflammation in Collagen-Induced Arthritis in DBA/1 Mice. *Nutrients*, 2019. 11(4). P. 785.

29. *Ghelardi E., Abreu Y., Abreu A.T., Marzet C.B., Álvarez Calatayud G., Perez M., Moschione Castro A.P.* Current Progress and Future Perspectives on the Use of *Bacillus clausii*. *Microorganisms*, 2022. 10(6). P. 1246.

30. *Gou H.Z., Zhang Y.L., Ren L.F., Li Z.J., Zhang L.* How do intestinal probiotics restore the intestinal barrier? *Front Microbiol*, 2022. 13.

31. *Gul H.L., Eugenio G., Rabin T. et al.* Defining remission in rheumatoid arthritis: does it matter to the patient? A comparison of multi-dimensional remission criteria and patient reported outcomes. *Rheumatology*, 2020. 59(3). P. 613-621.

32. *Haber A.L., Biton M., Rogel N. et al.* A single-cell survey of the small intestinal epithelium. *Nature*, 2017. 551(7680). P. 333-339.

33. *Hajishengallis G., Diaz P.I.* *Porphyromonas gingivalis*: Immune Subversion Activities and Role in Periodontal Dysbiosis. *Curr Oral Health Rep*, 2020. 7(1). P. 12-21.

34. *Hanchi H., Mottawea W., Sebei K., Hammami R.* The Genus *Enterococcus*: Between Probiotic Potential and Safety Concerns - An Update. *Front Microbiol*, 2018. 9. P. 1791.

35. *Hatakka K., Martio J., Korpela M. et al.* Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild

rheumatoid arthritis – a pilot study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2003. 32(4). P. 211-215.

36. *Hetz C., Zhang K., Kaufman R.J.* Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020. 21(8). P. 421-438.

37. *Hills R., Pontefract B., Mishcon H., Black C., Sutton S., Theberge C.* Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*, 2019. 11(7). P. 1613.

38. *Homayouni Rad A., Torab R., Ghalibaf M., Norouzi S., Mehrabany E.V.* Might patients with immune-related diseases benefit from probiotics? *Nutrition*, 2013. 29(3). P. 583-586.

39. *Kang Y., Cai Y., Zhang X., Kong X., Su J.* Altered gut microbiota in RA: implications for treatment. *Z Rheumatol*, 2017. 76(5). P. 451-457.

40. *Khan R., Petersen F.C., Shekhar S.* Commensal Bacteria: An Emerging Player in Defense Against Respiratory Pathogens. *Front Immunol*, 2019. 10. P. 1203.

41. *Kim J.E., Chae C.S., Kim G.C. et al.* *Lactobacillus helveticus* suppresses experimental rheumatoid arthritis by reducing inflammatory T cell responses. *Journal of Functional Foods*, 2015. 13. P. 350-362.

42. *Konig M.F., Abusleme L., Reinholdt J. et al.* *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* – induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*, 2016. 8. P. 369.

43. *Lee G.R.* The Balance of Th17 versus Treg Cells in Autoimmunity. *IJMS*, 2018. 19(3). P. 730.

44. *Li J., Sung C.Y.J., Lee N. et al.* Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016. 113(9).

45. *Liu X., Tian K., Ma X., Wang S., Luo C., Du Q.* Analysis of subgingival microbiome of periodontal disease and rheumatoid arthritis in Chinese: A case-control study. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2020. 27(7). P. 1835-1842.

46. *Liu X., Zhang J., Zou Q. et al.* *Lactobacillus salivarius* Isolated from Patients with Rheumatoid Arthritis Suppresses Collagen-Induced Arthritis and Increases Treg Frequency in Mice. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2016. 36(12). P. 706-712.

47. *Maeda Y., Kurakawa T., Umemoto E. et al.* Dysbiosis Contributes to Arthritis Development via Activation of Autoreactive T Cells in the Intestine. *Arthritis & Rheumatology*, 2016. 68(11). P. 2646-2661.

48. *Maldonado Galdeano C., Cazorla S.I., Lemme Dumit J.M., Vélez E., Perdigón G.* Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. *Ann Nutr Metab*, 2019. 74(2). P. 115-124.

49. *Mandel D.R., Eichas K., Holmes J.* *Bacillus coagulans*: a viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial. *BMC Complement Altern Med.*, 2010. 10(1).

50. *María de los Angeles Pineda, Sarah Frances Thompson, Kelly Summers, Faye de Leon, Janet Pope, Gregor Reid.* A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis. *Med Sci Monit*. 2011. 17(6). P. 347-354.

51. *Marietta E.V., Murray J.A., Luckey D.H. et al.* Suppression of Inflammatory Arthritis by Human Gut-

Derived *Prevotella histicola* in Humanized Mice. *Arthritis & Rheumatology*, 2016. 68(12). P. 2878-2888.

52. *Mazziotta C., Tognon M., Martini F., Torreggiani E., Rotondo J.C.* Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. *Cells*, 2023. 12(1). P. 184.

53. *Mohammed A.T., Khattab M., Ahmed A.M. et al.* The therapeutic effect of probiotics on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Clin Rheumatol*, 2017. 36(12). P. 2697-2707.

54. *Mourand G., Paboeuf F., Gripon P. et al.* Impact of *Escherichia coli* probiotic strains ED1a and Nissle 1917 on the excretion and gut carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* in pigs. *Veterinary and Animal Science*, 2021. 14. P. 100-217.

55. *Nami Y., Vaseghi Bakhshayesh R., Mohammadzadeh Jalaly H., Lotfi H., Eslami S., Hejazi M.A.* Probiotic Properties of *Enterococcus* Isolated From Artisanal Dairy Products. *Front Microbiol*, 2019. 10. P. 300.

56. *Pan H., Guo R., Ju Y. et al.* A single bacterium restores the microbiome dysbiosis to protect bones from destruction in a rat model of rheumatoid arthritis. *Microbiome*, 2019. 7(1). P. 107.

57. *Pan H., Li R., Li T., Wang J., Liu L.* Whether Probiotic Supplementation Benefits Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Engineering*, 2017. 3(1). P. 115-121.

58. *Paradis T., Bègue H., Basmacıyan L., Dalle F., Bon F.* Tight Junctions as a Key for Pathogens Invasion in Intestinal Epithelial Cells. *IJMS*, 2021. 22(5). 25-46.

59. *Passali D., Passali G.C., Vesperini E. et al.* The efficacy and tolerability of *Streptococcus salivarius* 24SMB and *Streptococcus oralis* 89a administered as nasal spray in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2019. 23(1 Suppl). P. 67-72.

60. Poster Presentation Abstracts. *Int J of Rheum Dis*, 2016. 9(S2). P. 21-293.

61. *Pretorius E., Akeredolu O.O., Soma P., Kell D.B.* Major involvement of bacterial components in rheumatoid arthritis and its accompanying oxidative stress, systemic inflammation and hypercoagulability. *Exp Biol Med* (Maywood), 2017. 242(4). P. 355-373.

62. *Reyes-Castillo Z., Valdés-Miramontes E., Llamas-Covarrubias M., Muñoz-Valle J.F.* Troublesome friends within us: the role of gut microbiota on rheumatoid arthritis etiopathogenesis and its clinical and therapeutic relevance. *Clin Exp Med*, 2021. 21(1). P. 1-13.

63. Saad N, Delattre C, Urdaci M, Schmitter JM, Bressollier P.// An overview of the last advances in probiotic and prebiotic field. *LWT - Food Science and Technology*, 2013. 50(1). P. 1-16.

64. *Safiri S., Kolahi A.A., Hoy D., et al.* Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*, 2019. 78(11). P. 1463-1471.

65. *Sanchez P., Letarouilly J.G., Nguyen Y. et al.* Efficacy of Probiotics in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 2022. 14(2). P. 354.

66. *Scherer H.U., Häupl T., Burmester G.R.* The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*, 2020. 110. 102-400.

67. *Śliżewska K., Markowiak-Kopeć P., Śliżewska W.* The Role of Probiotics in Cancer Prevention. *Cancers*, 2020. 3(1). P. 20.

68. Smolen J.S., Aletaha D., Barton A. et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*, 2018. 4(1).180-201.

69. *Stoll M.L., Pierce M.K., Watkins J.A. et al.* Akkermansia muciniphila is permissive to arthritis in the K/BxN mouse model of arthritis. *Genes Immun*, 2019. 20(2). P. 158-166.

70. *Sugahara H., Odamaki T., Fukuda S. et al.* Probiotic *Bifidobacterium longum* alters gut luminal metabolism through modification of the gut microbial community. *Sci Rep*, 2015. 5(1). 135-148.

71. *Tan T.G., Sefik E., Geva-Zatorsky N., et al.* Identifying species of symbiont bacteria from the human gut that, alone, can induce intestinal Th17 cells in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016. 113(50).

72. *Teng F., Klinger C.N., Felix K.M. et al.* Gut Microbiota Drive Autoimmune Arthritis by Promoting Differentiation and Migration of Peyer's Patch T Follicular Helper Cells. *Immunity*, 2016. 44(4). P. 875-888.

73. *Vaghef-Mehrabany E., Alipour B., Homayouni-Rad A., Sharif S.K., Asghari-Jafarabadi M., Zavvari S.* Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition*, 2014. 30(4). P. 430-435.

74. *Vaghef-Mehrabany E., Homayouni-Rad A., Alipour B., Sharif S.K., Vaghef-Mehrabany L., Alipour-Ajiry S.* Effects of Probiotic Supplementation on Oxidative Stress Indices in Women with Rheumatoid Arthritis: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Journal of the American College of Nutrition*, 2016. 35(4). P. 291-299.

75. *Wang P., Tao J.H., Pan H.F.* Probiotic bacteria: a viable adjuvant therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis. *Inflammopharmacol*, 2016. 24(5). P. 189-196.

76. *Wu X., Song M., Qiu P. et al.* A metabolite of nobiletin, 4'-demethylnobiletin and atorvastatin synergistically inhibits human colon cancer cell growth by inducing G0/G1 cell cycle arrest and apoptosis. *Food Funct*, 2018. 9(1). P. 87-95.

77. *Wu X., Song M., Qiu P. et al.* A metabolite of nobiletin, 4'-demethylnobiletin and atorvastatin synergistically inhibits human colon cancer cell growth by inducing G0/G1 cell cycle arrest and apoptosis. *Food Funct*, 2018. 9(1). P. 87-95.

78. *Xu H., Zhao H., Fan D. et al.* Interactions between Gut Microbiota and Immunomodulatory Cells in Rheumatoid Arthritis. *Mediators of Inflammation*, 2020.9.143-165.

79. *Xu X., Ocansey D.K.W., Hang S. et al.* The gut metagenomics and metabolomics signature in patients with inflammatory bowel disease. *Gut Pathog*, 2022. 14(1). P. 26.

80. *Yadav M.K., Kumari I., Singh B., Sharma K.K., Tiwari S.K.* Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2022. 106(2). P. 505-521.

81. *Yan H., Ajuwon K.M.* Butyrate modifies intestinal barrier function in IPEC-J2 cells through a selective upregulation of tight junction proteins and activation of the

Akt signaling pathway. Koval M, ed. PLoS ONE, 2017. 12(6).

82. Yarwood A., Huizinga T.W.J., Worthington J. The genetics of rheumatoid arthritis: risk and protection in different stages of the evolution of RA: Table 1. *Rheumatology*, 2016. 55(2). P. 199-209.

83. Yeşilyurt N., Yılmaz B., Ağagündüz D., Capasso R. Involvement of Probiotics and Postbiotics in the Immune

System Modulation. *Biologics*, 2021. 1(2). P. 89-110.

84. Zamani B., Golkar H.R., Farshbaf S. et al. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J of Rheum Dis*, 2016. 19(9). P. 869-879.

Information about the authors:

Natalya A. Latypova, Doctor of Medicine Sciences, head of Department of family medicine №2, NJSC «Astana Medical University», <https://orcid.org/0000-0003-4283-4911>, postcode: 010000, Astana, The Republic of Kazakhstan, st.Beibitshilik 49, Email: nata77ru@yandex.ru. +7 701 933 73 24

Almagul R. Kushugulova, Doctor of Medicine Sciences, head of laboratory of human microbiome and longevity, Life sciences center, NLA, Nazarbayev University, <https://orcid.org/0000-0001-9479-0899>, postcode: 010000, Astana, The Republic of Kazakhstan, st.Kabanbay batyr 53, Email: akushugulova@nu.edu.kz. +7 777 772 78 13

Assel M. Meiramova, PhD, associate professor researcher of Department of internal medicine with course of gastroenterology, endocrinology, pulmonology, NJSC «Astana Medical University», <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>, postcode: 010000, Astana, The Republic of Kazakhstan, st.Beibitshilik 49, Email: biasel@mail.ru. +7 701 537 87 75

Bibigul B. Adilbekova, PhD, associate professor of Department of internal medicine with course of gastroenterology, endocrinology, pulmonology, NJSC «Astana Medical University», <https://orcid.org/0000-0002-0156-3687>, postcode: 010000, Astana, The Republic of Kazakhstan, st.Beibitshilik 49, Email: adilbekova.bibigul@mail.ru. +7 701 587 87 53

Argul A. Isilbaeva, Doctor of Medicine Sciences, researcher of laboratory of human microbiome and longevity, Life sciences center, NLA, Nazarbayev University, <https://orcid.org/0000-0002-7350-6083>, postcode: 010000, Astana, The Republic of Kazakhstan, st.Kabanbay batyr 53, Email: argul.issilbayeva@nu.edu.kz. +7 700 242 29 02

Samat S. Kozhakhmetov, Doctor of Medicine Sciences, head researcher of laboratory of human microbiome and longevity, Life sciences center, NLA, Nazarbayev University, <https://orcid.org/0000-0001-9668-0327>, postcode: 010000, Astana, The Republic of Kazakhstan, st.Kabanbay batyr 53, Email: skozhakhmetov@nu.edu.kz, +7 705 910 09 32

Corresponding author:

Ибраева Айгерим Калдыбековна – докторант 3 года по специальности «Медицина» НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, улица Бейбитшилик 49/А

E-mail: ibrayeva.aigerim.k@gmail.com

Телефон: +7 702 728 47 10

Получена: 02 Июля 2024 / Принята: 13 Октября 2024 / Опубликовано online: 31 Октября 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.023

УДК 616.379-008.64:575.857(1-925)



РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПРЕДИАБЕТА В АЗИАТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Бакыт Канапиянов¹, <https://orcid.org/0000-0002-5457-8583>

Алма Нуртазина¹, <https://orcid.org/0009-0001-2904-6083>

Даулет Даутов²,

Максат Тойшиманов³, <https://orcid.org/0000-0002-6070-4574>

Иван Войцеховский⁴, <https://orcid.org/0000-0001-6920-2776>

Баян К. Нургалиева^{2,5},

¹ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

² Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан;

³ Казахстанско-Японский Инновационный Центр, Казахский национальный аграрный исследовательский университет, г. Алматы, Республика Казахстан;

⁴ Казахский национальный университет им. аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан;

⁵ Поликлиника ТОО «Kazmed company», г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. По эпидемиологическим данным можно констатировать значительный рост предиабета в Азиатских странах, по сравнению с другими регионами, что доказывает необходимость глубокого анализа и изучения факторов риска развития предиабета и распространенности.

Цель: изучить распространенность и факторы риска развития предиабета в азиатской популяции по данным литературы.

Стратегия поиска. Поиск источников проводился в следующих базах данных: Pubmed, Google Scholar, Web of Science. В обзор были включены описательные, аналитические, клинические исследования, систематические обзоры и метаанализы.

Результаты. В обзорном материале представлены данные распространенности предиабета по разным регионам Азии. Самая большая распространенность предиабета в 2017 году была 52,9% среди 12914 жителей города Дананг в Вьетнаме в возрасте от 45 до 69 лет.

Заключение. На основании проведенного обзора литературы установлено, что азиатская раса более подвержена предиабету, по сравнению с представленными расами. Абдоминальное ожирение, как фактор риска развития предиабета, показало самую сильную связь с предиабетом. ИМТ, в свою очередь, непропорционально влияет на разные этнические группы в виде фактора риска развития предиабета.

Ключевые слова: Распространенность предиабета, азиатская популяция, предиабет.

Abstract

PREVALENCE OF PREDIABETES IN THE ASIAN POPULATION: LITERATURE REVIEW

Bakyt Kanapiyanov¹, <https://orcid.org/0000-0002-5457-8583>

Alma Nurtazina¹, <https://orcid.org/0009-0001-2904-6083>

Daulet Dautov²,

Maxat Toishimanov³, <https://orcid.org/0000-0002-6070-4574>

Ivan Voitsekhovskiy⁴, <https://orcid.org/0000-0001-6920-2776>

Bayan K. Nurgaliyeva^{2,5},

¹ NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

² Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan;

³ Kazakhstan-Japan Innovative Center, Kazakh National Agrarian Research University, Almaty, Kazakhstan.

⁴ Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan;

⁵ Polyclinics of LLP «Kazmed company», Almaty, Kazakhstan;

Introduction. Epidemiological data suggest a significant increase in prediabetes among Asian countries compared to other regions. This indicates the need for a deeper analysis and investigation of the risk factors and prevalence of prediabetes.

Purpose of the study. To study the prevalence and risk factors of prediabetes in the Asian population based on literature sources.

Search Strategy: The search was conducted using the following databases: PubMed, Google Scholar, and Web of Science. Descriptive, analytical, clinical, systematic review, and meta-analysis studies were included in the review.

Results: The review presents data on prediabetes prevalence in different Asian regions. The highest prediabetes prevalence was found in Da Nang, Vietnam, with 52.9% of residents aged 45-69 years having prediabetes in 2017.

Conclusion. Based on the literature review, it has been found that the Asian population is more susceptible to prediabetes than other races. Abdominal obesity has shown a strong association with prediabetes as a risk factor. BMI, on the other hand, affects different ethnic groups differently as a risk for developing prediabetes.

Keywords: *Prediabetes prevalence, Asian population, risk factors for prediabetes.*

Түйіндеме

АЗИЯЛЫҚ ПОПУЛЯЦИЯДАҒЫ ПРЕДИАБЕТТІҢ ТАРАЛУЫ: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

Бакыт Канапиянов¹, <https://orcid.org/0000-0002-5457-8583>

Алма Нуртазина¹, <https://orcid.org/0009-0001-2904-6083>

Даулет Даутов²,

Максат Тойшиманов³, <https://orcid.org/0000-0002-6070-4574>

Иван Войцеховский⁴, <https://orcid.org/0000-0001-6920-2776>

Баян К. Нургалиева^{2,5},

¹ "Семей медицина университеті" КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

³ Қазақстан-Жапон инновациялық орталығы, Қазақ ұлттық аграрлық зерттеу университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

⁵ «Kazmed company» ЖШС клиникасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Эпидемиологиялық мәліметтерге сәйкес, Азия елдерінде басқа аймақтармен салыстырғанда предиабеттің таралуының айтарлықтай өскенін байқауға болады, осы аймақтағы предиабеттің қауіп факторларымен таралуын терең талдау мен зерттеу қажеттілігін дәлелдейді.

Мақсаты: Азия популяциясындағы предиабеттің таралуы мен қауіп факторларын әдебиеттерге шолу арқылы зерттеу

Іздеу стратегиясы. Дереккөздерді іздеу келесі мәліметтер базасында жүргізілді: Pubmed, Google Scholar, Web of Science. Шолу сипаттамалық, аналитикалық, клиникалық зерттеулерді, жүйелі шолуларды және мета-анализдерді қамтыды.

Нәтижелер. Шолу материалында Азияның әртүрлі аймақтарында предиабеттің таралуы туралы мәліметтер келтірілген. 2017 жылы 45 пен 69 жас аралығындағы Вьетнамдағы Дананг қаласының 12914 тұрғынының 52,9% құрады, бұл предиабет таралуындағы ең жоғарғы көрсеткіш.

Қорытынды. Әдебиеттерді шолу негізінде азиялық нәсіл ұсынылған нәсілдермен салыстырғанда предиабетке көбірек бейім екендігі анықталды. Абдоминальді семіздік предиабеттің қауіп факторы ретінде предиабетпен ең күшті байланысты көрсетті. ДСИ, өз кезегінде, предиабеттің даму қауіп факторы ретінде әртүрлі этникалық топтарға пропорционалды емес әсер етеді.

Түйінді сөздер: *predиабеттің таралуы, азиялық популяция, предиабет.*

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Канапиянов Б., Нуртазина А., Даутов Д., Тойшиманов М., Войцеховский И., Нургалиева Б. Распространенность предиабета в азиатской популяции: Обзор литературы // Наука и Здоровоохранение. 2024. Т.26 (5). С. 198-203. doi 10.34689/SH.2024.26.5.023

Kanapiyanov B., Nurtazina A., Dautov D., Toishimanov M., Voitsekhevskiy I., Nurgaliyeva B. Prevalence of prediabetes in the Asian population: Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp. 198-203. doi 10.34689/SH.2024.26.5.023

Канапиянов Б., Нуртазина А., Даутов Д., Тойшиманов М., Войцеховский И., Нургалиева Б. Азиялық популяциядағы предиабеттің таралуы: әдебиеттерге шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (5). Б. 198-203. doi 10.34689/SH.2024.26.5.023

Введение.

Предиабет — это состояние, при котором уровень глюкозы в крови повышается выше нормы и ниже диагностического порога диабета: нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушение гликемии натощак (НГН). По оценкам международной федерации по борьбе с диабетом, в 2021 году у 541 миллиона взрослых, или 10,6% взрослого населения во всем мире, будет НТГ. По прогнозам, к 2045 году эта цифра увеличится до 730 миллионов взрослых, или 11,4% от общего числа взрослых. По оценкам той же федерации в 2021 году от НГН будут страдать 319 миллионов взрослых, или 6,2% взрослого населения планеты. По прогнозам, в 2045 году 441 миллион взрослых, или 6,9% взрослого населения планеты, будут иметь НГН [1]. В свою очередь, все пациенты с предиабетом составляют группу высокого риска развития сахарного диабета 2 типа (СД2Т) и его осложнений в будущем - примерно у 25% из них в течение 3–5 лет и у 70% в течение жизни разовьется сахарный диабет (СД) [2].

Предиабет предрасполагает людей к высокой вероятности будущего прогрессирования диабета, люди с предиабетом подвержены повышенному риску развития многих патологий, обычно связанных с этим заболеванием, таких как диабетическая ретинопатия, невропатия, нефропатия и макрососудистые осложнения [3].

Факторы риска развития предиабета

Значимыми факторами риска предиабета были возраст, семейный анамнез диабета, абдоминальное ожирение, гипертония и уровень дохода. [4]. Пожилой возраст, большая окружность талии и субъективно воспринимаемое плохое питание были факторами, связанными с предиабетом [5]. Исследование выявило несколько предикторов прогрессирования от предиабета к СД2Т, включая наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), центрального ожирения и специфических метаболических маркеров [6].

По данным другого исследования, ожирение, низкий уровень липопротеинов высокой плотности и артериальная гипертензия (АГ) являются модифицируемыми факторами риска, независимо связанными с наличием предиабета у лиц обоих полов. Величины ассоциаций оказались сильнее для мужчин, чем для женщин. Абдоминальное ожирение как у мужчин, так и у женщин показало самую сильную связь с предиабетом [7].

Индекс массы тела (ИМТ) как фактор риска предиабета

Расовые и этнические различия в распространенности предиабета и диабета являются серьезной проблемой общественного здравоохранения. В исследовании проведенной среди четырех миллионов взрослых с избыточным весом и ожирением в США, подчеркивается взаимосвязь между ИМТ и распространенностью диабета и предиабета. В нем показана линейная тенденция, согласно которой более высокие показатели ИМТ коррелируют с увеличением распространенности этих заболеваний в различных расовых и этнических группах [8].

В другой статье подчеркивается, что у взрослых азиатов, как правило, развивается сахарный диабет 2

типа при более низком ИМТ по сравнению с другими расовыми и этническими группами. Например, мужчины и женщины из Южной Азии с нормальным уровнем ИМТ имели коэффициенты распространенности диабета 5,9 и 8,0 соответственно по сравнению с белыми взрослыми [9].

В Калифорнии проанализирована большая когорта, состоящая из чуть более 373 тысяч взрослых в возрасте 45-64 лет. Результаты показали, что во всех категориях ИМТ распространенность предиабета была значительно выше в азиатских группах по сравнению с белыми взрослыми. В исследовании подчеркивалось, что взрослые жители Южной Азии и Филиппин с нормальным уровнем ИМТ имели гораздо более высокий риск развития диабета (в 5-8 раз выше) по сравнению с их белыми сверстниками [10].

Было обнаружено, что распространенность предиабета среди азиатов при определенных уровнях ИМТ сопоставима или даже выше, чем у белых, что позволяет предположить, что ИМТ может непропорционально влиять на разные этнические группы. Данное заключение подчеркивает важность учета ИМТ при оценке риска развития диабета [8].

Особенности распространенности предиабета в зависимости от расовых и этнических групп.*Юго-Восточная Азия*

Изучив 373 098 взрослых на распространенность предиабета и сахарного диабета среди различных азиатских этнических групп в США, ученые выяснили что, распространенность диабета была выше среди взрослых азиатов по сравнению с белыми взрослыми. В частности, самые высокие показатели распространенности были у филиппинцев и жителей Южной Азии [9].

В ходе поперечного исследования, в котором приняли участие 168 человек из рыбацких общин Малайзии, распространенность предиабета составила 10,12% [5]. Относительно низкий показатель распространенности предиабета может быть обусловлен с особенностями питания и сельского образа жизни.

Изучив 12914 жителей города Дананг в Вьетнаме в возрасте от 45 до 69 лет, ученые выяснили что, распространенность предиабета в 2017 году составила 52,9% и была одинаковой у обоих полов (53,4% против 52,8%) [11]. Данные в этом исследовании показали самые высокие цифры распространенности предиабета.

У 5602 мужчин и 10 680 женщин в Северном Вьетнаме в возрасте от 30 до 69 лет проверили распространенность предиабета - 13,5%, распространенность среди мужчин была выше, чем среди женщин. По прогнозам, старение населения приведет к увеличению распространенности диабета до 7,0% и предиабета до 15,7% к 2035 [12].

По прогнозам, с 2010 по 2035 год число жителей Сингапура, страдающих предиабетом, увеличится более чем вдвое - с 434 685 до 903 596 человек. Ожидается, что к 2035 году распространенность предиабета и диабета среди жителей Сингапура в возрасте 21+ составит один из четырех или один из пяти соответственно [13].

Южная Азия

У людей из Южной Азии скорректированная распространенность предиабета значительно выше, чем у белых людей европейского происхождения (OR: 1,57; 95% ДИ: 1,24–1,98). Риск прогрессирования до СД 2 типа через 12 месяцев значительно выше у выходцев из Южной Азии по сравнению с белыми европейцами (ОШ: 3,09, 95% ДИ от 1,58 до 6,02) [6].

В крупном исследовании, проведенном на основе LMIC с использованием определения НГН по ADA, распространенность НГН составила 9,9% в Южной Африке, 17,1% в Перу, 17,8% в странах Южного конуса Латинской Америки и 24,0% в Южной Азии [14]. Южноазиатская этническая принадлежность была связана с более высокими концентрациями HbA1c среди обследованных из 948 человек в Великобритании [15].

Распространённость предиабета в Индии тревожно высока: по данным крупного исследования на уровне общин (ICMR-INDIAB), проведенного в 15 штатах Индии, этот показатель составляет 10,3%. Это указывает на значительный риск прогрессирования диабета среди населения. [4] Исследовав 1317 человек проживающих в Дели было установлено, что распространенность предиабета составляет 21% в соответствии с критериями ВОЗ и 39,5% в соответствии с критериями ADA. Возраст тоже имеет значение. Распространенность предиабета увеличивается с возрастом, достигая пика в 20% в возрасте от 45 до 64 лет [16].

Западная Азия

Обследовав более 3000 человек, ученые ОАЭ выяснили что, распространенность диабета была самой высокой среди местных жителей ОАЭ, а также среди азиатов-неарабов по сравнению с иммигрантами с других стран. 40% обеих групп попадали в диапазон либо предиабета, либо диабета [17].

Обследовав 2123 взрослых в возрасте от 30 до 75 лет, не имевших в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, ученые с Ирана выяснили что, у 29,2% участников исследования был предиабет в соответствии с критериями ADA. Распространенность предиабета среди мужчин составила 32% и 27,4% у женщин [18].

В поперечном исследовании «TURDEP-II» исследовали 26 499 случайно выбранных турков и выяснили что, распространенность изолированного НГН 14,7%, изолированного НТГ 7,9%, а комбинированного НГН и НТГ предиабета составила 8,2%. Также, ученые отметили, что предиабет не различался между городскими и сельскими жителями [19].

Восточная Азия

21 435 человек из северо-восточного Китая прошли медицинское обследование. Оценочная распространенность диабета и предиабета составила 9,1% и 19,8% соответственно [20]. В другом поперечном исследовании проведенном в Китае для выяснения распространенности предиабета среди 8 856 взрослых, в итоге получили результат в 37,4% [21]. Распространенность предиабета сильно зависит от выборки исследования.

Азия

В одном метаанализе показали, что у лиц без СД значения HbA1c выше у чернокожих, азиатов и латиноамериканцев по сравнению с белыми людьми [22]. Ученые в систематическом обзоре из 19 исследований выявили что, распространенность НТГ по критериям ВОЗ составили 49,4% и 41,0% от общего числа лиц с предиабетом среди азиатов и европеоидов. А по критериям ADA 27,7% и 20,3% [23].

Расовое, этническое распределение ожирения (самое высокое среди неиспаноязычных чернокожих и самое низкое среди азиатов) не отражает распределение диабета (азиаты относятся к числу самых высоких, а белые к числу самых низких) [24,25]. Стандартизированная по возрасту распространенность предиабета среди лиц с избыточным весом у азиатов составила, 37,5% что сопоставимо или даже превышает распространенность предиабета, наблюдаемую при ожирении 4 степени среди белых 35,3% [8].

Другие ученые из США выяснили, что представители расовых и этнических меньшинств, включая азиатов, чернокожих и испаноязычных взрослых, имеют значительно более высокий риск развития предиабета по сравнению с белыми взрослыми. Распространённость предиабета среди азиатов составила - 1,26, среди чернокожих - 1,17, а среди испаноязычных - 1,10. Это говорит о явном неравенстве в распространённости предиабета среди данных групп населения [26].

Многочисленные исследования показали, что распространенность диабета и предиабета значительно различается в зависимости от расовых и этнических групп. Азиатская раса более подвержена предиабету. СД2Т у азиатов развивается при более низком уровне ИМТ по сравнению с другими расовыми и этническими группами.

Вклад авторов:

Бакыт Канапиянов - обзор литературы, сбор данных, анализ данных.

Алма Нуртазина - научное руководство, разработка дизайна и методологии исследования.

Даулет Даутов - научное редактирование.

Максат Тойшиманов - сбор данных, редактирование статьи.

Иван Войцеховский - сбор данных, редактирование статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о публикации: Данный материал не был опубликован в других изданиях и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование: Настоящее исследование профинансировано Комитетом науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (грант № AP14871855). Спонсоры не играли никакой роли в разработке исследования, сборе и анализе данных, принятии решения о публикации или подготовке рукописи.

Литература:

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. Brussels, Belgium, International

- Diabetes Federation, 2021
https://diabetesatlas.org/dfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf (access date: 10.09.2024).
2. *Hostalek U.* Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2019 May 9;5:5. doi: 10.1186/s40842-019-0080-0. PMID: 31086677; PMCID: PMC6507173.
 3. *Tabak A.G., Herder C., Rathmann W., Brunner E.J, Kivimaki M.* Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet.* 2012;379:2279–2290. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60283-9.
 4. *Ashok Kumar, Das., Viswanathan, Mohan., Ambady, Ramachandran., Sanjay, Kalra., Ambrish, Mithal., Rakesh, Sahay., Mangesh, Tiwaskar., Sambit, Das., Manash, P, Baruah., Jubbin, Jagan, Jacob., Shehla, Sheikh.* (2022). An Expert Group Consensus Statement on "Approach and Management of Prediabetes in India". *Journal of Association of Physicians of India,* 70 12(12):11-12. doi: 10.5005/japi-11001-0162.
 5. *Rahim FF, Abdulrahman SA, Kader Maideen SF, Rashid A.* Prevalence and factors associated with prediabetes and diabetes in fishing communities in penang, Malaysia: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2020 Feb 10;15(2):e0228570. doi: 10.1371/journal.pone.0228570. PMID: 32040497; PMCID: PMC7010272.
 6. *Balasubramanian, Thiagarajan, Srinivasan.* (2011). Characteristics of Prediabetes, predictors of progression and strategies to prevent Type 2 Diabetes Mellitus in a multiethnic population in the United Kingdom.
 7. *Díaz-Redondo A., Giráldez-García C., Carrillo L. et al.* Modifiable risk factors associated with prediabetes in men and women: a cross-sectional analysis of the cohort study in primary health care on the evolution of patients with prediabetes (PREDAPS-Study). *BMC Fam Pract.* 2015. 16:5. DOI:10.1186/s12875-014-0216-3
 8. *Yeyi Zhu., David Arterburn, Matthew F., Daley Jay, Desai Stephanie L., Fitzpatrick Michael A., Horberg Corinna, Koebnick Emily V., McCormick Caryn, Oshiro Deborah R., Young Assiamira Ferrara.* Racial/Ethnic Disparities in the Prevalence of Diabetes and Prediabetes among Four Million Overweight and Obese Adults in the U.S. *Diabetes,* 2018. 67 doi: 10.2337/DB18-1538-P
 9. *William Vicks, Joan C., Lo Lynn, Guo Jamal, Rana S., Sherry Zhang, Nirmala D. Ramalingam, Nancy P. Gordon.* Prevalence of prediabetes and diabetes vary by ethnicity among U.S. Asian adults at healthy weight, overweight, and obesity ranges: an electronic health record study. *BMC Public Health,* 2022. 22(1) doi: 10.1186/s12889-022-14362-8.
 10. *William Vicks., Joan C., Jamal S., Rana Nancy P., Gordon, Nirmala D., Ramalingam.* Abstract 10901: Differential Burden of Prediabetes and Diabetes Among Asians Subgroups in a Large US Healthcare System. *Circulation,* 2022. 146 (Suppl_1) doi: 10.1161/circ.146.suppl_1.10901.
 11. *Ton T.T., Tran A.T.N., Do I.T., Nguyen H., Nguyen T.T.B., Nguyen M.T., Ha V.A.B., Tran A.Q., Hoang H.K., Tran B.T.* Trends in prediabetes and diabetes prevalence and associated risk factors in Vietnamese adults. *Epidemiol Health.* 2020. 42:e2020029. doi: 10.4178/epih.e2020029.
 12. *Pham N.M., Eggleston K.* Prevalence and determinants of diabetes and prediabetes among Vietnamese adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2015.12.009>.
 13. *Wong L.Y., Toh M.P., Tham L.W.* Projection of prediabetes and diabetes population size in Singapore using a dynamic Markov model. *J Diabetes.* 2017 Jan. 9(1):65-75. doi: 10.1111/1753-0407.12384. Epub 2016 Apr 4. PMID: 26849033.
 14. *Shen J., Kondal D., Rubinstein A., Irazola V., Gutierrez L., Miranda J.J., Bernabé-Ortiz A., Lazo-Porras M., Levitt N., Steyn K., Bobrow K., Ali M.K., Prabhakaran D., Tandon N.* A Multiethnic Study of Pre-Diabetes and Diabetes in LMIC. *Glob Heart.* 2016 Mar. 11(1):61-70. doi: 10.1016/j.ghheart.2015.12.015. PMID: 27102023.
 15. *Shipman K.E., Jawad M., Sullivan K.M., Ford C., Gama R.* Ethnic/racial determinants of glycemic markers in a UK sample. *Acta Diabetol.* 2015 Aug. 52(4):687-92. doi: 10.1007/s00592-014-0703-y. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25559352.
 16. *Madhu S.V., Sandeep G., Mishra B.K., Aslam M.,* High Prevalence of Diabetes, Prediabetes and Obesity among Residents of East Delhi - The Delhi Urban Diabetes Survey (DUDS), Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews (2018), <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.05.016>.
 17. *Hamoudi R., Saheb Sharif-Askari N., Saheb Sharif-Askari F., Abusnana S., Aljaibeji H., Taneera J., Sulaiman N.* Prediabetes and diabetes prevalence and risk factors comparison between ethnic groups in the United Arab Emirates. *Sci Rep.* 2019 Nov 25;9(1):17437. doi: 10.1038/s41598-019-53505-7. PMID: 31767874; PMCID: PMC6877520.
 18. *Barati S., Sadeghipour P., Ghaemmaghami Z., Mohebbi B., Baay M., Alemzadeh-Ansari M.J., Hosseini Z., Karimi Y., Malek M., Maleki M., Noohi F., Khalili Y., Alizadehasl A., Naderi N., Arabian M., Pouraliakbar H., Khaleghparast S., Ghadrdoost B., Boudagh S., Bakhshandeh H.* Warning signals of elevated prediabetes prevalence in the modern Iranian urban population. *Prim Care Diabetes.* 2021 Jun. 15(3):472-479. doi: 10.1016/j.pcd.2021.04.002. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33863679.
 19. *Satman I., Omer B., Tutuncu Y., Kalaca S., Gedik S., Dincceg N., Karsidag K., Genc S., Telci A., Canbaz B., Turker F., Yilmaz T., Cakir B., Tuomilehto J.* TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013 Feb. 28(2):169-80. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5. Epub 2013 Feb 14. PMID: 23407904. PMCID: PMC3604592.
 20. *Wang R., Zhang P., Li Z., Lv X., Cai H., Gao C., Song Y., Yu Y., Li B., Cui Y.* The prevalence of pre-diabetes and diabetes and their associated factors in Northeast China: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2019 Feb 21. 9(1):2513. doi: 10.1038/s41598-019-39221-2. PMID: 30792436. PMCID: PMC6385189.
 21. *Wang Honglei, Song Yanqi, Sun Shaomei, Gao Li, Liu Li, Meng Ge, Wu Hongmei, Xia Yang, Bao Xue, Gu Yeqing, Shi Hongbin, Su Qian, Fang Liyun, Yang Huijun,*

Wang Xing, Zhou Ming, Jia Qiyu, Song Kun, Zhang Qing, Niu Kaijun, The association between immunoglobulin concentrations and prediabetes prevalence in a large Chinese cohort, *Metabolism*. 2017, doi:10.1016/j.metabol.2017.05.008.

22. Cavagnoli G., Pimentel A.L., Pac F., Gross J.L., Camargo J.L. Effect of ethnicity on HbA1c levels in individuals without diabetes: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017. 12:e0171315. This study provides a systematic overview of the evidence on the relation between ethnicity and glycated hemoglobin levels.

23. Yip W.C.Y., Sequeira I.R., Plank L.D., Poppitt S.D. Prevalence of pre-diabetes across ethnicities: a review of impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose

tolerance (IGT) for classification of dysglycaemia. *Nutrients*. 2017. 9(11):1273.

24. Menke A., Casagrande S., Geiss L., Cowie C.C. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988-2012. *JAMA* 2015. 314:1021–1029

25. Flegal K.M., Kruszon-Moran D., Carroll M.D., Fryar C.D., Ogden C.L. Adult Obesity Trends in the United States, 2005-2014. *JAMA* 2016; 315 :2284–2291.

26. Taynara Dutra, Batista Formagini, Joanna Veazey, Brooks Andrew, Roberts K., Bullard Yan, Zhang Ryan, Saelee Matthew J., O'Brien. Prediabetes prevalence and awareness by race, ethnicity, and educational attainment among U.S. adults. *Frontiers in Public Health*, 2023. doi: 10.3389/fpubh.2023.1277657.

Контактные данные авторов:

Нуртазина Алма Уахитовна - Кафедра эпидемиологии и биостатистики, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан; Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103; E-mail: almanurt@gmail.com; Телефон: 8 708 860 3248

Даутов Даулет Хапасович – к.м.н., кафедра пропедевтики внутренних болезней, Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова, 050032, Республика Казахстан г. Алматы, ул. Толе Би 94; E-mail: daudauda@gmail.com; Телефон: +7 708 662 9566

Тойшиманов Максат Ризбекович - Казахский национальный университет им. аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан. Почтовый адрес: 050010, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Абая, 8; E-mail: maxat.toishimanov@gmail.com; Телефон: 8 707 919 3922

Войцеховский Иван Владимирович - Казахский национальный университет им. аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан. ivan.voitsekhovskiy@gmail.com, Почтовый адрес: 050032, Республика Казахстан, г. Алматы, Медеуский район, мкрн. Алатау, 31; E-mail: ivan.voitsekhovskiy@gmail.com; Телефон: 8 700 262 69 53

Нургалиева Баян Кадировна – доктор медицинских наук, MSP, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», главный врач поликлиники ТОО «Kazmed company», г. Алматы, Республика Казахстан.

Автор-корреспондент:

Канапиянов Бакыт Есилханулы- постдокторант по специальности «Медицина», ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071410, г. Семей, ул. 15 микрорайон, 20 дом;

e-mail: bakyt.kanapiyanov@smu.edu.kz

Телефон: +7 (775) 138 33 48

Received: 20 June 2024 / Accepted: 03 August 2024 / Published online: 31 October 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.024

UDC 616.9-578.834.1



PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF GENETIC TUMOR MARKERS IN THYROID NEOPLASMS: LITERATURE REVIEW

Mayra Zh. Espenbetova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2318-4765>

Aida M. Bidakhmetova¹, <https://orcid.org/0009-0001-1245-4275>

Ainur S. Krykpaeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

Laura B. Uasheva², <https://orcid.org/0009-0002-4009-8893>

Marat K. Syzdykbaev¹, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>

Almagul A. Baimukhanova³,

Arailym B. Baurzhan²,

¹ NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan;

² "Center for Nuclear Medicine and Oncology," Health Department of Abay Region, Semey, Republic of Kazakhstan;

³ UH NAO "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Background. This review examines recent advances in the identification of molecular markers using next-generation sequencing and microarrays. The potential for using these tumor markers to differentiate the most common sporadic forms of thyroid cancer is presented and compared. Public databases with datasets obtained from high-throughput experiments are a valuable source of information that helps tumor marker research in general, including the identification of molecular signatures of thyroid tumors.

The aim of this review is to analyze well-established tests with a special emphasis on the effective role of new potential thyroid tumor markers based on modern data on the molecular genetic mechanisms involved in the tumor process.

Search strategy. To conduct the study, articles in the public domain were analyzed using the following databases and specialized search engines for scientific publications: PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, Cochrane Library. Inclusion criteria: publications with a high level of evidence (level A and B), including meta-analyses, systematic reviews and cross-sectional studies. Short reports and advertising articles were excluded.

Results and conclusions. The literature review is devoted to the problem of prognostic significance of genetic tumor markers of thyroid gland tumors. Various types of tumor markers of thyroid gland tumors are presented, including tumor markers of benign neoplasms. The significance of tumor markers of thyroid gland tumors is substantiated.

Key words: thyroid tumor markers, markers, thyroid tumor, diagnostic value of thyroid markers.

Резюме

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОНКОМАРКЕРОВ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Майра Ж. Еспенбетова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2318-4765>

Аида М. Бидахметова¹, <https://orcid.org/0009-0001-1245-4275>

Айнур С. Крыкпаева¹, <https://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

Лаура Б. Уашева², <https://orcid.org/0009-0002-4009-8893>

Марат К. Сыздыкбаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>

Алмагуль А. Баймуханова³,

Арайлым Б. Бaurzhan²,

¹ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

² КГП на ПХВ «Центр Ядерной Медицины и Онкологии» управления здравоохранения области Абай, г. Семей, Республика Казахстан;

³ Университетский госпиталь НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Актуальность. Настоящий обзор рассматривает последние достижения в области идентификации молекулярных маркеров посредством секвенирования нового поколения и использования микрочипов. Представлены и сопоставлены возможности применения данных онкомаркеров для дифференциации наиболее распространённых спорадических форм рака щитовидной железы. Публичные базы данных с наборами данных,

полученными в результате высокопроизводительных экспериментов, являются ценным источником информации, которая помогает исследованиям онкомаркеров в целом, включая выявление молекулярных признаков опухолей щитовидной железы.

Целью обзора является анализ хорошо зарекомендовавших себя тестов с особым акцентом на эффективную роль новых потенциальных онкомаркеров щитовидной железы, основанных на современных данных о молекулярно-генетических механизмах, вовлечённых в опухолевый процесс.

Стратегия поиска. Для проведения исследования были проанализированы статьи, находящиеся в открытом доступе, с использованием следующих баз данных и специализированных поисковых систем научных публикаций: PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, Cochrane Library. Критерии включения: публикации с высоким уровнем доказательности (уровень А и В), включающие мета-анализы, систематические обзоры и поперечные исследования. Исключены короткие отчёты, рекламные статьи.

Результаты и выводы. Литературный обзор посвящен проблеме прогностической значимости генетических онкомаркеров опухолей щитовидной железы. Представлены различные виды онкомаркеров опухолей щитовидной железы, в том числе и онкомаркеры доброкачественных новообразований. Обоснована значимость онкомаркеров опухолей щитовидной железы.

Ключевые слова: маркеры опухолей щитовидной железы, маркеры, опухоль щитовидной железы, диагностическая ценность маркеров щитовидной железы

Түйіндеме

ҚАЛҚАНША БЕЗІНІҢ ІСІКТЕРІНІҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ МАРКЕРЛЕРІНІҢ БОЛЖАМДЫ МАҢЫЗДЫЛЫҒЫ: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

Майра Ж. Еспенбетова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2318-4765>

Аида М. Бидахметова¹, <https://orcid.org/0009-0001-1245-4275>

Айнур С. Крыкпаева¹, <https://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

Лаура Б. Уашева², <https://orcid.org/0009-0002-4009-8893>

Марат К. Сыздықбаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>

Алмагуль А. Баймуханова³,

Арайлым Б. Бауржан²,

¹ «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² Абай ауданы денсаулық сақтау басқармасының «Ядролық медицина және онкология орталығы» РЭК жанындағы КМК, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

³ «Семей медицина университеті» КЕАҚ Университеттік госпиталі, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Сәйкестік. Сәйкестік. Бұл шолуда келесі ұрпақ секвенциясы мен микромассивтерді пайдалана отырып, молекулалық маркерлерді анықтаудағы соңғы жетістіктер талқыланады. Қалқанша безінің ең жиі кездесетін спорадикалық ісіктерін ажырату үшін осы биомаркерлерді пайдалану мүмкіндігі ұсынылған және салыстырылған. Жоғары өнімді эксперименттерден алынған деректер жиыны бар жалпыға қолжетімді дерекқорлар жалпы биомаркерді зерттеуге, соның ішінде қалқанша безінің ісіктерінің молекулалық белгілерін анықтауға көмектесетін құнды ақпарат көзі болып табылады.

Мақсат. Бұл шолудың мақсаты қалқанша безінің ісіктерінің пайда болуына ықпал ететін молекулалық-генетикалық оқиғалар туралы соңғы білімге негізделген жаңа әлеуетті қалқанша безінің биомаркерлерінің тиімді рөліне ерекше назар аудара отырып, жақсы қалыптасқан сынақтарды қарастыру болып табылады.

Іздеу стратегиясы. Зерттеуді жүргізу үшін ашық қолжетімді мақалалар PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, Cochrane Library сияқты дерекқорлар мен ғылыми жарияланымдарды іздеуге арналған мамандандырылған іздеу жүйелерін пайдалана отырып талданды. Іріктеу критерийлері: жоғары дәлелдеме деңгейіндегі (А және В деңгейі) жарияланымдар, соның ішінде мета-талдаулар, жүйелі шолулар және көлденең зерттеулер. Қысқаша есептер мен жарнамалық мақалалар алынып тасталды.

Нәтижелер мен қорытындылар. Әдебиеттерге шолу қалқанша безі ісіктерінің генетикалық ісік маркерлерінің болжамдық маңыздылығы мәселесіне арналған. Қалқанша безінің ісіктері үшін ісік маркерлерінің әртүрлі түрлері ұсынылған, соның ішінде қатерсіз ісіктердің ісік маркерлері. Қалқанша безінің ісіктері үшін ісік маркерлерінің маңыздылығы дәлелденді.

Түйінді сөздер: қалқанша безі ісіктерінің маркерлері, маркерлер, қалқанша безінің ісігі, қалқанша безінің маркерлерінің диагностикалық мәні.

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Espenbetova M.Zh., Bidakhmetova A.M., Krykpaeva A.S., Uasheva L.B., Syzdykbaev M.K., Baimukhanova A.A., Baurzhan A.B. Prognostic Significance of Genetic Tumor Markers in Thyroid Neoplasms: Literature Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp. 204-212. doi 10.34689/SH.2024.26.5.024

Еспенбетова М.Ж., Бидакметова А.М., Крыкпаева А.С., Уашева Л.Б., Сыздықбаев М.К., Баймуханова А.А., Бауржан А.Б. Прогностическая значимость генетических онкомаркеров новообразований щитовидной железы: обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (5). С. 204-212. doi 10.34689/SH.2024.26.5.024

Еспенбетова М.Ж., Бидакметова А.М., Крыкпаева А.С., Уашева Л.Б., Сыздықбаев М.К., Баймуханова А.А., Бауржан А.Б. Қалқанша безінің ісіктерінің генетикалық маркерлерінің болжамды маңыздылығы: әдебиеттерге шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (5). Б. 204-212. doi 10.34689/SH.2024.26.5.024

Introduction

Thyroid tumors are a heterogeneous group of diseases that include both well-differentiated and benign neoplasms, such as goiter nodules, and malignant neoplasms, including differentiated cancers of follicular origin, as well as poorly differentiated, undifferentiated, medullary and anaplastic forms of cancer, all of which arise as thyroid nodules. Thyroid malignancies account for approximately 2% of all cancer cases worldwide [12].

Radiation is an environmental factor that increases the risk of developing thyroid cancer. There are many actual and potential situations involving exposure to both external and internal radiation. [50]. The Chernobyl nuclear power plant accident on April 26, 1986, resulted in significant radioactive contamination of Belarus, Ukraine, and western Russia. As a result of the release of large amounts of radionuclides from the damaged reactor, there was an increase in the incidence of thyroid cancer among people exposed to radiation in childhood and adolescence. This phenomenon was first recorded in Belarus, then in Ukraine and Russia. Studies have confirmed an increased risk of thyroid disease caused by exposure to iodine-131. The main medical consequence of the accident was an increase in the incidence of thyroid cancer among the affected population [13]

Territory of Semipalatinsk Nuclear Test Site (NTS) is one of the most well-known locations associated with a sharp increase in radiation-induced diseases, primarily related to exposure to radioactive iodine isotopes [32]. The interaction of factors leads to a significant increase in the frequency of thyroid neoplasms, the risk of which continues to exceed the national average and is observed to this day [1].

Given that thyroid cancer includes a wide spectrum of neoplasms that differ in molecular and histological characteristics, as well as in clinical course, there is a need to develop reliable tumor markers for accurate diagnosis and treatment. Such tumor markers are also important for preoperative classification of thyroid nodules, about 15–30% of which remain diagnostically indeterminate based on fine-needle aspiration (FNA) biopsy results [45,22].

biomarkers may include genetic materials, proteins, chemical modifications, and other molecular characteristics that can be measured based on clinical, pathological, radiological, and other data. In recent years, the rapid development of high-throughput technologies has facilitated the identification of many new thyroid cancer tumor markers. These markers not only facilitate accurate diagnosis and, in some cases, early detection of the disease, but also provide important information for clinical

decision-making in patients with thyroid cancer. This review provides a comprehensive analysis of current advances in the study of genetic and epigenetic changes, as well as protein expression, considered as thyroid tumor markers.

The aim of this review is to analyze well-established tests with a special emphasis on the effective role of new potential thyroid tumor markers based on modern data on the molecular genetic mechanisms involved in the tumor process.

Search strategy. The study analyzed full-text publications in English and Russian devoted to the prognostic significance of genetic tumor markers of thyroid tumors. The search was conducted in the following databases: PubMed, Web of Science, CyberLeninka, Google Scholar, using relevant keywords. Publications for the period from 2013 to 2023, mainly foreign and in English. In the process of analysis, sources from more recent years, such as 2009, 2011 and 2012, were used, as they contain key information necessary for the study. These works provide the basic theoretical framework, conceptual approaches, comparative data and evidence that contribute to a comprehensive understanding of the topic under consideration. The search identified over 114 publications, of which 62 met the inclusion criteria: level A and B evidence publications, including meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. Short reports, publications of low methodological quality, and conference proceedings were excluded.

Results and conclusions: Thyroid cancers account for approximately 2% of all cancer cases worldwide. In 2016, there were an estimated 238,000 new cases of thyroid cancer and 43,000 deaths. The standardized incidence rates were 2.2 per 100,000 in men and 4.4 per 100,000 in women [12].

Over the past decades, there has been a steady increase in the incidence of thyroid cancer worldwide. According to the European Network of Cancer Registries, incidence rates in women were approximately three times higher than in men (9.3 and 3.1 cases per 100,000 person-years, respectively). These rates vary by country, with the highest values reported in Lithuania, Italy, Austria, Croatia, and Luxembourg per 100,000 people. At the same time, the estimated mortality rates from thyroid cancer remain low (0.7 and 0.5 cases per 100,000 person-years for women and men, respectively), and show smaller regional and temporal variations [16].

The increase in incidence is almost entirely due to the increase in differentiated thyroid cancer (DTC), particularly papillary thyroid cancer (PTC), while the incidence of

follicular (FT), anaplastic (APTC), and medullary thyroid cancer (MTC) has remained relatively stable over the past 30 years. Increased use of imaging techniques, biopsy procedures (eg, fine-needle aspiration), and improved access to health care have facilitated the detection of small, subclinical forms of PTC. There is growing support for more conservative, risk-based thyroid cancer management strategies, including active surveillance [4,5].

The use of molecular diagnostics has advanced significantly over the past 10-15 years: a number of previous generation tests remain relevant, but many of them are being replaced by next generation sequencing (NGS) platforms. Recent studies have shown that detection of mutations in BRAF, RAS, RET/PTC, and PAX8/PPAR γ genes in clinical fine needle aspiration (FNA) specimens improves the diagnostic accuracy of FNA cytology. However, current diagnostic tests still show insufficient sensitivity and specificity [58].

RAS mutations play a significant role in thyroid tumorigenesis, but their diagnostic value remains limited when used alone. New studies suggest that when combined with other markers, they may improve prognostic value and stability of clinical management, especially in the non-surgical approach to benign nodules and cancers with an excellent prognosis. [57] RAS mutation testing has been proposed to clarify such cases, but the presence of non-invasive follicular thyroid tumors, which often contain RAS mutations and have a benign course, reduces their specificity [41]. The presence of RAS mutation in benign nodules suggests conservative treatment, and RAS mutations should be considered in combination with other genetic alterations for clinical significance [33].

The diagnostic and prognostic significance of RAS mutations remains uncertain because they are found not only in thyroid cancer but also in benign follicular adenomas (FA). RAS mutations are predominantly found in tumors of follicular cell origin, such as FA, follicular thyroid cancer (FTC), and follicular variant of papillary thyroid cancer (FVPTC), which are difficult to differentiate as benign or malignant based on cytology alone. Therefore, preoperative FNAB of these tumors often yields an indeterminate cytological diagnosis [42].

Molecular diagnostics using FNA with somatic mutation analysis improves diagnostic accuracy in follicular thyroid lesions, increasing sensitivity to 80% compared to FNA. Although BRAF mutations indicate malignancy in all cases, RAS mutations are associated with cancer in only 19–57% of cases [15, 29,48].

The identification of the BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinoma (PTC) in 2003 was one of the first molecular discoveries linking a specific genetic variant to the histological picture of the disease. The BRAF V600E mutation is a highly specific but insensitive marker for thyroid cancer, especially in the case of indeterminate thyroid nodules (ITNs). thyroid nodules), where the presence of BRAF V600E is detected in less than 10% of molecularly tested aspirates [26]. This has stimulated research into the development of mutation panels that could improve the sensitivity of tests (SN - test sensitivity) for more efficient detection of malignant nodes. One of the first such studies was a prospective multi-institutional study that assessed BRAF V600E, BRAF K601E mutations, NRAS,

KRAS, HRAS gene codons, as well as RET/PTC 1/3 rearrangements and PAX/PPAR γ fusions [39]. This panel demonstrated high specificity: 97% of mutation-positive nodes were histologically malignant, but the sensitivity was only 62%, since not all malignant neoplasms contained variants or fusions detected by this panel [14].

Currently, various molecular markers are used to improve diagnostic accuracy in cases of indeterminate or suspicious cytology tests and to detect mutations in clinical fine-needle aspiration specimens of thyroid nodules. In addition to BRAF mutation, detection of mutations in the RAS, RET/PTC, and PAX8/PPAR γ genes also facilitates the diagnosis of thyroid cancer [51]. However, nodules with non-atypical indeterminate cytology are considered to have a 20% to 30% risk of malignancy, whereas only 5%–15% of nodules with follicular lesion of indeterminate significance are found to be malignant in the postoperative period. Moreover, 70%–85% of cytologically indeterminate nodules that are resected are found to be benign, which retrospectively imposes an undue burden of risk and cost on the patient. In this regard, the search for reliable preoperative molecular tumor markers has become a priority task [44,45]. Up to 70% of thyroid cancer cases contain at least one known genetic mutation.

Ideally, detection of genomic mutations can be used to characterize indeterminate nodules and prevent or minimize unnecessary surgery. Point mutations in one of three genes - NRAS, KRAS, and HRAS - are currently the second most common genetic alterations in thyroid cancer, second only to mutations in the BRAF gene [36, 31].

Another molecular marker is the chimeric oncogene PAX8-PPAR γ , which is formed as a result of a balanced translocation between chromosome 2 (exons 7, 8 or 9) and chromosome 3 (exon 1), in which PAX8 (paired-box transcription factor 8, 2q13) and the PPAR γ gene (peroxisome proliferator -activated receptor, 3p25) are combined. PAX8-PPAR γ gene rearrangements are found in 30–35% of follicular thyroid carcinomas (FTC). Tumors with such rearrangements are characterized by a solid growth pattern and are associated with vascular invasion. However, PAX8-PPAR γ rearrangements are also found in 2–10% of follicular adenomas, which limits their differential diagnostic value as independent markers [2].

The role of molecular diagnostics in determining benign and malignant diagnosis

Molecular testing has become an important clinical tool for assessing the risk of malignancy in patients with indeterminate thyroid nodules. It has the potential to bias the risk of malignancy by providing clinicians with accurate data to guide decisions on conservative observation or surgical intervention [46]. In the United States, three molecular tests are most commonly used: Afirma GSC, ThyGeNEXT / ThyraMIR, and Thyroseq v3 (TSv3). These platforms use different approaches to gene mutation and fusion analysis, providing clinicians with information on the likelihood of malignancy.

Afirma GSC uses next-generation RNA sequencing to analyze the transcriptome and uses machine learning algorithms to assess risk. The multi-platform ThyGeNEXT / ThyraMIR test combines targeted mutation sequencing and microRNA classification for more accurate risk stratification. TSv3 examines mutations, gene fusions, and expression

changes, assessing changes in 112 genes associated with thyroid cancer. Each of these tests provides accurate data to help physicians make informed decisions about the management of thyroid nodules [54].

The multiplatform test underwent analytical validation and clinical evaluation in a retrospective, blinded, multicenter study. In 19% of the cases in this study, unanimous histopathological conclusions could not be reached, and these cases were excluded from the analysis. In a sample of patients with indeterminate thyroid nodules (n=197) with a disease prevalence of 30%, test results were categorized by malignancy risk as positive, moderate, or negative. Moderate risk was identified in 28% of patients, and the malignancy rate in this group matched the baseline cancer prevalence (30%). Patients with confirmed malignant histology were classified as true positive, and those with benign histology as true negative. This supported the overall sensitivity and specificity of the test. However, data from patients with moderate risk were not included in the calculations of positive and negative predictive values [54,22].

Adjusted for histological subtypes, the assay demonstrated 95% sensitivity and 90% specificity. Negative results excluded disease with a 97% negative predictive value, and positive results excluded high-risk malignancies with a 75% positive predictive value. The updated next-generation sequencing panel improved the detection of strong driver mutations by 8%, including the most common BRAF V600E and telomerase reverse transcriptase mutations. Paired microRNA analysis for the diagnosis of medullary thyroid cancer demonstrated 100% accuracy [10, 17].

An update to the test including miR-21 and microRNA expression related interplay (MPTXv2) showed a significant reduction in the proportion of patients with intermediate risk and an improvement in positive predictive value to 96% and negative predictive value to 99%. Independent studies of the test's performance have not yet been conducted, but an analysis of pediatric tumors showed a sensitivity of 70% and a specificity of 96% [17,18].

According to recent studies and clinical data, the BRAF mutation serves not only as a diagnostic marker but also as a prognostic indicator. The MAPK/ERK (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase) and PI3K/Akt (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt) signaling pathways play an essential role in transduction systems involving ligands, transmembrane receptors, and cytoplasmic second messengers, which act on the cell nucleus to regulate gene expression associated with critical cellular processes such as growth, proliferation, and apoptosis. Mutations or aberrant expression of genes encoding proteins in these pathways (RET, RAS, BRAF, PI3K, PTEN, AKT) are observed in thyroid cancer originating from follicular cells [30, 23].

In follicular cell-derived tumors, RAS mutations are most commonly detected in follicular adenomas, follicular thyroid carcinoma (FTC), and follicular variant papillary thyroid cancer (FVPPC), which are challenging to classify as benign or malignant based on cytology alone. Detection of RAS mutations is particularly clinically relevant for this group: in a recent study of 67 nodules with RAS mutations, cytology showed malignancy in 3% of cases, benignity in 3%, and indeterminate results in 94% [21].

In a study by Nikiforov et al., an analysis of biopsy samples with indeterminate cytology showed that RAS mutation was the most frequent (72%), followed by BRAF (21%), PAX8-PPAR (6%), and RET/PTC (1%) mutations [43]. The likelihood of malignancy in cases with RAS mutation was 85%, consistent with other studies reporting rates between 74% and 88% [36, 40, 61].

RET/PTC mutations are found in around 20% of adult patients with sporadic papillary thyroid carcinoma. Although these mutations can be identified using reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR), this technique is seldom applied in clinical practice due to challenges in standardization. The reported prevalence of RET/PTC mutations varies widely across studies, which can be attributed to differences in detection sensitivity, as well as geographic diversity and genetic heterogeneity [59, 34]. Thus, radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas have important phenotypic and clinical implications [34,37].

The distribution of RET/PTC rearrangements within a tumor can also be heterogeneous, ranging from clonal RET/PTC mutations present in only a small fraction of tumor cells to non-clonal RET/PTC mutations. This heterogeneity complicates the diagnosis and characterization of papillary thyroid carcinomas [34,39]. RET/PTC can be detected in cytological specimens using RT-qPCR, which is uncommon in clinical practice and difficult to standardize. Clinical studies have shown the presence of RET/PTC in 30-50% of papillary carcinomas detected in fine-needle aspiration cytological specimens, but this assay is complex and effective only in combination with other markers [44,45].

The role of molecular genetic testing in predicting the prognosis of thyroid cancer

Molecular genetic testing serves as an important tool for assessing patient prognosis by identifying specific mutations present in thyroid cancer. Certain genetic mutations are linked to increased tumor aggressiveness, lymph node metastasis, dedifferentiation, and a diminished response to radioactive iodine treatment. The primary mutational mechanisms involved in thyroid cancer development include point mutations in the BRAF, RAS, TERT, RET, and TP53 genes, along with gene fusions such as RET/PTC, PAX8/PPAR γ , and NTRK. [24]. The importance of molecular genetic testing for thyroid tissues, performed both preoperatively and postoperatively, is steadily increasing. By classifying genetic mutations in thyroid cancer into types like BRAF-like, RAS-like, and non-BRAF-non-RAS-like, it becomes possible to better evaluate the risk of complications, such as the spread beyond the thyroid or lymph node involvement [39, 4]. For example, a retrospective analysis by Tang et al found a statistically significantly higher frequency of T4 tumors and N1b lymph node metastasis in tumors with BRAF-like mutations (22%) compared with other classes ($\leq 6\%$) among other aggressive tumor characteristics [55].

In 2020, the panel was expanded to 593 genes, enabling XA to detect 905 variants and 235 gene fusions. The results of the Afirma XA classifier provide significant prognostic information; for instance, nodules with a molecular profile distinct from RAS and BRAF mutations

have a lower risk of lymph node metastasis and spread beyond the thyroid [27]. A large retrospective study conducted by Hu and colleagues showed that 44% of Bethesda III/IV nodules and the majority of Bethesda V/VI nodules (87%) contained at least one genomic variant or fusion, which may help improve individualized therapeutic decisions [25,5, 4].

A study by Korean scientists determines the relationship between age and the risk of recurrence in patients with papillary thyroid cancer (PTC) who have been identified as having the BRAFV600E mutation. The study indicated that younger patients (under 35 years) with a positive BRAFV600E result face a considerably higher risk of recurrence than older patients (over 55 years). At the same time, in patients with BRAFV600E-negative PTC, age did not significantly affect the risk of recurrence. These results highlight the importance of considering both age and BRAFV600E mutation status when developing individualized treatment strategies and surveillance plans for patients with PTC [47].

Research indicates that genetic alterations, notably BRAF V600E and TERT mutations, are commonly found in thyroid nodules with suspicious cytology (Bethesda VI) and are linked to aggressive disease progression [30, 38]. In a study conducted by Labourier and colleagues, the BRAF V600E mutation was identified in 70-75% of such cases, while TERT mutations were present in 11% [30]. Patients with these mutations tend to have a higher likelihood of extrathyroidal tumor spread, lymph node metastasis, and a greater risk of recurrence [38].

Molecular tests, such as TSv3, provide a more accurate evaluation of thyroid cancer risk in patients with indeterminate cytology. Skaugen et al., for example, demonstrated that TSv3 has high sensitivity and specificity in detecting malignant nodules categorized as Bethesda V [52]. Moreover, TSv3 results allow for stratifying patients according to molecular risk, improving disease prognosis and aiding in optimal treatment planning.

The study by Hescot and colleagues highlighted that the molecular profile identified through TSv3 can effectively predict disease outcomes in patients with poorly differentiated thyroid cancer [23]. Patients with high-risk molecular profiles, such as TERT and TP53 mutations, were more prone to distant metastasis and had worse survival rates.

Molecular genetic markers play a key role in the development of diagnostic panels aimed at improving sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values [19]. The positive predictive value (PPV) shows how many patients actually have the disease if the test detects it, and the negative predictive value (NPV) indicates how many patients have benign changes with a negative test result [53]. Panels that include mutations of genes such as BRAF, KRAS, HRAS, and others show high PPV and specificity, which can reduce the need for surgical interventions in cases of low risk of malignancy [43, 60].

The use of panels based on genetic mutations and rearrangements, such as ThyroSeq, increases the accuracy of diagnosis of malignant and benign lesions [35,8]. These panels are particularly effective in the case of indeterminate cytological test results, such as changes of undetermined significance (CUS) and follicular indeterminate changes

(FUC). For example, the use of a 7-gene panel can significantly reduce the risk of malignancy and recommend less aggressive surgical interventions [21,49].

In addition, panels based on microRNA analysis are promising, which allow differentiation between benign and malignant tumors with high accuracy [28,7]. Commercial products such as RosettaGX Reveal™ and ThyraMIR™ offer high NPV and sensitivity rates, making them important tools in clinical practice, especially in pediatrics and when cytology results are inconclusive [3].

It is important to note that there are currently no standardized guidelines for making management decisions based on the detection of most genetic alterations found in thyroid nodules, regardless of cytological category. In case of indeterminate nodules, the main focus is on diagnosing their benign or malignant nature [6]. The prognostic value of molecular alterations in thyroid nodules and their impact on cytological diagnosis still requires further study in prospective multicenter studies [62]. In addition, the performance of molecular tests is usually assessed without taking into account other clinically relevant factors, such as family history of thyroid cancer, hereditary syndromes, radiation exposure, and ultrasound data. One promising area of research is the identification of aggressive forms of thyroid cancer that may be candidates for systemic targeted therapy, including in the neoadjuvant setting [14].

Conclusions

In summary, In the modern era of molecular analysis, genetic markers have emerged as effective tools for assessing the growth and progression of thyroid tumors. Molecular biomarkers not only aid in classifying tumor subtypes and predicting disease outcomes but also hold promise for the development of molecular therapies targeting cancers resistant to conventional treatments. The identification of specific genetic alterations and mechanisms underlying thyroid cancer development is anticipated to lead to more personalized treatment approaches for patients with advanced and recurrent forms of the disease. Utilizing molecular testing to identify therapeutic targets could carry significant clinical implications. Understanding molecular mutations, gene fusions, and expression profiles, especially in the most aggressive forms of thyroid cancer, is likely to further drive the discovery and development of new drugs globally. Despite the molecular changes identified, the precise role of molecular biomarkers in the formation of different thyroid tumor subtypes remains incompletely understood.

Authors' contributions. All co-authors contributed to the publication, search and analysis of literature sources.

Funding. The work was carried out within the framework of the project: "IRN AP 19860072 "The role of molecular diagnostics in thyroid neoplasms", financed by the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan.

Conflict of interest. The authors declare that none of the sections of this article have been published in the open press and are not under consideration by other publishers.

Literature:

1. Дроздович В., Шонфельд С., Акимжанов К., Алдынгулов Д., Лэнд С.Е., др. Поведение и структура потребления продуктов питания населения, подвергшегося в 1949-1962 годах воздействию радиоактивных осадков Семипалатинского ядерного

полигона в Казахстане. Радиационная экология и биофизика. 2011. Март, 50(1):91-103.

2. Казубская Т.П., Козлова В.М., Кондратьева Т.Т., и др. Фолликулярно-клеточный (папиллярный и фолликулярный) рак щитовидной железы, генетическая обусловленность и молекулярные маркеры диагностики. Архив патологии. 2014. 76(5):3-12.

3. Якушина В.Д., Лернер Л.В., Казубская Т.П., Кондратьева Т.Т., Субраманиан С., Лавров А.В. Молекулярно-генетическая структура фолликулярно-клеточного рака щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2016. 12(2):55-64.

4. Ali S.Z., Siperstein A., Sadow P.M., Golding A.C., Kennedy G.C., Kloos R.T., Ladenson P.W. Extending expressed RNA genomics from surgical decision making for cytologically indeterminate thyroid nodules to targeting therapies for metastatic thyroid cancer. Cancer Cytopathol. 2019. T. 127, № 6. С. 362-369.

5. Angell T.E., Wirth L.J., Cabanillas M.E., Shindo M.L., Cibas E.S., Babiarez J.E., Hao Y., Kim S.Y., Walsh P.S., Huang J., Kloos R. T., Kennedy G. C., Waguespack S.G. Analytical and Clinical Validation of Expressed Variants and Fusions From the Whole Transcriptome of Thyroid FNA Samples. Front Endocrinol (Lausanne). 2019. T.10. C. 612.

6. Beaudenon-Huibregtse S., Alexander E.K., Guttler R.B., Hershman J.M., Babu V., Blevins T.C., Moore P., Andruss B., Labourier E. Centralized molecular testing for oncogenic gene mutations complements the local cytopathologic diagnosis of thyroid nodules. Thyroid. 2014, 24, 1479–1487.

7. Benjamin H., Schnitzer-Perlman T., Shtabsky A. et al. Analytical validity of a microRNA-based assay for diagnosing indeterminate thyroid FNA smears from routinely prepared cytology slides. Cancer Cytopathol. 2016. doi: 10.1002/cncy.21731.

8. Buryk M.A., Monaco S.E., Witchel S.F. et al. Preoperative cytology with molecular analysis to help guide surgery for pediatric thyroid nodules. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2013. 77(10):1697-1700. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.07.029

9. Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell. 2014. T. 159, № 3. C. 676-90.

10. Ciarletto A.M., Narick C., Malchoff C.D., Massoll N.A., Labourier E., Haugh K., Mireskandari A., Finkelstein S.D., Kumar G. Analytical and clinical validation of pairwise microRNA expression analysis to identify medullary thyroid cancer in thyroid fine-needle aspiration samples. Cancer cytopathology. 2021. T. 129, № 3. C. 239-249.

11. Ciampi R., Romei C., Pieruzzi L. et al. Classical point mutations of RET, BRAF and RAS oncogenes are not shared in papillary and medullary thyroid cancer occurring simultaneously in the same gland. J Endocrinol Invest. 2017. 40(1):55-62. doi: 10.1007/s40618-016-0526-5.

12. de Moraes Fernandes F.C.G., de Souza D.L.B., Curado M.P., de Souza T.A., de Almeida Medeiros A., Barbosa I.R. Incidence and mortality from thyroid cancer in Latin America. Trop Med Int Health. 2021. 26(7):800-809. doi:10.1111/tmi.13585 1.

13. Drozdovitch V. Radiation exposure to the thyroid after the Chernobyl accident. Frontiers in endocrinology. 2021. T. 11. C. 569041 3.

14. Duan H., Liu X., Ren X., Zhang H., Wu H., Liang Z. Mutation profiles of follicular thyroid tumors by targeted sequencing. Diagn. Pathol. 2019,14, 39.

15. Eszlinger M., Piana S., Moll A. et al. Molecular testing of thyroid fine-needle aspirations improves pre-surgical diagnosis and supports the histologic identification of minimally invasive follicular thyroid carcinomas. Thyroid 2015. 25: 401–409.

16. Filetti S., Durante C., Hartl D. et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019. 30(12):1856-1883. doi:10.1093/annonc/mdz400

17. Finkelstein S.D., Sistrunk J.W., Malchoff C., Thompson D.V., Kumar G., Timmaraju V.A., Repko B., Mireskandari A., Evoy-Goodman L.A., Massoll N.A. A retrospective evaluation of the diagnostic performance of an interdependent pairwise MicroRNA expression analysis with a mutation panel in indeterminate thyroid nodules. Thyroid. 2022. T. 32, № 11. C. 1362-1371.

18. Franco A.T., Labourier E., Ablordeppey K.K., Surrey L.F., Mostoufi-Moab S., Isaza A., Adzick N.S., Kazahaya K., Kumar G., Bauer A.J. miRNA expression can classify pediatric thyroid lesions and increases the diagnostic yield of mutation testing. Pediatric Blood & Cancer. 2020. T. 67, № 6. C. e28276.

19. Giordano T.J.; Beaudenon-Huibregtse S.; Shinde R., Langfield L., Vinco M., Laosinchai-Wolf W., Labourier E. Molecular testing for oncogenic gene mutations in thyroid lesions: A case-control validation study in 413 postsurgical specimens. Hum. Pathol 2014,45, 1339–1347

20. Gupta N., Dasyam A., Carty S.E. et al. RAS mutations in thyroid FNA specimens are highly predictive of predominantly low risk follicular-pattern cancers. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:E914–E922. doi: 10.1210/jc.2012-3396.

21. Gupta N., Dasyam A.K., Carty S.E., et al. RAS mutations in thyroid FNA specimens are highly predictive of predominantly low-risk follicular-pattern cancers. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(5). doi: 10.1210/jc.2012-3396.

22. Jackson S., Kumar G., Banizs A. B., Toney N., Silverman J. F., Narick C. M., Finkelstein S. D. Incremental utility of expanded mutation panel when used in combination with microRNA classification in indeterminate thyroid nodules. Diagnostic cytopathology. 2020. T. 48, № 1. C. 43-52.

23. Hescot S., Al Ghuzlan A., Henry T., Sheikh-Alard H., Lamartina L., Borget I., Hadoux J., Baudin E., Dupuy C., Nikitski A.V., Nikiforov Y. E., Schlumberger M., Nikiforova M. N., Leboulleux S. Prognostic of recurrence and survival in poorly differentiated thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2022. T. 29, № 11. C. 625-634.

24. Hlozek J., Pekova B., Rotnagl J., Holy R., Astl J. Genetic Changes in Thyroid Cancers and the Importance of Their Preoperative Detection in Relation to the General Treatment and Determination of the Extent of Surgical Intervention-A Review. Biomedicines. 2022. T. 10, № 7.

25. Hu M.I., Waguespack S.G., Dosiou C., Ladenson P.W., Livhits M.J., Wirth L. J., Sadow P. M., Krane J.F., et al. Affirma Genomic Sequencing Classifier and Xpression Atlas Molecular Findings in Consecutive Bethesda III-VI Thyroid Nodules J Clin Endocrinol Metab. 2021. T. 106, № 8. C. 2198-2207.

26. Hu M.I., Waguespack S.G., Dosiou C., Ladenson P.W., Livhits M.J., et al. Afirm genomic sequencing classifier and Xpression atlas molecular findings in consecutive Bethesda III-VI thyroid nodules. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021. T. 106, № 8. – C. 2198-2207.
27. Krane J.F., Cibas E.S., Endo M., Marqusee E., Hu M.I., Nasr C.E., Waguespack S., Wirth L.J., Kloos R.T. The Afirm Xpression Atlas for thyroid nodules and thyroid cancer metastases: Insights to inform clinical decision-making from a fine-needle aspiration sample. *Cancer Cytopathol*. 2020. T. 128, № 7. C. 452-459.
28. Keutgen X.M., Filicori F., Crowley M.J. et al. A panel of four miRNAs accurately differentiates malignant from benign indeterminate thyroid lesions on fine needle aspiration. *Clin Cancer Res*. 2012.18(7):2032-2038. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2487
29. Krane J.F., Cibas E.S., Alexander E.K., Paschke R., Eszlinger M. Molecular analysis of residual ThinPrep material from thyroid FNAs increases diagnostic sensitivity. *Cancer Cytopathol* 2015;123: 356–361.
30. Labourier E., Fahey T.J. Preoperative molecular testing in thyroid nodules with Bethesda VI cytology: Clinical experience and review of the literature. *Diagn Cytopathol*. 2021. T. 49, № 4. C. E175-E180.
31. Liu S., Gao A., Zhang B., Zhang Z., et al. Assessment of molecular testing in fine-needle aspiration biopsy samples: An experience in a Chinese population. *Exp. Mol. Pathol.* 2014;97, 292–297
32. Maeda S. et al. Accuracy of thyroid cancer diagnosis and surgery in patients with thyroid cancer may be affected by the Semipalatinsk Nuclear Test Site: A collaboration between Nagasaki (Japan) and Semipalatinsk (Kazakhstan) medical centers. *Acta medica Nagasakiensia*. 2021. T. 64. № 3. C. 77-80
33. Marotta V., Bifulco M., Vitale M. Significance of RAS Mutations in Thyroid Benign Nodules and Non-Medullary Thyroid Cancer. *Cancers* 2021, 13, 3785. <https://doi.org/10.3390/cancers13153785>
34. Milosevic Z., Pesic M., Stankovic T. et al. Targeting RAS-MAPK-ERK and PI3K-AKT-mTOR signal transduction pathways to chemosensitize anaplastic thyroid carcinoma. *Transl Res*. 2014 Nov. 164(5):411-23. doi: 10.1016/j.trsl.2014.06.005.
35. Monaco S.E., Pantanowitz L., Khalbuss W.E. et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol*. 2012.120(5):342-350. doi: 10.1002/cncy.21199.
36. Moses W., Weng J., Sansano I. et al. Molecular testing for somatic mutations improves the accuracy of thyroid fine-needle aspiration biopsy. *World J Surg*. 2010. 34:2589–2594. doi: 10.1007/s00268-010-0720-0.
37. Nagayama Y., Mishima H. Heterogenous nature of gene expression patterns in BRAF-like papillary thyroid carcinomas with BRAF(V600E). *Endocrine*. 2019 Dec. 66(3):607-613. doi: 10.1007/s12020-019-02063-z
38. Niciporuka R., Nazarovs J., Ozolins A., Narbutis Z., Miklasevics E., Gardovskis J. Can We Predict Differentiated Thyroid Cancer Behavior? Role of Genetic and Molecular Markers. *Medicina (Kaunas)*. 2021. T. 57, № 10. P.52-59.
39. Nikiforov Y.E., Steward D.L., Robinson-Smith T.M., Haugen B.R., et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009. T. 94, № 6. C. 2092-2098.
40. Nikiforov Y.E., Ohori N.P., Hodak S.P. et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: A prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. 96:3390–3397. doi: 10.1210/jc.2011–1469.
41. Nikiforov Y.E., Carty S.E., Chiosea S.I., Coyne C.; Duvvuri U.; Ferris, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer* 2014, 120, 3627–3634
42. Nikiforov Y.E., Seethala R.R. RAS mutations in thyroid nodules: Molecular diagnostics and clinical implications. *Surgery*, 2016. 160(1), 77-88. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.04.054>
43. Nikiforov Y.E., Carty S.E., Chiosea S.I. et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer*. 2014. 120(23):3627-3634. doi: 10.1002/cncr.29038.
44. Ohori N.P., Singhal R., Nikiforova M.N. et al. BRAF mutation detection in indeterminate thyroid cytology specimens: underlying cytologic, molecular, and pathologic characteristics of papillary thyroid carcinoma. *Cancer (Cancer Cytopathol)*. 2013. 121: 197-205
45. Onenerk A.M., Pusztaszeri M.P., Canberk S., Faquin W.C. Triage of the indeterminate thyroid aspirate: What are the options for the practicing cytopathologist? *Cancer Cytopathol*. 2017. T. 125, № S6. C. 477-485.
46. Ohori N.P., Schoedel K.E. Variability in the atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance diagnosis in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: sources and recommendations. *Acta Cytol*. 2011. 55:492-498.
47. Park J., An S., Kim K., Bae J.S., Kim J.S. BRAFV600E Positivity-Dependent Effect of Age on Papillary Thyroid Cancer Recurrence Risk. *Cancers (Basel)*. 2023 Nov 13. 15(22):5395. doi: 10.3390/cancers15225395. PMID: 38001654. PMCID: PMC10670702.
48. Paschke R., Cantara S., Crescenzi A., Jarzab B., Musholt T., Sobrinho Simoes M. European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics. *European Thyroid Journal*, 2017. 6(3), 115-129. Retrieved Oct 29, 2024, <https://doi.org/10.1159/000468519>
49. Puzziello A., Guerra A., Murino A. et al. Benign thyroid nodules with RAS mutation grow faster. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016. 84(5):736-740. doi: 10.1111/cen.12875
50. Saenko V., Mitsutake N. Radiation-Related Thyroid Cancer. *Endocr Rev*. 2024. 45(1):1-29. doi:10.1210/endo/bnad0222.
51. Shen X., Liu R., Xing M. A six-genotype genetic prognostic model for papillary thyroid cancer. *Endocr. Relat. Cancer*. 2017, 24, 41–52.
52. Skaugen J.M., Taneja C. et al. Performance of a Multigene Genomic Classifier in Thyroid Nodules with

Suspicious for Malignancy Cytology. Thyroid. 2022. T. 32, № 12. C. 1500-1508.

53. Song Y.S., Won J.K., Yoo S.K. Jung K.C. et al. Comprehensive Transcriptomic and Genomic Profiling of Subtypes of Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. Thyroid. 2018. 28, 1468–1478.]

54. Steward D.L., Carty S.E., Sippel R.S., Yang S.P., Sosa J.A., Sipos J.A. et al. Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate cytology: a prospective blinded multicenter study. JAMA oncology. 2019. T. 5, № 2. C. 204-212.

55. Tang A.L., Kloos R.T., Aunins B., Holm T.M., Roth M.Y. et al. Pathologic Features Associated With Molecular Subtypes of Well-Differentiated Thyroid Cancer. Endocr Pract. 2021. T. 27, № 3. C. 206-211.

56. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. Nat Rev Cancer. 2013. 13:184-199.

57. Xing M. Clinical utility of RAS mutations in thyroid cancer: a blurred picture now emerging clearer. BMC Med. 2016 Jan 27. 14:12. doi: 10.1186/s12916-016-0559-9. PMID: 26817707; PMCID: PMC4730731

58. Yan Liu, Leslie Cope, Wenyue Sun, Yongchun Wang et al. DNA Copy Number Variations Characterize Benign and Malignant Thyroid Tumors, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 98, Issue 3, 01.03.2013, pp. E558–E566

59. Yarchoan M., LiVolsi V.A., Brose M.S. BRAF Mutation and Thyroid Cancer Recurrence. J Clin Oncol. 2015. 33(1):7–8. doi: 10.1200/JCO.2014.59.3657.

60. Yip L., Wharry L.I., Armstrong M.J. et al. A clinical algorithm for fine-needle aspiration molecular testing effectively guides the appropriate extent of initial thyroidectomy. Ann Surg. 2014;260(1):163-168. doi: 10.1097/SLA.0000000000000215

61. Yoo S.K., Lee S., Kim S.J., Jee H.G., Kim B.A. Comprehensive Analysis of the Transcriptional and Mutational Landscape of Follicular and Papillary Thyroid Cancers. PLoS Genet. 2016. T.12, № 8. C. e1006239. 2014. 76(5):3 12.

Information about authors:

Espenbetova Mayra Zhaksimanovna, MD, Professor of the Department of Therapy, Semey Medical University, e-mail: espenbetova@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2318-4765>

Bidakhmetova Aida Muratovna, Assistant of the Department of Therapy of the National Joint-Stock Company "Semey Medical University" e-mail: aidavip656@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1245-4275>

Krykpaeva Ainur Serikovna, Associate Professor of the Department, Semey Medical University, e-mail: k.ainur.85@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

Uasheva Laura Bolat is an endocrinologist at the State Enterprise on the Right of Economic Management "Center for Nuclear Medicine and Oncology" of the Abay Regional Health Department. e-mail: laura_uasheva@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4009-8893>

Marat Kelisovich Syzdykbaev, Acting Professor of the Department of Hospital Surgery, Anesthesiology and Resuscitation of the Semey Medical University, e-mail: fortunato74@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>

Almagul Abibekovna Baimukhanova, endocrinologist, State University of NAO "Semey Medical University"

Arailym B. Baurzhan, PhD, sonologist at the State Enterprise on the Right of Economic Management "Center for Nuclear Medicine and Oncology" of the Health Department of the Abay Region.

Contact information:

Bidakhmetova Aida Muratovna, assistant of the Department of Therapy of the National Joint-Stock Company "Semey Medical University"

Postal address: Republic of Kazakhstan, 071400, Semey, Zhamakaev str. 75.

E-mail: aiidavip656@gmail.com

Tel: 87751780203

62. Zhao L., Dias-Santagata D., Sadow P.M., Faquin W.C. Cytological, molecular, and clinical features of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features versus invasive forms of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Cancer Cytopathol. 2017, 125, 323–331.

References: [1-3]

1. Drozdovitch V., Schonfeld S., Akimzhanov K., Aldyngurov D., Land C.E., Luckyanov N., Mabuchi K., Potischman N., Schwerin M.J., Semenova Y., Tokaeva A., Zhumadilov Z., Bouville A., Simon S.L. Povedenie i struktura potrebleniya produktov pitaniya naseleniya, podvergshegosya v 1949-1962 godakh vozdeistviyu radioaktivnykh osadkov Semipalatinskogo yadernogo poligona v Kazakhstane. [Behavior and food consumption pattern of the population exposed in 1949-1962 to fallout from Semipalatinsk nuclear test site in Kazakhstan]. *Radiatsionnaya ekologiya i biofizika* [Radiat Environ Biophys]. 2011 Mar. 50(1):91-103

2. Yakushina V.D., Lerner L.V., Kazubskaya T.P., Kondrat'eva T.T., Subramanian S., Lavrov A.V. Molekulyarno-geneticheskaya struktura follikulyarno-kletochnogo raka shchitovidnoi zhelezy [Molecular genetics of follicular cell thyroid carcinoma]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* [Clinical and experimental thyroidology]. 2016. 12(2):55-64. [In Russian] <https://doi.org/10.14341/ket2016255-64>

3. Kazubskaya T.P., Kozlova V.M., Kondrat'eva T.T. et al. Follikulyarno-kletochnyi (papillyarnyi i follikulyarnyi) rak shchitovidnoi zhelezy, geneticheskaya obuslovlennost' i molekulyarnye markery diagnostiki [Follicular cell (papillary and follicular) thyroid carcinoma, genetic inheritance, and molecular diagnostic markers]. *Arkhiv patologii* [Russian Journal of Archive of Pathology]. 2014. 76(5):3-12. [In Russian].

Получена: 29 Июля 2024 / Принята: 30 Сентября 2024 / Опубликовано online: 31 Октября 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.025

УДК 616.61-006.6



ПЕРВЫЙ ОПЫТ И УСПЕШНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЛЕВОЙ ПОЧКИ С ПРОТЯЖЕННЫМ ОПУХОЛЕВЫМ ВЕНОЗНЫМ ТРОМБОЗОМ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ И ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ [IV УРОВНЯ] В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Ануар. М. Абдикаримов¹, <https://orcid.org/0009-0000-0954-896X>

Ерлан Д. Омаров¹, <https://orcid.org/0009-0004-3801-4376>

Сакен О. Сабербеков¹, <https://orcid.org/0009-0009-5601-6187>

Еламан Т. Мукантаев¹, <https://orcid.org/0009-0007-7364-0681>

Айдос П. Ерпашов¹, <https://orcid.org/0009-0006-4926-1510>

Алмас Төлегенұлы¹, <https://orcid.org/0000-0002-0197-6916>

¹ АО «Национальный научный медицинский центр», г. Астана, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: В Казахстане ежегодно выявляется более 1600 впервые в жизни установленных случаев злокачественных новообразований почек, а смертность составляет более 300 случаев. Характерной особенностью рака почки является формирование опухолевого тромбоза нижней полой вены (наблюдающееся с частотой до 25%), в ряде наблюдений распространяющегося на правое предсердие. В случае протяженного тромбоза нижней полой вены проблема эффективного лечения данной патологии становится особенно актуальной.

Цель исследования: описать клинический случай успешного хирургического лечения почечно-клеточного рака левой почки, осложненного опухолевым тромбозом нижней полой вены и правого предсердия (IV тип), которое было выполнено впервые в Республике Казахстан.

Клинический случай: Мужчина 56 лет госпитализирован в отделение общей и торакальной хирургии АО «ННМЦ» с диагнозом «рак левой почки» (сT3cN0M0, St III), осложненным опухолевым тромбозом нижней полой вены, правое предсердие (IV тип инвазии) и большими размерами опухоли левой почки. В плановом порядке пациенту выполнена операция в объеме: стернотомия, радикальная нефрэктомия слева с тромбэктомией из нижней полой вены и правого предсердия, с резекцией правой печеночной вены, аортокавальная лимфодиссекция в условиях аппарата искусственного кровообращения. Кровопотеря составила 2000 мл. Ишемии печени не было. Общая длительность операции составила 525 минут. Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. Больной был выписан из стационара на 12-е сутки после операции.

Выводы: Хирургический доступ при опухолевых инвазиях нижней полой вены (особенно типов III-IV) должен быть удобным, адекватным, создающим удобство экспозиции как правого предсердия, так и самой нижней полой вены на всем протяжении. В случае опухолевой инвазии устья нижней полой вены и правого предсердия, использование аппарата искусственного кровообращения с забором крови в кардиотомный резервуар коронарными отсосами делает тромбэктомию безопасной в плане геморрагических осложнений. Однако показания к применению такой процедуры – варианты подключения аппарата искусственного кровообращения, уровень гипотермии – требуют уточнения.

Ключевые слова: рак почки, тромбоз, опухоль, нижняя полая вена, тромбэктомия из нижней полой вены и правого предсердия.

Abstract

FIRST EXPERIENCE AND SUCCESSFUL SURGICAL TREATMENT OF LEFT KIDNEY CANCER WITH EXTENDED TUMOR VENOUS THROMBOSIS OF THE INFERIOR VENA CAVITY AND RIGHT ATRIUM [LEVEL IV] IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Anuar M. Abdikarimov¹, <https://orcid.org/0009-0000-0954-896X>

Yerlan D. Omarov¹, <https://orcid.org/0009-0004-3801-4376>

Saken O. Saberbekov¹, <https://orcid.org/0009-0009-5601-6187>

Yelaman T. Mukantayev¹, <https://orcid.org/0009-0007-7364-0681>

Aidos P. Yerpashov¹, <https://orcid.org/0009-0006-4926-1510>

Almas Tolegenuly¹, <https://orcid.org/0000-0002-0197-6916>

¹ JSC «National Scientific Medical Center», Astana, the Republic of Kazakhstan.

Introduction: In Kazakhstan, more than 1,600 cases of malignant renal neoplasms are diagnosed annually, and the mortality rate is more than 300 cases. A characteristic feature of kidney cancer is the formation of tumor thrombosis of the inferior vena cava (observed with a frequency of up to 25%), in some cases extending to the right atrium. In the case of extended thrombosis of the inferior vena cava, the problem of effective treatment of this pathology is especially relevant.

Objective of the study: To describe a clinical case of successful surgical treatment of renal cell carcinoma of the left kidney, complicated by tumor thrombosis of the inferior vena cava and right atrium (type IV), which was performed for the first time in the Republic of Kazakhstan.

Clinical case: A 56-year-old man was hospitalized in the Department of General and Thoracic Surgery of JSC "NSMC" with a diagnosis of "left kidney cancer" (cT3cN0M0, St III), complicated by tumor thrombosis of the inferior vena cava to the tricuspid valve in the right atrium (IV type of invasion) and a large tumor in the left kidney. The patient underwent a planned operation as follows: sternolaparotomy, radical nephrectomy on the left with thrombectomy from the inferior vena cava and right atrium, aortocaval lymph node dissection under artificial circulation. Blood loss was 2000 ml. There was no liver ischemia. The total duration of the operation was 525 minutes. The postoperative period was uneventful, without complications. The patient was discharged from the hospital on the 12th day after the operation.

Conclusions: Surgical access for tumor invasions of the inferior vena cava (especially types III-IV) must be convenient and adequate, creating convenient access to both the right atrium and the inferior vena cava itself along its entire length. In case of tumor invasion of the inferior vena cava orifice and the right atrium, the use of a heart-lung apparatus with blood flow contour through a cardiomy reservoir by coronary suction makes thrombectomy safe against hemorrhagic complications. However, indications for the use of such a procedure – e.g., options for connecting the heart-lung machine, the level of hypothermia – require clarification.

Keywords: kidney cancer, thrombosis, tumor, inferior vena cava, thrombectomy from inferior vena cava and right atrium.

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ТӨМЕНГІ ҚУЫС ВЕНАНЫҢ ЖӘНЕ ОҢ ЖАҚ АТРИУМНЫҢ [IV ДЕҢГЕЙДЕГІ] ІСІК ВЕНОЗДЫҚ ТРОМБОЗЫ БАР СОЛ ЖАҚ БҮЙРЕК ОНЫН АЛҒАШҚЫ ТӘЖІРИБЕ ЖӘНЕ СӘТТІ ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМДЕУ

Ануар. М. Абдикаримов¹, <https://orcid.org/0009-0000-0954-896X>

Ерлан Д. Омаров¹, <https://orcid.org/0009-0004-3801-4376>

Сакен О. Сабербекөв¹, <https://orcid.org/0009-0009-5601-6187>

Еламан Т. Мукантаев¹, <https://orcid.org/0009-0007-7364-0681>

Айдос П. Ерпашов¹, <https://orcid.org/0009-0006-4926-1510>

Алмас Төлегенұлы¹, <https://orcid.org/0000-0002-0197-6916>

¹ «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Қазақстанда жыл сайын өмірде алғаш рет бүйректің қатерлі ісіктерінің 1600-ден астам жағдайы анықталады, ал өлім-жітім 300-ден астам жағдайды құрайды. Бүйрек қатерлі ісігінің тән ерекшелігі - оң жақ жүрекшеге таралатын бірқатар бақылауларда төменгі қуыс венасының ісік тромбозының пайда болуы (жиілігі 25% дейін байқалады). Төменгі қуыс венасының созылмалы тромбозы жағдайында бұл патологияны тиімді емдеу мәселесі аса маңызды болып табылады.

Зерттеу мақсаты: Қазақстан Республикасында алғаш рет орындалған төменгі қуыс венасымен оң жақ жүрекше (IV тип) ісік тромбозымен асқынған сол бүйректің бүйрек-жасушалық обырын сәтті хирургиялық емдеудің клиникалық жағдайын сипаттау.

Клиникалық жағдай: 56 жастағы ер адам "ҰҒМО" АҚ жалпы және торакальды хирургия бөлімшесіне "сол жақ бүйрек қатерлі ісігі" диагнозымен (cT3cN0M0, ST III), төменгі қуыс венаның, оң жүрекшенің ісік тромбозымен асқынған (инвазияның IV түрі) және сол жақ бүйрек ісігінің үлкен мөлшерімен ауруханаға жатқызылды. Жоспарланған тәртіпте науқасқа жоспарлы ота жасалады: стернолапаротомия, төменгі қуыс венадан және оң жақ жүрекшенің тромбэктомиясымен сол жақты радикалды нефрэктомия, жүрек-өкпе айналымы аппараты жағдайында қолқа лимфодиссекциясы. Қан жоғалту мөлшері 2000 мл құрады, бауыр ишемиясы болған жоқ. Отаның жалпы ұзақтығы 525 минутты құрады. Отадан кейінгі кезең асқынусыз өтті. Науқас отадан кейін 12-ші тәулікте ауруханадан шығарылды.

Қорытындылар: Төменгі қуыс венаның (әсіресе III-IV типтердің) ісік инвазияларына хирургиялық қол жетімділік ыңғайлы, адекватты болуы тиіс, бұл оң жақ жүрекшенің де, төменгі қуыс венаның да экспозициясын ыңғайлы етеді. Төменгі қуыс вена мен оң жақ жүрекшенің сағасында ісік инвазиясы болған жағдайда, коронарлық сорғыштармен кардиотомиялық резервуарға қан алу арқылы жүрек-өкпе айналымы аппаратын қолдану геморрагиялық асқинулар тұрғысынан тромбэктомияны қауіпсіз етеді. Алайда, мұндай шараны қолдану көрсеткіштері – жүрек-өкпе аппаратын қосу нұсқалары, гипотермия деңгейін - нақтылауды қажет етеді.

Түйінді сөздер: бүйрек қатерлі ісігі, тромбоз, ісік, төменгі қуыс венасы, төменгі қуыс венасымен мен оң жақ жүрекшенің тромбэктомиясы.

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Абдикаримов А.М., Омаров Е.Д., Сабербеков С.О., Мукантаев Е.Т., Ерпашов А.П., Төлегенұлы А. Первый опыт и успешное хирургическое лечение рака левой почки с протяженным опухолевым венозным тромбозом нижней полой вены и правого предсердия [IV уровня] в Республике Казахстан // Наука и Здоровоохранение. 2024. Т.26 (5). С. 213-220. doi 10.34689/SH.2024.26.5.025

Abdikarimov A.M., Omarov Y.D., Saberbekov S.O., Mukantayev Y.T., Yerpashov A.P., Tolegenuly A. First experience and successful surgical treatment of left kidney cancer with extended tumor venous thrombosis of the inferior vena cavity and right atrium [level IV] in the Republic of Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp.213-220. doi 10.34689/SH.2024.26.5.025

Абдикаримов А.М., Омаров Е.Д., Сабербеков С.О., Мукантаев Е.Т., Ерпашов А.П., Төлегенұлы А. Қазақстан Республикасында төменгі қуыс венаның және оң жақ атриумның [IV деңгейдегі] ісік веноздық тромбозы бар сол жақ бүйрек обырын алғашқы тәжірибе және сәтті хирургиялық емдеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (5). Б. 213-220. doi 10.34689/SH.2024.26.5.025

Введение

Заболееваемость раком почки на 2023 году в мире занимала 14-е место, а по смертности – 16-е место (по данным GLOBOCAN 2023). В Казахстане в структуре заболеваемости рак почек занимает 8 место (КазНИИОиР за 2023 год), ежегодно выявляется более 1200 впервые в жизни установленных случаев злокачественных новообразований, а смертность составляет более 300 случаев.

Характерной особенностью рака почки является формирование опухолевого тромбоза нижней полой вены с частотой до 25%, в ряде наблюдений распространяющегося на правое предсердие [4, 5, 10, 11]. В 1913 году впервые в мире было сообщено о нефрэктомии в сочетании с опухолевой тромбэктомией из нижней полой вены (НПВ). Лишь в 1972 году была показана рациональность агрессивного хирургического подхода к курации подобных состояний: в сочетании с радикальной нефрэктомией с тромбэктомией из НПВ это обеспечивало 5-летнюю выживаемость у 55% больных [17]. Несмотря на это, особенно в случае

протяженного тромбоза НПВ, все еще остается большое число нерешенных хирургических вопросов – например, наличие удобного доступа, экспозиция, целесообразность применения искусственного кровообращения (ИК) – что делает данную проблему актуальной и по сей день [6, 7].

R. Neves u H. Zinck [13] в 1987 году при диагнозе «рак почки» предложили разделить опухолевую инвазию НПВ и правого предсердия на 4 типа, при этом наиболее трудоемкими в хирургическом плане считают типы III-IV. В настоящее время эта классификация расширена (классификация Mayo Clinic) и включает тип 0 (Рис. 1, заимствовано из [15]), который соответствует инвазии в почечные вены [9, 16]. В подобных ситуациях при отсутствии отдаленных метастазов (кроме единичных легочных метастазов), несмотря на увеличение операционного риска, целесообразна радикальная операция с применением кардиохирургических технологий, что дает единственный шанс на продление жизни больного [9, 10, 11, 13, 14].

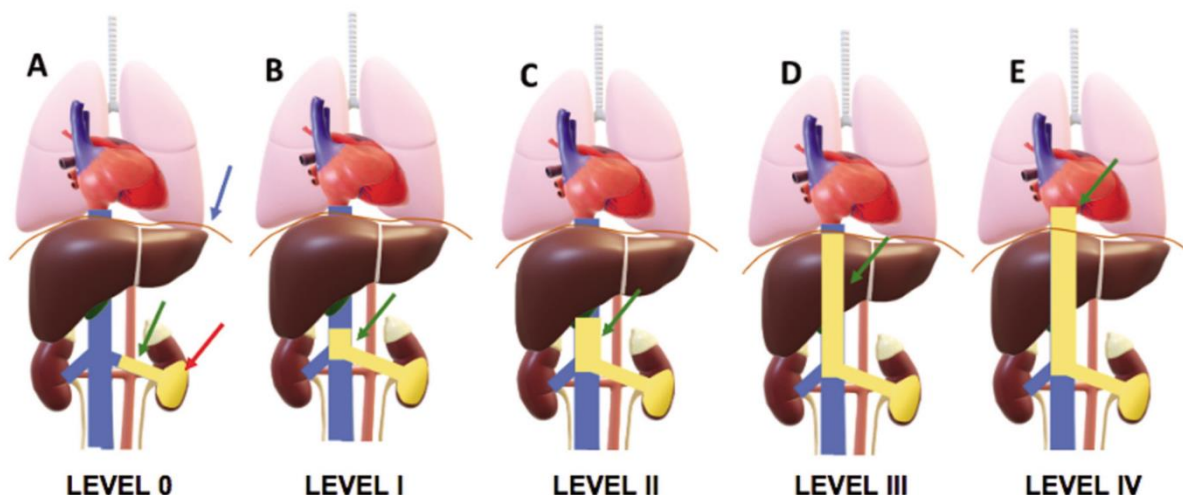


Рисунок 1. Типы опухолевой инвазии НПВ по современной классификации (Mayo Clinic).

Изображение заимствовано из [15].

(Figure 1. Types of tumor invasion of the NVC according to the modern classification (Mayo Clinic). Image taken from [15]).

Наша клиника имеет опыт хирургического лечения больных с раком почки осложненным опухолевым тромбом: суммарно 26 пациентов, из них 20 больных с I-II типами опухолевой инвазии НПВ, 5 больных – с III типом и 1 больной – с раком почки и опухолевым

тромбозом правого предсердия (IV тип). В данной работе представлен клинический случай первого и успешного хирургического лечения почечно-клеточного рака левой почки, осложненного опухолевым тромбозом нижней полой вены и правого предсердия (IV тип).

Клинический случай

Мужчина 56 лет (Улытауская область, Республика Казахстан) был госпитализирован в отделение общей и торакальной хирургии АО «Национальный научный медицинский центр» (АО «ННМЦ») 24.04.2024 с диагнозом: Рак левой почки. cT3cN0M0. St III. Осложненный опухолевым тромбозом нижней полой вены, до трикуспидального клапана в правое предсердие, IV тип (Рис. 2). У пациента была анемия средней степени тяжести с эпизодами почечного

кровотечения. Состояние мужчины было осложнено большими размерами опухоли левой почки. После предоперационной подготовки, стабилизации лабораторных показателей (кровь и моча), витальных функций и обсуждения на врачебном консилиуме в плановом порядке 04.05.2024 выполнена операция в объеме: стернолапаротомия, радикальная нефрэктомия слева с тромбэктомией из нижней полой вены и правого предсердия, аортокавальная лимфодиссекция в условиях аппарата ИК.

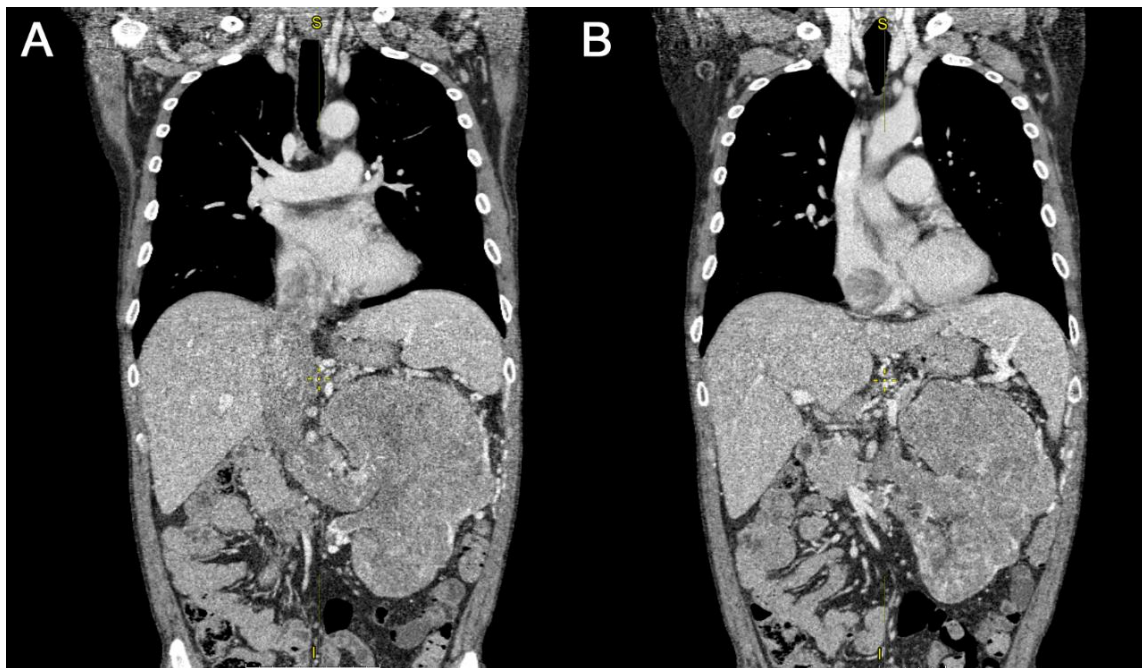


Рисунок 2. Компьютерная томоангиография торакоабдоминального сегмента пациента в аксиальной плоскости в венозной фазе. Визуализируется опухоль левой почки с тромбозом НПВ и правого предсердия.

(А) Хорошо визуализируемая нижняя полая вена. **(В)** Визуализируется образование, направляющееся от почки.

(Figure 2. Computed tomography of the thoracoabdominal segment of the patient in the axial plane in the venous phase.

A tumor of the left kidney with thrombosis of the IVC and right atrium is visualized.

(A) Well-visualized inferior vena cava. (B) A formation directed from the kidney is visualized).

Операция была проведена под руководством руководителя отдела общей и торакальной хирургии АО «ННМЦ» Абдикаримова А.М. и лечащим врачом-онкохирургом Омаровым Е.Д. Предварительно был проведен врачебный консилиум в составе руководства клиники, кардиохирургов, рентген-васкулярных хирургов, онкологов, урологов, анестезиологов-реаниматологов, а также врачей онкологической больницы г. Урумчи (Китайская Народная Республика) посредством телемедицины. Чтобы остановить почечное кровотечение и максимально безопасно извлечь опухолевый тромб, было решено первым шагом выполнить рентгенэндоваскулярную эмболизацию почечных артерий, питающих почку и собственную опухоль.

Доступ к сердцу и органам забрюшинного пространства был осуществлен с помощью тотальной продольной стернолапаротомии (Рис. 3). Первым этапом произведена тотальная срединная лапаротомия, ревизия: всю левую половину брюшной полости занимает опухоль размерами до 30 x 25 x 20 см, исходящая из левой почки, в брюшной полости выпота нет, печень увеличена, без очаговых изменений, отмечается множество патологических коллатеральных вен. Органы желудочно-кишечного тракта без патологии.

Рассечена брюшина по латеральному краю нисходящей ободочной кишки по линии Тольда, и по выделенному межфасциальному пространству продолжена мобилизация ободочной кишки, с полным выделением селезеночного изгиба толстой кишки, что позволило дистопировать медиальную левую половину толстой кишки. Произведена мобилизация по медиальному краю левой почки, мобилизация почечных сосудов, с отдельным выделением почечных артерии (№2) и вены. В последней определяется опухолевый тромб. Надпочечниковые сосуды слева клипированы (Hemoloc), коагулированы (LigaSure), пересечены. На уровне правой общей подвздошной артерии слева выделены мочеточник и гонадная вена (последняя резко расширена до 0,8 см, в просвете тромб не определяется), взяты на зажим, пересечены, далее перевязаны. На левые почечные артерии наложены зажимы, клипированы (Hemoloc), пересечены, дополнительно перевязаны. Опухолевый комплекс выделен по всей окружности. Рассечена брюшина по латеральному краю восходящей ободочной кишки по линии Тольда, мобилизована двенадцатиперстная кишка по Кохеру. По выделенному межфасциальному пространству продолжена мобилизация, с полным

выделением печеночного изгиба толстой кишки, что позволило дистопировать медиально правую половину толстой кишки. Произведена типичная аортокавальная диссекция. Частично выделены поясничные вены, далее клипированы. Мобилизована правая почка по верхнему краю, выделена правая почечная вена, далее произведена мобилизация печеночно-двенадцатиперстной связки, последние взяты на

турникеты. Произведена мобилизация правой доли печени с пересечением круглой, правой и левой треугольной, венечной и серповидной связок. При этом короткие печеночные вены выделены, взяты на зажим, пересечены, клипированы (Hemoloc), перевязаны. Произведена сагиттальная диафрагмотомия, с прошиванием диафрагмальной вены – в результате получен доступ в средостение.

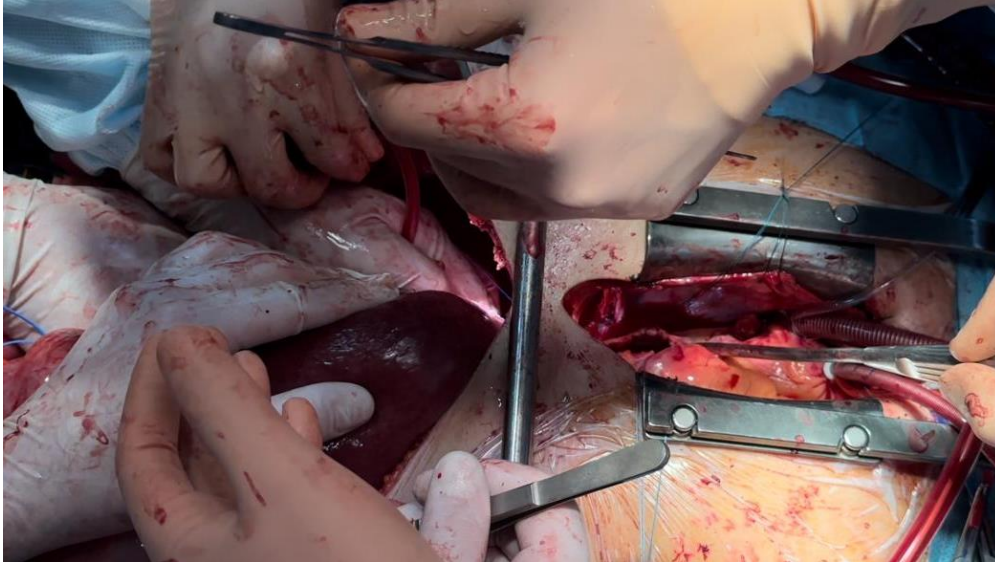


Рисунок 3. Хирургический доступ – стернолапаротомия. (Figure 3. Surgical approach – sternolaparotomy).

Дальнейшие этапы выполнены совместно с кардиохирургической бригадой. Произведена продольная стернотомия. Вскрыт перикард, взят на держалки. Таким образом выделена НПВ, начиная от устья до конfluence подвздошных вен, где определяется опухолевый тромб в НПВ, начиная от уровня левой почечной вены и до полости правого предсердия (выше устья на 3 см), при этом в ретропеченочном сегменте НПВ расширена до 6 см. Подключен аппарат ИК: стандартно канюлировались восходящая аорта в типичном месте, венозная система канюлировалась через верхнюю полую вену (ВПВ), а вторая венозная канюля установлена в НПВ ниже

пальпируемого в почечном ее сегменте тромба (непосредственно ниже тромба НПВ предварительно пережата аортальным зажимом с целью предупреждения «засасывания» тромба аппаратом ИК). Затянуты турникеты правой почечной вены, печеночно-дуоденальной связки.

Печень отведена медиально. Вскрыто правое предсердие, дополнительно продольная кавотомия по переднелатеральной стенке ретропеченочного сегмента НПВ от ее устья до левой почечной вены, разрез выполнен латеральнее устья правой почечной вены (Рис. 4).

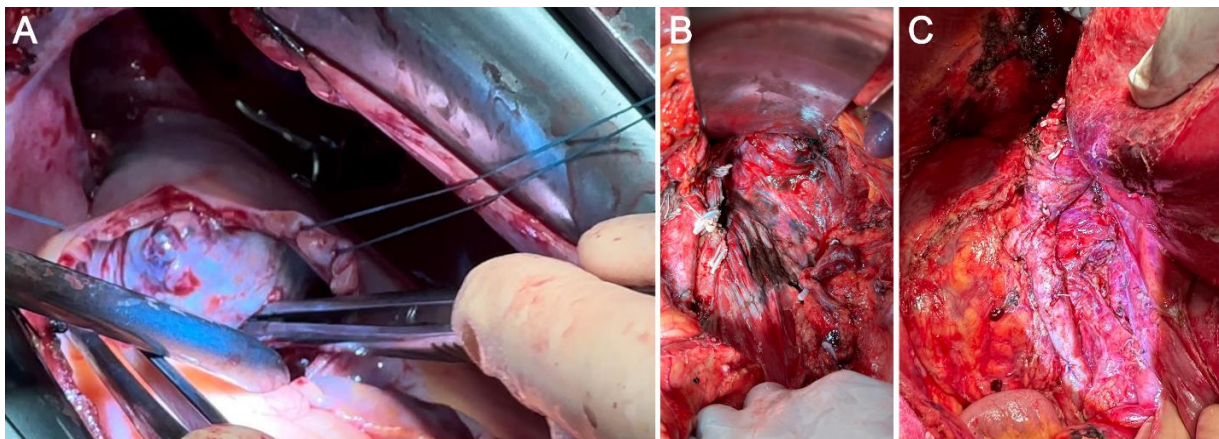


Рисунок 4. Этапы хирургической операции. (А) Вскрыто правое предсердие, визуализируется головка опухолевого тромба. (В) Ложа удаленной левой почки. (С) Нижняя полая вена после ушития.

(Figure 4. Stages of the surgical operation. (A) The right atrium is opened, the head of the tumor thrombus is visualized. (B) The bed of the removed left kidney. (C) The inferior vena cava after suturing).

Бимануально головка тромба «родилась» из правого предсердия в просвет НПВ – таким образом из НПВ удален тромб длиной 10,0 x 5,5 см единым блоком.

Частично иссечено устье правой почечной вены вследствие интимного спаяния тромба со стенкой вены. Дефект предсердия ушит нитью (Пролон 4,0), НПВ

ушита непрерывным швом нитью (Пролен 4,0). После профилактики материальной и воздушной эмболии сняты все зажимы, затем выполнен пуск кровотока по НПВ. Далее опухоль окончательно мобилизована

единым блоком с надпочечником, паранефрием с помощью аппарата LigaSure. Препарат был удален (макропрепарат показан на Рис. 5).

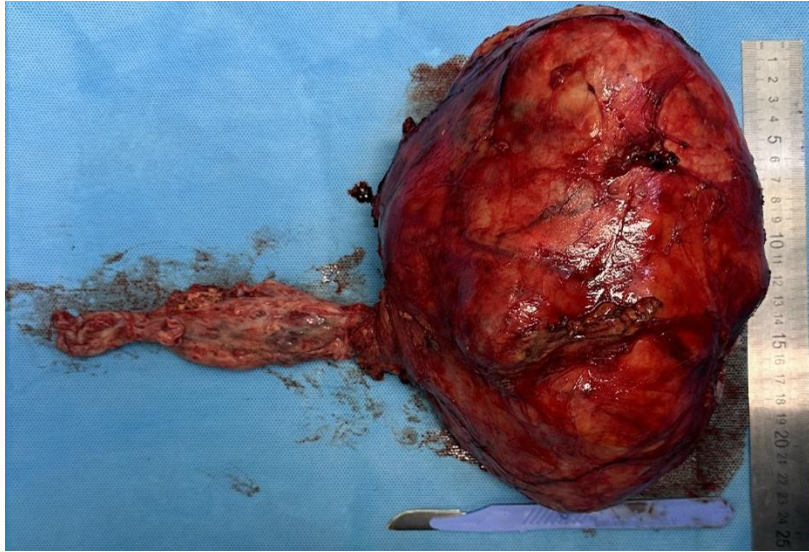


Рисунок 5. Макропрепарат опухоли почки. (Figure 5. Macroscopic specimen of a kidney tumor).

Далее выполнены процедуры гемостаза, сняты сосудистые канюли, аппарат ИК отключен, проведена инактивация гепарина. Гемостаз, проверка на инородные тела – сухо, нет. Дефект диафрагмы ушит с использованием синтетического перикарда. Дефект в перикарде ушит. Подведены дренажи к зоне операции, в средостение. Выполнено типичное закрытие раны. Кровопотеря составила 2000 мл. Ишемии печени не было. Общая длительность операции составила 525 минут. Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. Больной был выписан из стационара на 12-е сутки после операции.

Гистологическое исследование: В исследуемых гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином: заключение №1 в просвете вены прикрепленный к эндотелию, с прорастанием стенки, с очагами опухолевого роста в прилежащей жировой ткани, опухолевый рост, аналогичный гистологическому строению опухолевого роста в ткани почки.

В клипированных сосудах артериального типа, в ткани мочеточника, в группах нервных стволиков и в прилежащем лимфатическом узле признаки опухолевого роста не выявлены. Ткань почки: в толще (субкапсулярно) выявлено образование. Опухолевая ткань представлена солидными полями клеток со светлой сетчатой цитоплазмой, альвеолярными структурами, с группой мелких кист, местами с формированием папиллярных структур, с участками кровоизлияний. Опухолевые клетки с полиморфными ядрами с нуклеолами, отдельные клетки с крупными гиперхромными ядрами, с плотным расположением хроматина.

Опухолевый рост с широкими зонами некроза, с лейкоцитарной инфильтрацией, занимает корковый и мозговой слои, врастает в капсулу почки, с очаговым распространением на паранефральную клетчатку, врастает в перипиелитическую клетчатку и в стенку лоханки. В межпочечной ткани почки других участков выявлено разрастание соединительной ткани, выявлены

группы гиалинизированных клубочков. На остальном протяжении клубочки равномерно расположены, отдельные из них – гипертрофированы, группы проксимальных канальцев с эозинофильной цитоплазмой, с пристеночным эозинофильным содержимым. Заключение №2 гиперплазированный лимфатический узел без признаков опухолевого роста.

Патогистологическое заключение №1: почечноклеточный рак почки, светлоклеточный вариант с распадом (4-я степень по Фурману), занимающий корковый и мозговой слои почки, с распространением на стенку лоханки, с прорастанием капсулы почки, с очаговым врастанием в паранефральную клетчатку. В крае резекции: заполняет просвет сосуда венозного типа, с прорастанием стенки и очаговым опухолевым ростом в прилежащей жировой ткани. В клипированных сосудах артериального типа и в ткани мочеточника признаки опухолевого роста не выявлены. В группах нервных стволиков, в прилежащем лимфатическом узле, признаки опухолевого роста не выявлены. №2. Гиперплазированный лимфатический узел без признаков опухолевого роста.

Обсуждение результатов

Необходимо акцентировать внимание на некоторых принципиальных моментах хирургического лечения подобного заболевания (опухолевые инвазии НПВ, типы III-IV). Хирургический доступ должен быть удобным, адекватным, создающим удобство экспозиции как правого предсердия, так и НПВ на всем протяжении. Авторы работы [12] предлагают использовать так называемые разрез «Mercedes-Benz incision», который является модификацией разреза «chevron incision» (Рис. 3). Мы же считаем более выгодной и безопасной продольную стернолапаротомию, поскольку она обеспечивает универсальный доступ ко всем органам грудной, брюшной полости и забрюшинного пространства. Кроме того, доступ дает возможность отлично экспонировать НПВ дистальнее ее «креста» для ее возможной канюляции второй венозной канюлей (поскольку типичное место канюляции второй

«вены» обтурировано опухолевым тромбом). Предлагаемые исследователями в работе [2] торакотомия в сочетании с люмботомией мы считаем менее удобным доступом.

Академик *М.И. Давыдов* [1] предлагает выполнять подобные операции из срединной лапаротомии, им разработан доступ к правому предсердию и устью НПВ через сагиттальную диафрагматомию. В данной статье мы намеренно не рассматриваем больных с I-II типами опухолевой инвазии НПВ, так как их с успехом оперируют, используя лапаротомию либо торакофренолапаротомию, при этом не требуется применение ИК. Важным является полная мобилизация печени, которая должна быть выполнена так, чтобы лишь печеночные вены служили точками фиксации печени к НПВ (Рис. 4). При этом снизу печень остается фиксированной лишь на печеночно-дуоденальной связке, а сверху – на печеночных венах. Нефрэктомия может быть выполнена как до, так и после тромбэктомии из НПВ [2, 4, 12]. При I-II типах и в части наблюдений при III типе опухолевого тромба последний может быть удален без использования ИК. У таких больных целесообразность технологий кровосбережения крайне актуальна. В связи с этим считается весьма важным, помимо использования Cell-Saver, применение маневра Pringle [12], т.е. пережатие турникетом печеночно-дуоденальной связки с проходящими в ней кровеносными сосудами (*v.portae et a.hepatica*). Возникающая при пережатии печеночно-дуоденальной связки ишемия печени минимизирует кровопотерю из печеночных вен во время каватомии. Дополнительное снижение кровопотери во время основного этапа операции может быть достигнуто в том числе за счет предварительного лигирования почечной артерии [8]. Использование аппарата ИК с забором крови в кардиотомный резервуар коронарными отсосами делает тромбэктомию безопасной в плане геморрагических осложнений. В мировой литературе имеются публикации, касающиеся хирургической тактики лечения подобных больных с применением различных схем полного сердечно-легочного обхода с остановкой кровообращения или без таковой [11], а также с использованием изолированного обхода правого сердца [2] и вено-венозного обхода [3]. С артериальной канюляцией проблем нет, поскольку восходящая аорта стандартно канюлируется в типичном месте. Для выхода на расчетную производительность аппарата ИК канюлируют правое предсердие либо специальной «basket-like» венозной канюлей [4], либо канюлируют верхнюю полую вену, а вторую венозную канюлю ставят либо в бедренную вену, либо в НПВ ниже пальпируемого в почечном ее сегменте тромба [12], либо в правое предсердие [10]. Основной этап вмешательства на НПВ выполняется в условиях глубокого гипотермического циркуляторного ареста 15-18°C [4, 8], либо в условиях умеренной гипотермии 30-32°C с применением маневра Pringle [12]. Использование глубокой гипотермии обеспечивает бескровное операционное поле, минимизирует риск тепловой ишемии висцеральных органов, уменьшает вероятность материальной опухолевой эмболии. В то же время глубокий гипотермический циркуляторный арест требует более длительного времени ИК, затрачиваемого на охлаждение и согревание больного, более вероятна интра- и

послеоперационная коагулопатия [4]. Тромбэктомия из правого предсердия выполняется в условиях холодной кристаллоидной кардиоплегии на остановленном сердце [4, 10, 12]. Используя умеренную гипотермию во время ареста кровотока по органам и тромбэктомии из правого предсердия, некоторые авторы предлагают перфузировать головной мозг по схеме ВПВ – дуга аорты, когда последняя пережата дистальнее левой общей сонной артерии и проксимальнее артериальной канюли [10]. После тромбэктомии вторую венозную канюлю устанавливают в НПВ, снимают зажимы с аорты и начинают согревание организма. Весьма интересным представляется предложение команды исследователей во главе с *P. Shatapathy* выполнять тромбэктомию из правого предсердия на работающем сердце в условиях нормотермии с помощью обхода правого сердца (канюляция по схеме ВПВ – НПВ ниже ее печеночного сегмента – «правая легочная артерия») [2]. Акад. *М.И. Давыдов* [1] обладает опытом более 50 тромбэктомий из правого предсердия на работающем сердце через лапаротомный доступ с сагиттальной диафрагматомией. В редких наблюдениях, когда опухоль пролабирует в правый желудочек, мы считаем это процедуру опасной, так как возможна фатальная тромбоэмболия опухолевыми массами. По данным современного обзора литературы [4], радикальная нефрэктомия с тромбэктомией из НПВ сопровождается операционной летальностью на уровне 2,7-13% и 5-летней выживаемостью пациентов на уровне 30-72%.

Таким образом, по нашему мнению, в случае опухолевой инвазии устья нижней полой вены и правого предсердия применение искусственного кровообращения для «безопасной» тромбэктомии как нельзя более оправдано. Однако показания к его применению – варианты подключения аппарата искусственного кровообращения, уровень гипотермии – требуют уточнения.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Все авторы внесли равный вклад в подготовку данного материала.

Информация о публикации: Данный материал ранее не был представлен для публикации в других изданиях и не рассматривается другими издательствами.

Литература:

1. *Давыдов М.И.* Этюды онкохирургии. М. 2007. 54 с.
2. *Aggarwal B.K., Shatapathy P., Kamath S.G., Yawari G.A., Krishnapillai S.* Right heart bypass for inferior vena cava tumor thrombus extending into heart. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals.* 1999. N. 7(4). P. 321-323. doi:10.1177/021849239900700417.
3. *Blute M.L., Leibovich B.C. et al.* The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU International.* 2004. N. 94(1). P. 33-41. doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.04897.x.
4. *Chiappini B., Savini C., Marinelli G., Suarez S.M., et al.* Cavoatrial tumor thrombus: single-stage surgical approach with profound hypothermia and circulatory arrest, including a review of the literature. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2002. N 124(4). P. 684-688. doi: 10.1067/mtc.2002.124295.

5. Chirurгии R.V., Č R., Beer I., Job I., Janek J. Multidisciplinary surgical approach to renal cancer with vena cava invasion and pulmonary embolism. *Rozhledy v chirurgii*. 2021. N. 100(2). P. 88-93.

6. Gaudino M., Lau C., Cammertoni F., Vargiu V., et al. Surgical treatment of renal cell carcinoma with cavoatrial involvement: a systematic review of the literature. *Annals of Thoracic Surgery*. 2016. N. 101(3). P. 1213-21. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.10.003.

7. Jurado A., Romeo A., Gueglio G., Marchiñena P.G. Current trends in management of renal cell carcinoma with venous thrombus extension. *Current Urology Reports*. 2021. N. 22(4). P. 23. doi: 10.1007/s11934-021-01036-y.

8. Kalkat M.S., Abedin A., Rooney S., Doherty A., Farouqi M., Wallace M., Graham T.R. Renal tumours with cavo-atrial extension: surgical management and outcome. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2008. N. 7(6). P. 981-985. doi: 10.1510/icvts.2008.180026.

9. Liu Z., Li Y., Zhao X., Ge L., Zhu G., Hong P., Tang S., et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus growing against the direction of venous return: an indicator of complicated surgery and poor prognosis. *BMC Surgery*. 2021. N. 21(1). P. 443. doi: 10.1186/s12893-021-01448-0.

10. Locali R.F., Matsuoka P.K., Cherbo T., Gabriel E.A., Buffolo E. Renal and adrenal tumors with cardiac invasion: immediate surgical results in 14 patients. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2009. N. 92(3). P. 168-176. doi: 10.1590/s0066-782x2009000300003.

11. Lubahn J.G., Sagalowsky A.I., Rosenbaum D.H., Dikmen E., Bhojani R.A., Paul M.C., Dolmatch B.L., Josephs S.C., Benaim E.A., Levinson B.S., Wait M.A., Ring W.S., DiMaio J.M. Contemporary techniques and safety of cardiovascular procedures in the surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus. *Journal of*

Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2006. N. 131(6). P. 1289-1295. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.01.038.

12. Nesbitt J.C., Soltero E.R., Dinney C.P., Walsh G.L., Schrupp D.S., Swanson D.A., Pisters L.L., Willis K.D., Putnam J.B.Jr. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Annals of Thoracic Surgery*. 1997. N. 63(6). P. 1592-600. doi: 10.1016/s0003-4975(97)00329-9.

13. Neves R.J., Zincke H. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *British Journal of Urology*. 1987. N. 59(5). P. 390-5. doi: 10.1111/j.1464-410x.1987.tb04832.x.

14. Parra J., Drouin S.J., Hupertan V., Comperat E., Bitker M.O., Rouprêt M. Oncological outcomes in patients undergoing radical nephrectomy and vena cava thrombectomy for renal cell carcinoma with venous extension: a single-centre experience. *European Journal of Surgical Oncology*. 2011. N. 37(5). P. 422-8. doi: 10.1016/j.ejso.2011.01.028.

15. Periaswamy G., Christopher N., Arunachalam V.K., Renganathan R., Mehta P., Cherian M. Up, up, and above – tumor thrombus in RCC. *Indographics*. 2023. N. 2(1). P. 13-19. doi: 10.1055/s-0043-1769090.

16. Quencer K.B., Friedman T., Sheth R., Oklu R. Tumor thrombus: incidence, imaging, prognosis and treatment. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2017. N. 7(Suppl 3). P. S165-S177. doi: 10.21037/cdt.2017.09.16.

17. Skinner D.G., Pfister R.F., Colvin R. Extension of renal cell carcinoma into the vena cava: the rationale for aggressive surgical management. *Journal of Urology*. 1972. N. 107(5). P. 711-716. doi: 10.1016/s0022-5347(17)61122-4.

References: [1]

1. Davydov M.I. *Etyudy onkokhirurgii* [Etudes in oncosurgery]. M. 2007. 54 p. [in Russian]

Информация об авторах:

Абдикаримов Ануар Маратович – руководитель отдела, отдел общей и торакальной хирургии, АО “Национальный научный медицинский центр”. Астана, Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010009, Астана, пр-т Абылай хана 42. E-mail: a.abdikarimov@nnmc.kz. Тел: +7 705 500 3136.

Омаров Ерлан Дулатович – хирург-онколог, отдел общей и торакальной хирургии, АО “Национальный научный медицинский центр”. Астана, Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010009, Астана, пр-т Абылай хана 42. E-mail: erlan_omarov_dulatovich@mail.ru. Тел: +7 701 404 7444.

Сабербеков Сакен Оразбаевич – врач-хирург, отдел общей и торакальной хирургии, АО “Национальный научный медицинский центр”. Астана, Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010009, Астана, пр-т Абылай хана 42. E-mail: sakensab20008@mail.ru. Тел: +7 707 659 0382.

Мукантаев Еламан Талгатович – врач-резидент, отдел общей и торакальной хирургии, АО “Национальный научный медицинский центр”. Астана, Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010009, Астана, пр-т Абылай хана 42. E-mail: esturganov1998@gmail.com. Тел: +7 708 729 8467.

Ерпашов Айдос Пернебаевич – руководитель отдела, отдел кардиохирургии с реабилитацией, АО “Национальный научный медицинский центр”. Астана, Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010009, Астана, пр-т Абылай хана 42. E-mail: a.yerpashov@nnmc.kz. Тел: +7 7172 575873.

Телегенұлы Алмас – старший ординатор, отдел кардиохирургии с реабилитацией, АО “Национальный научный медицинский центр”. Астана, Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010009, Астана, пр-т Абылай хана 42. E-mail: al.tolegenuly@nnmc.kz. Тел: +7 707 209 8103.

Контактная информация:

Абдикаримов Ануар Маратович, руководитель отдела общей и торакальной хирургии АО «Национальный научный медицинский центр», г. Астана. Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010009, Астана, пр-т Абылай хана, д. 42

E-mail: lookinoleg.nnmc@gmail.com

Телефон: +7-747-896-7417

Received: 24 June 2024 / Accepted: 07 October 2024 / Published online: 31 October 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.026



УДК 616-006.66

CLINICAL RELEVANCE OF KRAS MUTATION TESTING IN METASTATIC COLORECTAL USING DIFFERENT SEQUENCING PLATFORMS: A CASE REPORT

Nuray Ye. Tynyshtykbayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-9350-0746>**Akbota M. Aitkulova**¹, <https://orcid.org/0000-0001-5016-0932>**Tomiris B. Kadenova**¹, <https://orcid.org/0009-0004-9064-2273>**Saule Ye. Rakhimova**¹, <https://orcid.org/0000-0002-8245-2400>**Diana Samatkyzy**¹, <https://orcid.org/0000-0001-8129-6218>**Tatiana I. Rogounovitch**², <https://orcid.org/0000-0002-0616-3383>**Asiya M. Kukanova**³, <https://orcid.org/0000-0001-6775-2993>**Dinara A. Begimbetova**¹, <https://orcid.org/0000-0002-0643-6257>**Bakytgul A. Yermekbayeva**¹, <https://orcid.org/0000-0003-1407-6332>**Ulan A. Kozhamkulov**¹, <https://orcid.org/0000-0002-9782-7631>**Dauren A. Yerezhepov**¹, <https://orcid.org/0000-0002-4161-1348>**Ainur R. Akilzhanova**¹, <https://orcid.org/0000-0001-6161-8355>**Dos D. Sarbassov**¹, <https://orcid.org/0000-0002-6848-1133>¹ PI "National Laboratory Astana", Astana, Republic of Kazakhstan;² Nagasaki University, Nagasaki, Japan;³ Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. Colorectal cancer (CRC) ranks as the second leading cause of cancer mortality and the third most common cancer worldwide. Recent statistics reveal a troubling rise in CRC incidence among adults under 50 in high-income countries, with rates increasing 1-4% annually. While screening advancements, including colonoscopy, have improved early detection and survival rates, metastatic cases with *KRAS* mutations remain challenging due to limited treatment options and mutation-driven resistance mechanisms.

Aim. The present study aims to analyze the clinical significance of multi-platform verification of *KRAS* gene mutation in a particular clinical case in order to optimize personalized treatment strategies for patients with *KRAS*-positive metastatic colorectal cancer.

Materials and methods. Our study reports the case of a 58-year-old female diagnosed with advanced-stage rectal adenocarcinoma with *KRAS* mutation and multi-organ metastasis. Following partial intestinal obstruction, the patient underwent resection surgery with cholecystectomy and metastasectomy, followed by FOLFOX chemotherapy and targeted therapy (TT). Despite initial stabilization, metastasis progressed to the lungs and liver. Multiplatform genetic analysis, including Next generation sequencing (NovaSeq 6000), Sanger sequencing, and droplet digital PCR (ddPCR), was employed to confirm *KRAS* variant status, highlighting minor platform-based discrepancies with clinical relevance.

Discussion. *KRAS* mutations profoundly affect CRC treatment strategies, particularly in relation to EGFR inhibitor eligibility. Multi-platform validation ensures accurate variant detection, critical for clinical decision-making. This case emphasizes the necessity of complementary assays, given the observed *KRAS* mutation's influence on therapeutic outcomes. Cross-platform diagnostic guidelines are advocated to standardize detection thresholds and improve precision in treatment planning.

Conclusion. This case underscores the clinical significance of multiplatform *KRAS* mutation validation in metastatic CRC, highlighting the potential for improved diagnostic protocols to optimize personalized treatment strategies for *KRAS*-mutant CRC patients.

Keywords: colorectal cancer, metastasis, NGS, *KRAS* gene, mutations.

Абстракт

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ТЕСТИРОВАНИЯ МУТАЦИЙ KRAS ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ПЛАТФОРМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Нурай Е. Тыныштыкбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-9350-0746>

Акбота М. Айткулова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5016-0932>

Томирис Б. Каденова¹, <https://orcid.org/0009-0004-9064-2273>

Сауле Е. Рахимова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

Диана Саматкызы¹, <https://orcid.org/0000-0001-8129-6218>

Татьяна И. Рогунович², <https://orcid.org/0000-0002-0616-3383>

Асия М. Куканова³, <https://orcid.org/0000-0001-6775-2993>

Динара А. Бегимбетова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0643-6257>

Бакытгуль А. Ермекбаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-1407-6332>

Улан А. Кожамкулов¹, <https://orcid.org/0000-0002-9782-7631>

Даурен А. Ережепов¹, <https://orcid.org/0000-0002-4161-1348>

Айнур Р. Акильжанова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

Дос Д. Сарбасов¹, <https://orcid.org/0000-0002-6848-1133>

¹ ЧУ «National Laboratory Astana», г. Астана, Республика Казахстан;

² Университет Нагасаки, г. Нагасаки, Япония;

³ НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Актуальность. Колоректальный рак (КРР) является второй по значимости причиной смертности от рака и третьей по распространенности в мире. Последние статистические данные свидетельствуют о тревожном росте заболеваемости КРР среди взрослых в возрасте до 50 лет в странах с высоким уровнем дохода, причем показатели увеличиваются на 1-4% в год. В то время как достижения в области скрининга, включая колоноскопию, позволили улучшить раннее выявление и выживаемость, случаи метастазирования с мутациями KRAS остаются сложными из-за ограниченных возможностей лечения и механизмов резистентности, обусловленных мутациями.

Цель. Настоящее исследование направлено на анализ клинической значимости много платформенной проверки мутации гена KRAS при частном клиническом случае с целью оптимизации персонализированных стратегий лечения пациентов с KRAS-позитивным метастатическим колоректальным раком.

Материалы и методы. В данном исследовании сообщается о случае 58-летней женщины с диагнозом аденокарцинома прямой кишки на поздней стадии с мутацией KRAS и полиорганными метастазами. После частичной кишечной непроходимости пациентке была проведена резекция с холецистэктомией и удалением метастазов, а затем химиотерапия по методу FOLFOX и таргетная терапия (ТТ). Несмотря на первоначальную стабилизацию, метастазы прогрессировали в легких и печени. Для подтверждения статуса варианта KRAS был использован мультиплатформенный генетический анализ, включающий секвенирование следующего поколения (NovaSeq 6000), секвенирование по Сэнгеру и капельную цифровую ПЦР (ddPCR), что выявило незначительные несоответствия между платформами и клинической значимостью.

Обсуждение. Мутации KRAS существенно влияют на стратегии лечения КРР, особенно в отношении приемлемости ингибиторов EGFR. Мультиплатформенная валидация обеспечивает точное выявление вариантов, что имеет решающее значение для принятия клинических решений. Данный случай подчеркивает необходимость дополнительных анализов, учитывая влияние мутации KRAS на результаты лечения. Рекомендуется использовать разные платформенные диагностические методы для стандартизации пороговых значений выявления и повышения точности планирования лечения.

Вывод. Этот случай подчеркивает клиническую значимость мультиплатформенной валидации мутации KRAS при метастатическом КРР, подчеркивая потенциал усовершенствованных диагностических протоколов для оптимизации персонализированных стратегий лечения пациентов с КРР с мутацией гена KRAS.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы, NGS, ген KRAS, мутации.

Түйіндеме

ТҮРЛІ СИКВИНЕРЛЕУ ПЛАТФОРМАЛАРЫН ҚОЛДАНУ МЕН МЕТАСТАТАЛЫҚ КОЛОРЕКТАЛЬДЫ ҚАТЕРЛІ ІСІКТЕГІ KRAS МУТАЦИЯСЫН ТЕКСЕРУДІҢ КЛИНИКАЛЫҚ МӘНІ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Нурай Е. Тыныштыкбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-9350-0746>

Акбота М. Айткулова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5016-0932>

Томирис Б. Каденова¹, <https://orcid.org/0009-0004-9064-2273>

Сауле Е. Рахимова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

Диана Саматқызы¹, <https://orcid.org/0000-0001-8129-6218>

Татьяна И. Рогунович², <https://orcid.org/0000-0002-0616-3383>

Асия М. Куканова³, <https://orcid.org/0000-0001-6775-2993>

Динара А. Бегимбетова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0643-6257>

Бакытгуль А. Ермекбаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-1407-6332>

Улан А. Кожамкулов¹, <https://orcid.org/0000-0002-9782-7631>

Даурен А. Ережепов¹, <https://orcid.org/0000-0002-4161-1348>

Айнур Р. Акильжанова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

Дос Д. Сарбасов¹, <https://orcid.org/0000-0002-6848-1133>

¹ «National Laboratory Astana» ЖМ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

² Нагасаки Университеті, Нагасаки қ., Жапония;

³ «Астана медицина университеті», Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі. Колоректальды қатерлі ісік (КҚІ) қатерлі ісіктен болатын өлім-жітімнің екінші себебі және әлемде үшінші орын алады. Соңғы статистика табысы жоғары елдерде 50 жасқа дейінгі ересектер арасында CRP ауруының алаңдатарлық өсуін көрсетеді, бұл көрсеткіштер жылына 1-4% - ға артады. Скринингтік жетістіктер, соның ішінде колоноскопия ерте анықтау мен өмір сүруді жақсартуға мүмкіндік бергенімен, KRAS мутациялары бар метастаз жағдайлары шектеулі емдеу мүмкіндіктері мен мутацияға байланысты төзімділік механизмдеріне байланысты күрделі болып қала береді.

Мақсаты. Бұл зерттеу KRAS-тың метастаздық колоректальды қатерлі ісігі бар науқастарды емдеудің жекелендірілген стратегияларын оңтайландыру үшін арнайы клиникалық жағдайда көп платформалы KRAS мутациясына тестілеудің клиникалық маңыздылығын талдауға бағытталған.

Материалдар мен әдістер. Бұл зерттеуде KRAS мутациясы және көп мүшелі метастаздары бар кеш сатыдағы тік ішектің аденокарциномасы диагнозы қойылған 58 жастағы әйелдің жағдайы туралы хабарланды. Ішінара ішек өтімсіздігінен кейін пациентке холецистэктомиямен және метастаздарды жоюмен резекция жасалды, содан кейін FOLFOX әдісімен химиотерапия және мақсатты терапия (ТТ) жүргізілді. Бастапқы тұрақтануға қарамастан, метастаздар өкпе мен бауырда дамыды. KRAS нұсқасының мәртебесін растау үшін келесі ұрпақ секвенциясы (NovaSeq 6000), Сангер сиквинерлеу және тамшылатып цифрлық ПТР (ddPCR) кіретін көп платформалы генетикалық талдау қолданылды, бұл платформалар мен клиникалық маңыздылық арасындағы шамалы сәйкессіздіктерді анықтады.

Талқылау. KRAS мутациялары КҚІ емдеу стратегияларына, әсіресе EGFR ингибиторларының қолайлылығына айтарлықтай әсер етеді. Көп платформалы валидация клиникалық шешімдер қабылдау үшін өте маңызды нұсқаларды дәл анықтауға мүмкіндік береді. Бұл жағдай байқалған KRAS мутациясының емдеу нәтижелеріне әсерін ескере отырып, қосымша сынақтардың қажеттілігін көрсетеді. Емдеуді жоспарлаудың дәлдігін анықтау және жақсарту шектерін стандарттау үшін әртүрлі платформалық диагностикалық әдістерді қолдану ұсынылады.

Қорытынды. Бұл жағдай метастатикалық КҚІ-де KRAS мутациясының мультиплатформалық валидациясының клиникалық маңыздылығын көрсетеді, KRAS мутациясы бар КҚІ науқастарын емдеудің жекелендірілген стратегияларын оңтайландыру үшін жетілдірілген диагностикалық хаттамалардың әлеуетін көрсетеді.

Түйінді сөздер: колоректальды қатерлі ісік, метастаздар, NGS, KRAS гені, мутациялар.

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Tynyshtykbayeva N.Ye., Aitkulova A.M., Kadenova T.B., Rakhimova S.Ye., Samatkyzy D., Rogounovitch T.I., Kukanova A.M., Begimbetova D.A., Yermekbayeva B.A., Kozhamkulov U.A., Yerezhepov D.A., Akilzhanova A.R., Sarbassov D.D. Clinical relevance of KRAS mutation testing in metastatic colorectal using different sequencing platforms: a case report // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp. 221-229. doi 10.34689/SH.2024.26.5.026

Тыныштыкбаева Н.Е., Айтқұлова А.М., Каденова Т.Б., Рахимова С.Е., Саматқызы Д., Рогунувич Т.И., Куканова А.М., Бегимбетова Д.А., Ермекбаева Б.А., Кожамқұлов У.А., Ережепов Д.А., Ақильжанова А.Р., Сарбасов Д.Д. Клиническая значимость тестирования мутаций KRAS при метастатическом колоректальном раке с использованием различных платформ секвенирования: клинический случай // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (5). С. 221-229. doi 10.34689/SH.2024.26.5.026

Тыныштыкбаева Н.Е., Айтқұлова А.М., Каденова Т.Б., Рахимова С.Е., Саматқызы Д., Рогунувич Т.И., Куканова А.М., Бегимбетова Д.А., Ермекбаева Б.А., Кожамқұлов У.А., Ережепов Д.А., Ақильжанова А.Р., Сарбасов Д.Д. Түрлі сиквинерлеу платформаларын қолдану мен метастаталық колоректальды қатерлі ісіктегі KRAS мутациясын тексерудің клиникалық мәні: клиникалық жағдай // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (5). Б. 221-229. doi 10.34689/SH.2024.26.5.026

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is second in terms of mortality and third in the number of cases worldwide in the last decade. In recent years, the number of cases among young adults (younger than 50) has risen by 1%-4% in high-income countries, and with the given results, there is a prediction of an increase in cancer cases by 77% [1]. The reason for the rise among the younger generation is unknown, but there is a significant influence on the beginning of adulthood. The survival rate equals 65%, where the main survival predictor is stage diagnosis [2]. However, a healthy diet, physical activities, and uptake of screenings are considered protective. Colonoscopy screenings play a massive role in detecting early stages, increasing the survival rate [3]. However, selecting treatment regimens based on the tumor's genetic characteristics is essential. Single gene testing, such as KRAS, BRAF, and EGFR mutations, is commonly used in almost all cancer centres, primarily because of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines [4]. However, this approach only provides complete coverage of some relevant therapeutic targets since tumors' high biological heterogeneity likely affects therapeutic response. An example is the widespread KRAS mutation in human cancers, which, despite decades of research, remains a problematic therapeutic target; therapeutics directly targeting mutant KRAS still need to be developed. With the development of next-generation sequencing (NGS) technologies, assays have been expanded to panels of significant genes to identify tumor-specific driver mutations or those that can be targeted by FDA-approved or investigational new drugs [5]. However, the NGS method requires additional validation of the obtained results using various sequencing platforms.

Here, we present a case of multi-platform verification of KRAS gene mutation in multiorgan metastasis refractory to standard therapy.

Materials and methods

Archived Formalin-fixed, Paraffin-embedded (FFPE) tissue samples were obtained from a patient with multi-organ metastatic colorectal cancer for genomic sequencing. Representative FFPE blocks containing

more than 30-70% tumor cell was identified with pathological examination. A series of histological tissue sections 5-8µm thick from the selected samples were prepared on a microtome for each glass. Glass slides were subsequently stained with hematoxylin and eosin solutions according to the standard protocol. Morphological examination of glass slides stained with hematoxylin and eosin was performed on an Olympus BX53 microscope (Japan) at X100 magnification. DNA from glass slides was isolated using the ReliaPrep™ FFPE gDNA Miniprep Kit (Promega, USA). Some DNA samples were pre-treated with the enzyme uracil DNA glycosylase (UDG), which reduces artefacts and sequencing errors for comparison. Next-generation sequencing was performed using the TruSight Oncology 500 HT 523-gene targeted oncopanel according to the standard manufacturer's protocol (Illumina, USA) on the NovaSeq 6000 platform. Droplet digital PCR (ddPCR) will be performed using the ddPCR KRAS Screening Multiplex Kit (Bio-Rad Laboratories, USA) on the QX200 Droplet Digital PCR platform (Bio-Rad Laboratories, USA) according to the manufacturer's protocol. Sanger sequencing was performed with a set of primers for mutations in exon 2 of the KRAS gene: forward pair 5'TATTTGATAGTGTATTAACCTTATGTGTG3' and the reverse pair - 5' GAAACCTTTATCTGTATCAAAGAATG 3' on the capillary electrophoresis platform 3730XL Genetic Analyzer according to the manufacturer's instructions (Applied Biosystems).

Case presentation

A 58-year-old female patient visited her local clinic in 2018 due to the presence of blood in her stool and a worsening of her symptoms. Following a series of examinations, she was referred to the Kazakh Institute of Oncology and Radiology (KazIOR) for further evaluation and treatment leading to hospitalization for specialized treatment. A colonoscopy revealed a narrowed and obstructed lumen 15 cm from the anus, with infiltrated, irregular, and ulcerated mucosa that fragmented easily during biopsy. The diagnosis was rectal cancer. Immunohistochemical analysis confirmed the presence of grade 2 adenocarcinoma of the rectum, St IV (T4N1M1). A pelvic MRI showed uneven thickening of

the walls and narrowing of the lumen in the rectosigmoid section of the colon, extending up to 4.5 cm and involving all layers of the bowel. There were isolated lymph nodes measuring up to 5 mm in the periphery. The MRI findings indicated a neoplasm in the rectosigmoid region of the colon, along with uterine fibroids. An abdominal ultrasound revealed diffuse changes in the liver consistent with hepatosis, metastatic lesions in both liver lobes, chronic calculous cholecystitis, and signs of chronic bilateral pyelonephritis. No focal changes were detected in the retroperitoneal space. A cardiology consultation diagnosed the patient with stage 1 arterial hypertension and a risk level of 2, with no contraindications for specialized treatment.

The patient was discussed in a multidisciplinary team meeting on November 2018. Given the partial intestinal obstruction, the first step recommended was elective surgical intervention. In November 2018, the patient underwent laparotomy, abdominal cavity exploration, combined obstructive resection of the rectum with cholecystectomy, and removal of liver metastases, along with abdominal drainage.

The postoperative histological report indicated moderately differentiated adenocarcinoma of the rectum (GII) with ulceration, comedo necrosis, and inflammatory infiltration of the stroma. The tumor invaded all layers of the bowel wall and infiltrated the perirectal adipose tissue. No tumor cells were found at the resection margins. Metastases were identified in one of the two examined lymph nodes in the perirectal adipose tissue and in liver tissue. Chronic cholecystitis with xanthomatosis was also noted.

Molecular genetic testing for *KRAS* and *NRAS* mutations revealed the presence of a *KRAS* gene mutation in the sample analyzed.

DNA was isolated from the patient's FFPE tissue sample using the Wisard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, USA). Quantitative evaluation of the isolated DNA performed by spectrophotometric method on the Nanodrop 2000 device, and by fluorometric method using the Qubit™ dsDNA HS kit (Invitrogen) on the Qubit 2.0 device. Genomic sequencing performed on the NovaSeq 6000 platform using the TruSight Oncology 500 High Throughput kit according to the manufacturer's standard protocol (Illumina, USA). Sanger sequencing performed using two pairs of commercial PCR primers for *KRAS* gene mutations in exon 2 and exon 3 (Sigma Aldrich, USA) according to standard protocol with or without UDG enzyme pretreatment. ddPCR performed

on the QX200 (Bio-Rad, USA) device using cobas® *KRAS* Mutation Test (Roche, USA).

Sample materials conducted from FFPE blocks and were analyzed by pathomorphologist (Figure 1).

Patient had chemotherapy according to the scheme FOLFOX (oxaliplatin 130 mg, fluorouracil 600 m, fluorouracil 900 mg 22-hour infusion through a pump of disodium folinate 400 mg infusion through a pump of nafone premedication with sturgeon, dexamed). After a while target therapy (bevacizumab 400 mg) was recommended.

Patient received CT and TT for five years and were asked to participate in clinical trial for the Oxidative Drug Combination. And with the agreement of patient participated in 2 phases from 3,5g by increasing it by adding 3,5 g each time [6, 7].

The conclusion from the chest computed tomography (CT) scan, when compared to previous results, indicated metastatic lesions in both lungs, with a noted decrease in the size and number of these formations over time. Additionally, areas of pleuropulmonary fibrosis were observed in the lower and middle lobes of the right lung, suggesting stabilization of the condition with positive dynamics. Abdominal CT scans revealed metastatic lesions in the liver, with a formation in the right lobe that involved the right kidney, also showing a reduction in size over time. Furthermore, metastatic formations were found in the adipose tissue of the abdominal cavity, situated beneath the anterior abdominal wall and adjacent to loops of the colon, indicative of carcinomatosis, with a decrease in the size of these formations as well. When compared to the CT data from June 2023, the findings suggest stabilization of the process with positive dynamics. The pelvic MRI indicated that the rectal stump was thickened and in close proximity to the cervix, with signs of uterine fibroids present. The multidisciplinary team at the Oncology Center recommended adding two additional cycles of palliative chemotherapy (PCHT) and targeted therapy (TT) to the treatment plan, followed by maintenance therapy with TT.

Additionally, we utilized several sequencing platforms, including NovaSeq 6000, Sanger sequencing (both with and without Uracil DNA Glycosylase treatment), and droplet digital PCR (ddPCR), to ensure robust verification of *KRAS* mutations. Notably, while Sanger and ddPCR assays consistently identified the *KRAS* c.35G>A (p. Gly12Asp, G12D) mutation (Table 1), NovaSeq 6000 platform results unambiguously identified the *KRAS* c.35G>T (p. Gly12Val) variant (Table 2).

Table 1.

Summary of *KRAS* Mutation results by Sanger sequencings' and ddPCR.

Sanger sequencing without UDG Treatment	Sanger sequencing with UDG Treatment	ddPCR_ <i>KRAS</i> _c.12,c13 (G12A, G12C, G12D, G12S, G12V,G13D)_57bp	Clinical <i>KRAS</i> status
c.35G>A p.G12D	c.35G>A p.G12D	Mutated 14.6% MAF	<i>KRAS</i> mutant

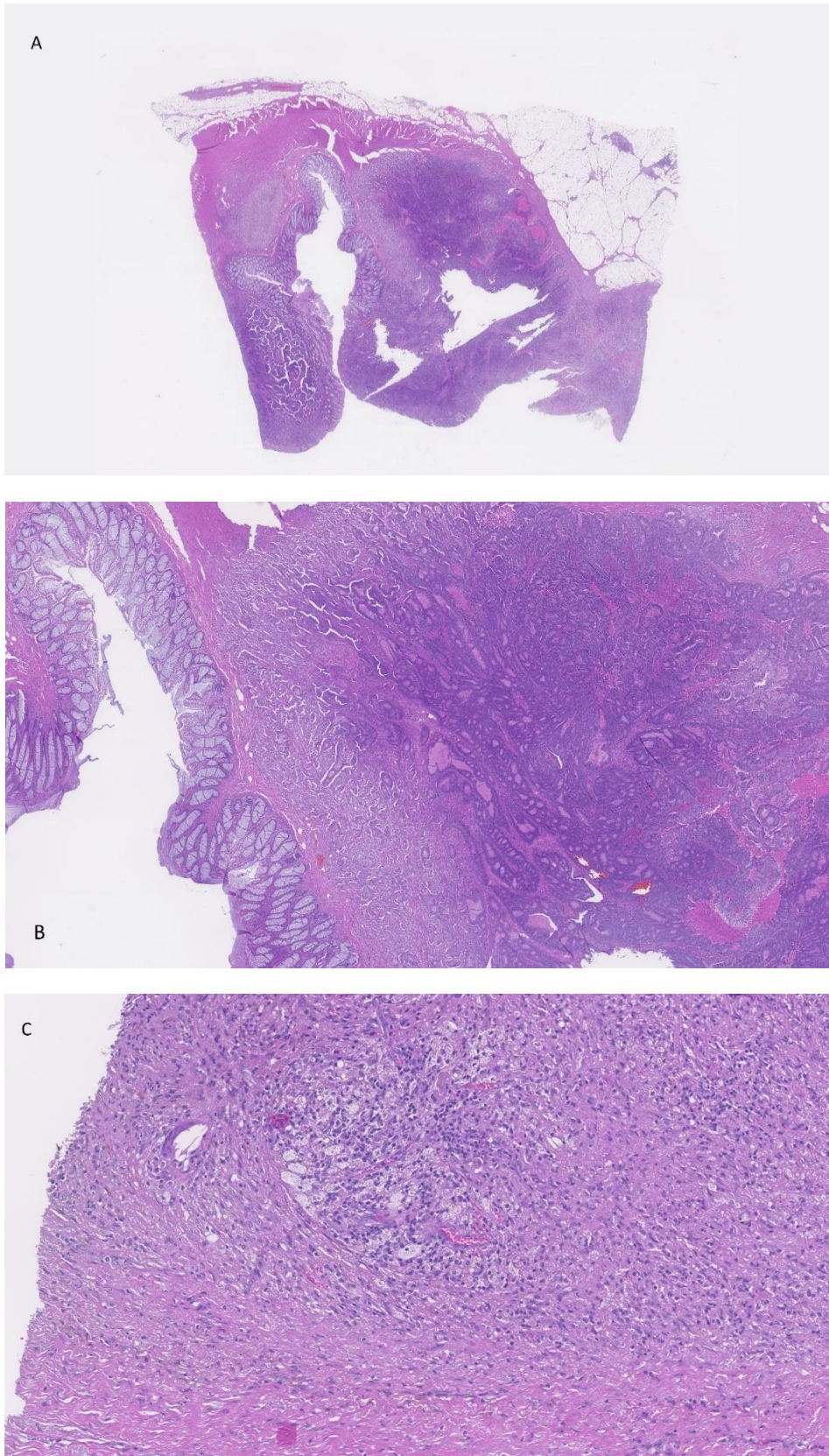


Figure 1. Histopathological and immunohistochemical images of a core biopsy of colon.

(A) Overview (hematoxylin and eosin (H&E) stain, 5x magnification).

(B) Adenocarcinoma (H&E stain, 10x magnification).

(C) Desmoplastic reaction in tumors with single scyrrhous sites. (H&E stain, 30x magnification).

Table 2.

Genetic mutations detected on NovaSeq 6000.

Gene Name	Chr	Position	ClinVar Significance	Variant	Protein Change	CDSChange	Consequence
<i>PIK3CA</i>	chr3	1,79E+08	likely pathogenic	Somatic	NP_006209.2: p.(Lys111Glu)	NM_006218.3: c.331A>G	missense variant
<i>APC</i>	chr5	1,12E+08	likely pathogenic; pathogenic	Somatic	NP_000029.2: p.(Arg1450Ter)	NM_000038.5: c.4348C>T	stop gained
<i>BMPR1A</i>	chr10	88683229	NA	Somatic	NP_004320.2: p.(Arg480Gln)	NM_004329.2: c.1439G>A	missense variant
<i>KRAS</i>	chr12	25398284	likely pathogenic; pathogenic	Somatic	NP_203524.1: p.(Gly12Val)	NM_033360.3: c.35G>T	missense variant
<i>AMER1</i>	chrX	63411291	NA	Somatic	NP_689637.3: p.(Arg626Ter)	NM_152424.3: c.1876C>T	stop gained

Discussion

This case highlights the complexities and importance of multi-platform validation in detecting clinically actionable mutations, specifically *KRAS* variants, in metastatic colorectal cancer (CRC). The clinical and therapeutic implications of *KRAS* mutations in CRC are profound, given their influence on treatment decisions, particularly in determining eligibility for targeted therapies like EGFR inhibitors [8-10]. Accurate mutation detection is therefore critical, as inconsistencies could directly affect patient outcomes. Our results showed different *KRAS* mutations when using different sequencing and driver mutation detection approaches in the same patient. Such discrepancies have been reported in previous studies, with platform-specific biases attributed to differences in sequencing chemistry, coverage depth, and bioinformatics pipelines. For instance, a study by Zehir et al. observed that distinct sequencing platforms could yield variability in detecting low-frequency mutations, potentially leading to conflicting clinical interpretations [11]. These discrepancies underscore the importance of complementary assays in clinical diagnostics, especially when single-platform findings diverge, as observed here with TruSight Oncology 500 panel on the NovaSeq 6000. Validation through multi-platform approaches aligns with best practices in precision oncology, as it can mitigate risks associated with platform-specific limitations and improve the accuracy of mutation reporting [12-16].

This case also illustrates the potential *KRAS* variants, like G12V, to uniquely influence therapeutic outcomes compared to more frequently observed variants such as G12D. Research has shown that *KRAS* mutation subtypes may differentially affect tumor response to specific therapies, including targeted treatments and immunotherapy [17]. For example, patients harboring *KRAS* G12C or G12V mutations have demonstrated varied responses to emerging targeted inhibitors, suggesting that accurate characterization of these mutations is vital for personalized treatment planning [18].

The implications of these findings suggest that future clinical protocols should advocate for standardized

cross-platform guidelines, particularly in cases where actionable mutations directly affect treatment selection. Standardizing thresholds for variant calling and sequencing depth across platforms, as advocated by Frampton et al., could further enhance diagnostic reliability, ensuring that discrepancies are minimized and that all clinically relevant variants are consistently detected [19]. These practices are increasingly important as clinical genomics integrates diverse NGS technologies, each with unique operational and interpretative characteristics [20]. Future studies are encouraged to explore these discrepancies further and develop optimized protocols that could be universally applied in clinical laboratories, ultimately improving the reliability of molecular diagnostics in oncology.

Conclusion

Sequencing of the cancer genome has fundamentally advanced our understanding of the biology of the disease and, more recently, has expanded approaches for monitoring tumors in the clinic and guiding treatment. Although cancer research increasingly relies on whole genome characterization, the clinical application of genomics has primarily been limited to targeted sequencing approaches designed to identify specific clinically relevant biomarkers. In some tumor types, such as colon cancer, lung cancer, and melanoma, it has become standard practice to profile tumors for recurrent targetable mutations. The results of this study highlight the clinical relevance of multi-platform validation of driver tumor mutations. Given the diversity of tumor types that may harbor potentially actionable mutations, genetic testing is needed to identify novel biomarkers that predict resistance response to therapy.

Acknowledgments. *The authors are grateful to the staff of the Kazakh National Institute of Oncology and Radiology for their assistance in collecting samples.*

Conflict of interest: *The authors declare no conflict of interest.*

Author contributions: *All authors contributed equally to the preparation of this material.*

Publication information: *This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.*

Funding: This research has been/was/is funded by the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (Grant No. AP22788205, BR24992841, BR24993023).

References:

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024. N 74. P. 229-63.
2. Akimoto N., Ugai T., Zhong R. et al. Rising incidence of early-onset colorectal cancer - a call to action. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021. N 18. P.230-243.
3. Phillips K.A., Liang S.Y., Ladabaum U., Haas J.S., Kerlikowske K., Lieberman D. et al. Trends in colonoscopy for colorectal cancer screening. *Med Care.* 2007. N 45. P. 160-7.
4. Zhu G., Pei L., Xia H., Tang Q., Bi F. Role of oncogenic KRAS in the prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Mol Cancer.* 2021. N 20. P. 138-143.
5. Begimbetova D., Sarsenbayeva A., Zhumadilov T., Yessirkepov M., Nurgozhin T., Tabyldiyev N. et al. The oxidative drug combination for suppressing KRAS G12D inducible tumour growth. *Biomed Res Int.* 2022. N 2022. P. 1-14.
6. Tsimberidou A.M., Iskander N.G., Hong D.S. et al. Personalized medicine in a phase I clinical trials program: the MD Anderson Cancer Center initiative. *Clin Cancer Res.* 2012. N 22. P. 6373-6383.
7. Wu X., Park M., Sarbassova D.A., Ying H., Lee MG, et al. A chirality-dependent action of vitamin C in suppressing Kirsten rat sarcoma mutant tumor growth by the oxidative combination: Rationale for cancer therapeutics. *International Journal of Cancer.* 2020. N 10. P. 2822–2828.
8. Drosten M., Barbacid M. Targeting the MAPK Pathway in KRAS-Driven Tumors. *Cancer Cell.* 2020. N 4. P. 543–550.
9. Wang Y., Kaiser C.E., Frett B., Li H. Targeting Mutant KRAS for Anticancer Therapeutics: A Review of Novel Small Molecule Modulators. *Journal of Medicinal Chemistry.* 2013. N 13. P. 5219–5230.
10. Atreya C.E., Yaeger R., Chu E. Systemic Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: From Current Standards to Future Molecular Targeted Approaches. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ.* 2017. N 37. P.246–256.
11. Zehir A., Benayed R., Shah R.H., Syed A., Middha S., Kim H.R. et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med.* 2017. N 23. P. 703-13.
12. Frampton G.M., Fichtenholtz A., Otto G.A., Wang K., Downing S.R., He J. et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nat Biotechnol.* 2013. N 31. P. 1023-31.
13. Hidewaki N., Masashi F. Whole genome sequencing analysis for cancer genomics and precision medicine. *Cancer Sci.* 2018. N 3. P. 513–522.
14. Blumenthal G.M., Mansfield E., Pazdur R. Next-Generation Sequencing in Oncology in the Era of Precision Medicine. *JAMA Oncol.* 2016. N 2. P. 13-4.
15. Milbury C.A., Creeden J., Yip W.K., Smith D.L., Pattani V., Maxwell K., Sawchyn B. et al. Clinical and analytical validation of FoundationOne@CDx, a comprehensive genomic profiling assay for solid tumors. *PLoS One.* 2022. N 3. doi: 10.1371/journal.pone.0264138.
16. Hayes D.F., Schott A.F. Personalized Medicine: Genomics Trials in Oncology. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2015. N 126. P.133-43.
17. Ryan M.B., Corcoran R.B. Targeting RAS-mutant cancers: is ERK the key? *Trends Cancer.* 2015. N 1. P. 183-98.
18. Dickler M.N., Tolaney S.M., Rugo H.S., Cortes J., Dieras V., Patt D. et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2017. N 23. P. 5218-24.
19. McGranahan N., Rosenthal R., Hiley C.T., Rowan A.J., Watkins T.B.K., Wilson G.A. et al. Clonal status of actionable driver events and the timing of mutational processes in cancer evolution. *Sci Transl Med.* 2015. N 283. P. 283ra54. Available from: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa1408>.
20. Yiming Zhong, Feng Xu, Jinhua Wu, Jeffrey Schubert, Marilyn M. Li Application of Next Generation Sequencing in Laboratory Medicine. *Lab Med.* 2021. N 41. P.25-43.

Author information:

Nuray Ye. Tynyshtykbayeva – Research assistant, Laboratory of genomic and personalized medicine, PI “National Laboratory Astana”. Astana, Republic of Kazakhstan. Postal address: Republic of Kazakhstan, Z05H0P9, Astana, Kabanbay Batyr Ave. 53. E-mail: nuray.tynyshtykbayeva@nu.edu.kz. Phone: +7 705 395 7303.

Tomiris B. Kadenova – Research assistant, Laboratory of genomic and personalized medicine, PI “National Laboratory Astana”, Astana, Republic of Kazakhstan. Postal address: Republic of Kazakhstan, Z05H0P9, Astana, Kabanbay Batyr Ave. 53. E-mail: tomiris.kadenova@nu.edu.kz. Phone: +7 708 922 47 62.

Saule Ye. Rakhimova – PhD, Leading researcher, Laboratory of genomic and personalized medicine, PI “National Laboratory Astana”, Astana, Republic of Kazakhstan. Postal address: Republic of Kazakhstan, Z05H0P9, Astana, Kabanbay Batyr Ave. 53. E-mail: saule.rakhimova@nu.edu.kz. Phone: +7 (7172) 69 45 97.

Diana Samatkyzy – Researcher, Laboratory of genomic and personalized medicine, PI “National Laboratory Astana”, Astana, Republic of Kazakhstan. Postal address: Republic of Kazakhstan, Z05H0P9, Astana, Kabanbay Batyr Ave. 53. E-mail: diana.samatkyzy@nu.edu.kz. Phone: +7 (7172) 69 47 30.

Tatiana Rogounovitch – MD, PhD, Professor of the Dept of Radiation Medical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki, Japan. Postal address: 1-12-4 Sakamoto, Nagasaki 852-8523. E-mail: tatiana.rogounovitch@gmail.com. Phone: +81 095 819 7122.

Asiya M. Kukanova - MSc, oncologist, PhD doctoral student of Astana Medical University Astana, Republic of Kazakhstan. Postal address: Republic of Kazakhstan, Z05H0P9, Astana, 49a Beibitshilik ave. E-mail: kukanova.a@amu.kz. Phone: +7 700-67-14.

Dinara A. Begimbetova – PhD, Leading researcher, Laboratory of molecular oncology, PI “National Laboratory Astana”, Astana, Republic of Kazakhstan. Postal address: Republic of Kazakhstan, Z05H0P9, Astana, Kabanbay Batyr Ave. 53. E-mail: dinara.begimbetova@nu.edu.kz. Phone: +7 (7172) 70-66-90.

Bakytgul A. Yermekbayeva – MD, Leading researcher, Laboratory of drug design and development, PI “National Laboratory Astana”, Astana, Republic of Kazakhstan. Postal address: Republic of Kazakhstan, Z05H0P9, Astana, Kabanbay Batyr Ave. 53. E-mail: byermekbayeva@nu.edu.kz. Phone: +7 (7172) 70 91 69.

Ulan A. Kozhamkulov – PhD, Leading researcher, Laboratory of genomic and personalized medicine, PI “National Laboratory Astana”, Astana, Republic of Kazakhstan. Postal address: Republic of Kazakhstan, Z05H0P9, Astana, Kabanbay Batyr Ave. 53. E-mail: ulan.kozhamkulov@nu.edu.kz. Phone: +7 (7172) 69 49 77.

Dauren A. Yerezhepov – PhD, Leading researcher, Laboratory of genomic and personalized medicine, PI “National Laboratory Astana”, Astana, Republic of Kazakhstan. Postal address: Republic of Kazakhstan, Z05H0P9, Astana, Kabanbay Batyr Ave. 53. E-mail: dauren.yerezhepov@nu.edu.kz. Phone: +7 (7172) 69 46 53.

Ainur R. Akilzhanova – MD, PhD, Head of the Laboratory of genomic and personalized medicine, PI “National Laboratory Astana”, Acting director the Center Life Sciences, PI “National Laboratory Astana”, Astana, Republic of Kazakhstan. Postal address: Republic of Kazakhstan, Z05H0P9, Astana, Kabanbay Batyr Ave. 53. E-mail: akilzhanova@nu.edu.kz. Phone: +7 (7172) 70 65 01.

Dos Zh. Sarbassov – PhD, General Director, PI “National Laboratory Astana”, Astana, Republic of Kazakhstan. Postal address: Republic of Kazakhstan, Z05H0P9, Astana, Kabanbay Batyr Ave. 53. E-mail: dos.sarbassov@nu.edu.kz. Phone: +7 (7172) 70 58 73.

Corresponding Author:

Akbota M. Aitkulova – PhD, Senior researcher, Laboratory of genomic and personalized medicine, PI “National Laboratory Astana”, Astana, Republic of Kazakhstan.

Postal address: Republic of Kazakhstan, Z05H0P9, Astana, Kabanbay Batyr Ave. 53.

E-mail: akbota.aitkulova@nu.edu.kz.

Phone: +7(7172) 70 59 47

Получена: 24 Апреля 2024 / Принята: 15 сентября 2024 / Опубликовано online: 31 Октября 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.027

УДК 61.616.423



ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИИ НЕЯСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Фарида Е. Рустамова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5259-6171>

Райхан У. Мухамбетова²,

Шахназ И. Иминова¹, <https://orcid.org/0009-0008-5047-4155>

Айша Е. Баймолда¹, <https://orcid.org/0009-0007-2026-1389>

Наргиз А. Әбдіхалық¹, <https://orcid.org/0009-0007-0871-3792>

Шыңғыс Е. Сқақбаев¹, <https://orcid.org/0009-0008-6916-6777>

¹ НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;

² Городская больница скорой неотложной помощи, г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Лимфатические узлы - это небольшие железы, необходимые, для фильтрации жидкости из лимфатической системы. Лимфаденопатия - это пальпируемое увеличение лимфатического узла диаметром более 1 см. Этиология включает в себя инфекционные и аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, лимфопролиферативные нарушения, прием определенных лекарственных препаратов. Лимфаденопатии могут быть генерализованными и локализованными.

Зачастую, пациенты не знают об увеличении лимфоузлов, и лимфаденопатия выявляется врачом при объективном осмотре. Генерализованная лимфаденопатия, с поражением 2-х и более групп лимфатических узлов, может указывать на основное онкологическое или системное заболевание.

В статье представлен случай генерализованной лимфаденопатии неизвестной этиологии, которая сопровождалась полисерозитом и другими клиническими проявлениями, указывающими на наличие основного онкологического или системного заболевания.

Ключевые слова: лимфаденопатия, полисерозит, диагностические критерии, метастазы.

Abstract

DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE OF GENERALIZED LYMPHADENOPATHY OF UNKNOWN ETIOLOGY

Farida Y. Rustamova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5259-6171>

Raikhan U. Mukhambetova²,

Shakhnaz I. Iminova¹, <https://orcid.org/0009-0008-5047-4155>

Aisha Y. Baimolda¹, <https://orcid.org/0009-0007-2026-1389>

Nargiz A. Abdykhalyk¹, <https://orcid.org/0009-0007-0871-3792>

Shyngys Y. Skakbayev¹, <https://orcid.org/0009-0008-6916-6777>

¹ Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

² Hospital of a fast emergency aid of the city named Almaty, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Lymph nodes are small glands needed to filter fluid from the lymphatic system. Lymphadenopathy is a palpable enlargement of a lymph node with a diameter of more than 1 cm. Etiology includes infectious and autoimmune diseases, malignant neoplasms, lymphoproliferative disorders, and taking certain medications. Lymphadenopathy can be generalized and localized.

Often, patients are unaware of enlarged lymph nodes and lymphadenopathy is detected by a doctor during an objective examination. Generalized lymphadenopathy, with lesions 2 or more groups of lymph nodes may indicate an underlying cancer or systemic disease.

The article presents a case of generalized lymphadenopathy of unknown etiology, which was accompanied by polyserositis and other clinical manifestations indicating the presence of an underlying oncological or systemic disease.

Key words: lymphadenopathy, polyserositis, diagnostic criteria, metastases.

Түйіндеме

**БЕЛГІСІЗ ЭТИОЛОГИЯНЫҢ ЖАЛПЫЛАНҒАН
ЛИМФАДЕНОПАТИЯСЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ
ЖАҒДАЙЫНЫҢ СИПАТТАМАСЫ****Фарида Е. Рустамова¹**, <https://orcid.org/0000-0002-5259-6171>**Райхан У. Мухамбетова²,****Шахназ И. Иминова¹**, <https://orcid.org/0009-0008-5047-4155>**Айша Е. Баймолда¹**, <https://orcid.org/0009-0007-2026-1389>**Наргиз А. Әбдіхалық¹**, <https://orcid.org/0009-0007-0871-3792>**Шыңғыс Е. Сқақбаев¹**, <https://orcid.org/0009-0008-6916-6777>¹ С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;² Алматы Қалалық жедел шұғыл көмек көрсету ауруханасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Лимфа түйіндері - бұл лимфа жүйесінен сұйықтықты сүзуге қажет шағын бездер. Лимфаденопатия - диаметрі 1 см-ден асатын лимфа түйінінің пальпацияланатын ұлғаюы. Этиологиясына жұқпалы және аутоиммундық аурулар, қатерлі ісіктер, лимфопролиферативті бұзылулар, кейбір дәрі-дәрмектерді қабылдау жатады. Лимфаденопатия жалпыланған және локализацияланған болуы мүмкін.

Көбінесе пациенттер лимфа түйіндерінің ұлғаюын білмейді және лимфаденопатияны дәрігер объективті тексеру кезінде анықтайды. Жалпыланған лимфаденопатия, зақымданулары бар

Лимфа түйіндерінің 2 немесе одан да көп топтары негізгі қатерлі ісік немесе жүйелі ауруды көрсетуі мүмкін.

Мақалада полисерозитпен және негізгі онкологиялық немесе жүйелік аурудың болуын көрсететін басқа да клиникалық көріністермен жүретін белгісіз этиологияның жалпыланған лимфаденопатия жағдайы берілген.

Түінді сөздер: лимфаденопатия, полисерозит, диагностикалық критерийлер, метастаздар.

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Рустамова Ф.Е., Мухамбетова Р.У., Иминова Ш.И., Баймолда А.Е., Әбдіхалық Н.А., Сқақбаев Ш.Е. Описание клинического случая генерализованной лимфаденопатии неясной этиологии // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (5). С. 230-235. doi 10.34689/SH.2024.26.5.027

Rustamova F.Y., Mukhambetova R.U., Iminova Sh.I., Baimolda A.Y., Abdykhalyk N.A., Skakbayev Sh.Y. Description of a clinical case of generalized lymphadenopathy of unknown etiology // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp. 230-235. doi 10.34689/SH.2024.26.5.027

Рустамова Ф.Е., Мухамбетова Р.У., Иминова Ш.И., Баймолда А.Е., Әбдіхалық Н.А., Сқақбаев Ш.Е. Белгісіз этиологияның жалпыланған лимфаденопатиясының клиникалық жағдайының сипаттамасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (5). Б. 230-235. doi 10.34689/SH.2024.26.5.027

Введение

Лимфаденопатия обозначает аномальное увеличение или консистенцию лимфатических узлов. Несмотря на стремительное развитие медицины в области лабораторной и инструментальной диагностики, основную роль в диагностике лимфаденопатии занимает тщательный объективный осмотр пациента. Ранее лимфаденопатией являлось увеличение лимфатического узла более 1 см. Однако из этого определения есть исключения - паховые лимфатические узлы, размером более 1,5 см. [1]

Лимфаденопатия неясной этиологии достаточно редко встречается в общей популяции (<1%). Однако, при данной патологии правильная постановка диагноза требует обширной и тщательной дифференциальной диагностики, так как вероятность злокачественного заболевания высока. [6]

Если этиология неясна, то лимфаденопатия классифицируется как локализованная или генерализованная. При диагностике локализованной

лимфаденопатии нужно учитывать область поражения и характер дренажа из лимфатических узлов. Обследование пациента может включать методы визуальной диагностики, биопсию, данные лабораторных анализов. Также учитывается локализация поражения, клиническая картина и наличие факторов риска. Основными факторами, указывающими на злокачественный характер, являются: мужской пол, белая раса, возраст старше 40 лет, лимфаденопатия надключичной области, а также наличие в клинической картине таких системных симптомов, как лихорадка, ночная потливость и необъяснимая потеря веса. [4]

Установление причин генерализованной лимфаденопатии - симптома множества заболеваний - остается сложной задачей.

Возможная этиология лимфаденопатии включает бактериальные, вирусные и грибковые, микобактериальные инфекции, некоторые иммунные заболевания - системная красная волчанка,

ревматоидный артрит, злокачественные новообразования - лимфома, лейкомия, рак головы и шеи. [5]

Лимфаденопатия представляет собой сложно диагностируемую патологию, так как является первым признаком нарушения иммунной системы, особенно важной при диагностике злокачественных заболеваний. Учитывая большое количество возможных причин и сложность своевременного распознавания лимфаденопатии, что приводит к поздней диагностике. [2]

Основная часть лимфаденопатий является локализованными - около 75%, из них 50% составляют лимфаденопатии головы и шеи. Генерализованная лимфаденопатия, затрагивающая 2 и более смежные области встречается в оставшихся 25% случаев. [3]

Целью данной статьи является демонстрация клинического случая генерализованной лимфаденопатии неясной этиологии, этапов диагностики, сложности и неоднозначности постановки диагноза и ведения.

Женщина А. 54 лет поступила в приемный покой городской больницы скорой неотложной помощи г. Алматы с жалобами на одышку в покое, массивные отеки на нижних конечностях, периодические давящие боли за грудиной, без иррадиации, купируемые самостоятельно, перебои в работе сердца, кашель, общую слабость.

Из анамнеза заболевания: данное ухудшение состояния в течение 3-х месяцев, когда стали беспокоить одышка при малейшей физической нагрузке, отеки на нижних конечностях, в ноябре отмечала субфебрильные повышения температуры, частые носовые кровотечения. Амбулаторно неоднократно обследовалась, осмотрена кардиологом, гематологом, ЛОР врачом. С 09.03.2023 г. по 05.04.2023 г. в связи с ухудшением состояния в виде нарастания одышки, массивных отеков на нижних конечностях, выраженной слабости находилась в БСНП г. Алматы на стационарном лечении с диагнозом: Внебольничная пневмония нижней доли правого легкого, средней степени тяжести. ДН 1 степени. Гидроторакс справа. Легочная гипертензия. Экссудативный плеврит справа. ИБС. СН со сниженной ФВ - 43%. Артериальная гипертензия 2 степени, высокий риск ССО. Экссудативный перикардит. Анемия легкой степени на фоне воспалительного процесса. Генерализованная лимфаденопатия неизвестного генеза. MTS?

Из анамнеза жизни: Наследственность не отягощена. Пациентка состоит на Д-учете у терапевта по месту жительства. Хронические заболевания: Артериальная гипертензия. ИБС. Вредных привычек нет. Перенесенные операции: Кесарево сечение 2005 г., Холецистэктомия 02.12.2022г.

При объективном осмотре при поступлении от 09.03.2023 г.: общее состояние тяжелой степени тяжести за счет полисерозита. Сознание ясное, на вопросы отвечает корректно, адекватна, астенизирована. Температура тела 36,6С. Рост - 160 см. Вес - 60 кг. ИМТ 23,4 кг/м² - в норме. Кожные покровы бледной окраски, умеренно влажные, чистые. Видимые слизистые бледные. При аускультации в легких

дыхание, ослабленное везикулярное, не прослушивается справа, хрипов нет. ЧДД -25 в мин. SO₂ без кислорода 94%. Тоны сердца приглушены, ритм неправильный, тахикардия ЧСС 80-120 уд/мин. АД на обеих руках - 120/80 мм рт.ст. Диурез малыми порциями. Массивные отеки на нижних конечностях.

Проведенные лабораторные исследования:

Общий анализ крови:

	от 10.03.2023	от 27.03.2023	от 01.04.2023
Лейкоциты	4.50 10 ³ /μL	5.40 10 ³ /μL	11.30 10³/μL
Эритроциты	4.04 10 ⁶ /μL	3.75 10 ⁶ /μL	4.26 10 ⁶ /μL
Гемоглобин	112.00 g/L	98.00 g/L	113.00 g/L
Гематокрит	33.80%	32.40%	35.60%
Тромбоциты	197.00 10 ³ /μL	225.00 10 ³ /μL	206.00 10 ³ /μL
СОЭ	19 мм/час	22 мм/ч	20мм/ч

Общий анализ мочи: изменения в динамике виде глюкозурии, протеинурии, незначительной гематурией возможно связано в неправильным сбором мочи

ОАМ	от 10.03.2023	от 31.03.2023
Прозрачность	Прозрачная	Мутная
Количество	40,0 mL	50,0 mL
Цвет	COLORLESS	LIGHT YELLOW
Глюкоза	- mmol/L	4+ mmol/L
Белок	- g/L	1+ g/L
Билирубин	- umol/L	- umol/L
Уробилиноген	NORMAL umol/L	
pH	7.00	5.50
Относительная плотность	<1.005	>1.030
Кровь	- mg/L	1+ mg/L
Кетоны	- mmol/L	-
Нитриты	-	-
Лейкоциты	- Leu/uL	-

Электролиты от 10.03.2023 г.: Натрий 128,9 ммоль/л; Калий 3,89 ммоль/л;

Коагулограмма

	от 10.03.2023	от 03.04.2023
Протромбированное время	14.20 sec	14.60 sec
Протромбированный индекс	77.00%	76.00%
МНО	1.13	1.15
Фибриноген	7.10 sec	5.10 sec
по Клаусу	2.46 g/L	3.96 g/L
АЧТВ	37.90 sec	50.60 sec
Д-димер	0.93 mg/L	0,56 mg/L

Биохимический анализ крови:

	от 10.03.2023	от 31.03.2023	от 03.04.2023
Общий белок	71.62 g/L	69.24 g/L	64.43 g/L
Альбумин	37.17 g/L	39.16 g/L	34.56 g/L
Мочевина	6.33 mmol/L	3.83 mmol/L	4.97 mmol/L
Креатинин	75.43 umol/L	75.24 umol/L	35.27 umol/L
Глюкоза	8.33 mmol/L	6.61 mmol/L	5.74 mmol/L
АЛТ	12.72 U/L	14.41 U/L	9.70 U/L
АСТ	17.99 U/L	25.54 U/L	15.85 U/L

Билирубин общий	11.09 umol/L	14.37 umol/L	13.82 umol/L
Холестерин общий	2.96 mmol/L		
Триглицериды	0.63 mmol/L		
Амилаза общая	40.16 U/L	44.68 U/L	35.08 U/L
C-реактивный белок	1.67 mg/L	2.77 mg/L	
Ревматоидный фактор	7.82 IU/ml		
Холестерин ЛПВП	1.00 mmol/L		
Холестерин ЛПНП	1.77 mmol/L		
Ферритин в сыворотке		92.95 ug/L	

Учитывая анемию у пациентки, повышенный уровень ферритина подтверждает наличие воспалительного процесса или злокачественных заболеваний.

Бактериальный посев плевральной жидкости от 21.03.2023 г.: выделены Pseudomonas aeruginose. Pseudomonas aeruginosa является самым частым возбудителем нозокомиальных инфекций в частности: пневмонии, воспалительных процессов мочеполовой системы.

С целью исключения онкопроцесса в малом тазу выполнен анализ онкомаркера СА 125 от 28.03.2023 г.: - **80.17 U/ml- повышен**, в норме не должен превышать 20 U/ml

Скрининг на аутоиммунные ревматические заболевания не выявил системного заболевания:

Иммунодиагностическое исследование от 31.03.2023г:	
ANCA - screen	0,1 (норма менее 10МЕ/мл)
ANA - Detect	6,9 (норма менее 1,0)
ДНК двуцепочечная IgG	3,9 (норма менее 20 Ме/мл)

09.03.2023 г. ЭХО КГ
Во время исследования аритмия с ЧСС 67-102 уд/мин. Умеренный выпот в перикарде (ЗСЛЖ 1,1 см, ЗСПП 0,6 см, за боковой стенке ЛЖ - 1,7см, ЗСПЖ - 0,9см) количество жидкости около 430-600 мл. Аорта не расширена. Стенка аорты уплотнена. Склероз и кальциноз АК. Аортальная регургитация 1-2ст. Парадоксальное движение МЖП. Умеренная дилатация обоих предсердий. Расширение ЛА. Систолическая функция ЛЖ удовлетворительная. Систолическая функция ПЖ снижена. Митральная регургитация 1ст. Трикуспидальная регургитация 2-3 ст. Легочная регургитация 1ст. Выраженная гипертрофия МЖП и ЗСЛЖ. Умеренная ЛГ. Правый желудочек- 2,5 см. ПП – 4,2 x 4,9 см. Легочная артерия- 2,8 см. НПВ- 2,6 см на вдохе - 1,5 см. TAPSE- 1,2 см. ЛАД- 41 мм.рт.ст. ЕТ/АТ- 0,30мм с.б.б. ср. ЛА- 36 мм с.б.б Соотношение ПЖ к ЛЖ- 0,78 см.

По данным УЗИ органов брюшной полости и почек определяется наличие серозита в малом тазу и паранефральном пространстве.

Иммуноблот скрининг на аутоиммунные ревматические заболевания от 05.04.2023 г.

Антинуклеарный фактор на клетках HEp-2 Показатель Результат Реф. интервал АНФ, титр менее 1:80 - отрицательный! <1:80 - отрицательный; ≥1:80 - положительный; Тип свечения (АНФ) АС-0 Цитоплазма - отрицательная! Хроматин – отрицательный! Наименование Результат Реф.интервал комментарии dsDNA - | 0,0 U/ml 9,5 – 10,0 >10 отрицательный СЕНР-В - | 0,0 U/ml (+) 8,0 | +10,0 отрицательный Sm - | 0,0 U/ml (+) 8,0 | +10,0 отрицательный RNP/Sm - | 0,0 U/ml (+) 8,0 | +10,0 отрицательный Scl-70 - | 0,0 U/ml (+) 8,0 | +10,0 отрицательный SS-B/La - | 0,0 U/ml (+) 8,0 | +10,0 отрицательный SS-A(60kD) - | 0,0 U/ml (+) 8,0 | +10,0 отрицательный SS-A(52kD) - | 0,0 U/ml (+) 8,0 | +10,0 отрицательный

Были проведены инструментальные исследования с целью дифференциальной диагностики:

ЭКГ от 09.03.2023 г.: синусовая аритмия, ЧСС 60-75 уд./мин. ЭОС резко отклонена вправо. Блокада задней ветви ЛНПГ. Не исключаются рубцовые изменения по передней стенке ЛЖ.

ЭКГ от 30.03.2023 г.: ритм синусовый с ЧСС 85 уд.мин, ЭОС нормальное положение, рубцовые изменения по передней стенке, гипертрофия левого желудочка

Ультразвуковое исследование плевральных полостей	
09.03.2023	Справа 600-750мл, слева нет
13.03.2023	Справа 300-350мл, слева нет.
15.03.2023	Справа 700-750 мл, слева нет
20.03.2023	Справа 900-1000 мл, слева нет
31.03.2023	Справа 50- 100 мл, слева нет (после пункции)

Несмотря на проводимую медикаментозную терапию отмечалось нарастание жидкости в плевральной полости справа, что явилось обоснованием для выполнения плевральной пункции.

27.03.2023 г. ЭХО КГ в динамике
Выпот в перикарде по задней стенке ЛЖ 1,1 см, по боковой стенке ЛЖ 0,8 см, по передней стенке ПЖ 0,6 см, по правому предсердию 0,2 см; количество жидкости около 300 мл. Аорта не расширена. Стенка аорты уплотнена. Кальциноз АК. Аортальная регургитация 1-2 ст. Умеренная дилатация обеих предсердий. Систолическая функция ЛЖ незначительно снижено. Систолическая функция ПЖ снижена. Митральная регургитация 1-2 ст. Трикуспидальная регургитация 2 ст. Легочная регургитация 1 ст. Гипертрофия МЖП и ЗСЛЖ. Умеренная ЛГ. Гипокинез базального сегмента передне - перегородочной стенки ЛЖ. Правый желудочек- 2,8 см. ПП – 4,3 x 5,0 см. Легочная артерия- 2,8 см. НПВ- 2,3 см на вдохе - 2,0 см. TAPSE-1,3 см. ЛАД- 41 мм.рт.ст. ЕТ/АТ- 0,33 мм с.б.б. ср. ЛА - 29 мм с.б.б Соотношение ПЖ к ЛЖ- 0,7 см. В динамике отмечается увеличение размеров ПП, хотя показатели легочной гипертензии, наличие жидкости в перикарде без изменений.

УЗИ ОБП и почки от 10.03.2023 г.: СПХЭ. Диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Свободная жидкость в малом тазу. Умеренная

каликоэктазия справа. Выпот панефральном пространстве справа. Истончение паренхимы левой почки.

УЗИ органов малого таза (матки, шейки матки, яичника) от 14.03.2023 г. Заключение: Выпот в ОМТ. Инвалютивные изменения в ОМТ.

МРТ органов малого таза от 28.03.2023 г. Заключение: Миома матки (по классификации FIGO 3 тип). Инвалютивные изменения органов малого таза. Свободная жидкость в малом тазу. **Лимфоаденопатия паховых областей с двух сторон.**

Ультразвуковое исследование щитовидной железы от 14.03.2023 г.

Заключение: Гипоплазия щитовидной железы. Диффузные изменения паренхимы обеих долей щитовидной железы.

Также учитывая выраженную одышку, нарушение ритма нельзя исключить ТЭЛА, поэтому пациентке было проведено УЗДГ вен нижних конечностей.

Ультразвуковая доплерография вен нижних и верхних конечностей от 14.03.2023 г. Заключение: Данных за тромбоз вен нижних конечностей не выявлено.

Ультразвуковое исследование (линейный) от лимфоузлов 28.03.2023г.: Лимфоаденопатия подчелюстной области с обеих сторон, шейной области с обеих сторон, надключичной области справа, подключичной области справа, паховой области с обеих сторон (не исключается Мts). Реактивный лимфаденит надключичной области слева и подмышечной области с обеих сторон.

В целях поиска онкопроцесса в грудной и брюшной полостях выполнено КТ-органов:

КТ-исследование органов грудной клетки	
09.03.2023г	Правосторонняя нижнедолевая пневмония. Выпот в плевральную полость справа. Перикардит. Кардиомегалия. Конгломераты внутригрудных лимфоузлов.
28.03.2023 г.: с контрастом Ультравист 370	Правосторонняя нижнедолевая пневмония. Выпот в плевральную полость справа. Перикардит. Кардиомегалия. Конгломераты внутригрудных лимфоузлов. Признаки хронического бронхита. КТ - данных за патологических очагов накопления контраста в грудной клетке, а также очагов патологической деструкции в костных структурах не выявлено.
КТ исследование органов брюшной полости	
28.03.2023 г.: с контрастом Ультравист 370	СПХЭ. Умеренная гепатомегалия. Диффузные изменения паренхимы печени (не исключается «сердечный цирроз» печени). Хронический пиелонефрит. Умеренная свободная жидкость в брюшной полости. КТ - данных за патологических очагов накопления контраста в брюшной полости, а также очагов патологической деструкции в костных структурах не выявлено

В период диагностического поиска пациентка была консультирована узкими специалистами:

специалист	Диагноз, рекомендации
кардиохирург от 10.03.2023	На момент консультации показаний к перикардоцентезу нет. Рекомендована консервативная терапия. ЭХОКГ в динамике
хирург от 11.03.2023	Диагноз: экссудативный плеврит справа. Проведена пункция плевральной полости справа Рекомендации: Лечение основного заболевания Р-ОГК, УЗИ – плевральной полости
эндокринолог от 14.03.2023	Диагноз: Диффузно-эндемический зоб, эутиреоз. Рекомендации: Стол 10. Наблюдение у эндокринолога по месту жительства. Витамин Д через 3 месяца. ТТГ, свТ4, свТ3 через 6 месяцев.
онколог от 15.03.2023	Необходимо дообследование. Рекомендации: СА 125, ЭФГДС, КТ ОГК с контрастом, КТ ОБП с контрастом, КТ ОМТ с контрастом, УЗИ периферических лимфатических узлов.
от 23.03.2023	на основании выше перечисленных обследований данных за онкологию не выявлено. Рекомендации: КТ в динамике.
гематолог от 27.03.2023	Диагноз: Анемия легкой степени на фоне воспалительного процесса. Рекомендации: 1- лечение основного заболевания 2- санация очагов инфекции 3- фолиевая кислота по 1т*3рд 10 дней 4- онкопоиск, онколог 5- контроль ОАК в динамике
фтизиатр от 30.03.2023 г.	Рекомендации: 1. Мокрота на чувствительность 2. Курс НАБТ с учетом чувствительности. 3. Рентгенконтроль в динамике. Рентген архив поднять. 4. Дообследование у фтизиатра по м/ж.
ревматолог от 04.04.2023	Диагноз: на момент осмотра данных за СЗСТ нет.

На фоне проведенного лечения при выписке отмечается незначительное улучшение состояния пациентки в виде уменьшения одышки, стабилизации гемодинамики, уменьшения отеков на нижних конечностях.

После выписки, 18.04.2023 г. пациентка самостоятельно обратилась в Республиканский Институт Онкологии, где был выставлен предварительный диагноз: "Образование языка" и проведена биопсия, результаты биопсии неизвестны, так как пациентка повторно не обращалась. Хотя в марте 2023г пациентка была направлена на биопсию лимфоузлов, результат не подтвердил онкопатологию. По данным литературы ложноотрицательные результаты возникают вследствие раннего или

частичного поражения лимфатических узлов, неопытности в цитологии лимфатических узлов, нераспознанных гетерогенных лимфом и ошибок при взятии образцов [7].

По данным электронной системы поликлиники, где пациентка состояла на учете выяснено, что последняя госпитализация была с 13.05.2023 по 25.05.2023 в городскую клиническую больницу №7, куда больная поступила с судорогами и потерей сознания.

По данным электронной системы поликлиники стало известно о смерти пациентки 29.08.2023 г.

К сожалению, позднее выявление у данной пациентки опухолевого образования языка, дебютом которого возможно явилась генерализованная лимфаденопатия с полисерозитом, и присоединением полиорганной недостаточности, явилось причиной гибели больной. По данным литературы спектры этиологической структуры при локальной и генерализованной лимфаденопатии радикально отличаются. При локальной лимфаденопатии соотношение опухоль/не опухоль составляет 1:1 (48% и 52% соответственно), при генерализованной - в 90% случаев выявляется опухоль и только в 10% подтверждается неопухольный генез ЛАП [8].

Несмотря на следование протоколам клинических рекомендаций, проведенных лабораторных и инструментальных исследований выставить окончательный диагноз у данной пациентке не удалось, так как это требовало времени, согласованности стационарного и амбулаторного звена здравоохранения, а также вовлеченности пациента в выставлении диагноза. Кроме того верификация онкопатологии на ранних стадиях трудно выполнимо, в связи с чем идет запоздалая диагностика, а следовательно и лечение.

В заключении представленный нами клинический случай демонстрирует сложность выявления не только этиологии генерализованной лимфаденопатии, но и тактику ведения пациентов. Самыми частыми проявлениями генерализованной лимфаденопатии могут быть онкологические и/или системные заболевания. Поэтому важное значение имеет раннее

привлечение мультидисциплинарной команды для проведения дифференциальной диагностики и определения дальнейшей тактики ведения таких пациентов.

Литература:

1. Ali M., Elhatw A., Hegazy M., Albeyoumi H., Sakr N., Deyab A.M., Soliman A.Y., Said E., Samir Elbehwashy A., Nassar M., Alfishawy M. The Evaluation of Lymphadenopathy in a Resource-Limited Setting. *Cureus*. 2022 Oct 24. 14(10):e30623. doi: 10.7759/cureus.30623. PMID: 36426328. PMCID: PMC9681672.
2. Costagliola G., Consolini R. Lymphadenopathy at the crossroad between immunodeficiency and autoinflammation: An intriguing challenge. *Clin Exp Immunol*. 2021 Sep. 205(3):288-305. doi: 10.1111/cei.13620. Epub 2021 Jun 20. PMID: 34008169. PMCID: PMC8374228.
3. Ferrer R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 1998 Oct 15. 58(6):1313-20. PMID: 9803196.
4. Gaddey H.L., Riegel A.M. Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2016 Dec 1. 94(11):896-903. PMID: 27929264.
5. Mohseni S., Shojaieard A., Khorgami Z., Alinejad S., Ghorbani A., Ghafouri A. Peripheral lymphadenopathy: approach and diagnostic tools. *Iran J Med Sci*. 2014 Mar. 39(2 Suppl):158-70. PMID: 24753638. PMCID: PMC3993046.
6. Richner S., Laifer G. Peripheral lymphadenopathy in immunocompetent adults. *Swiss Med Wkly*. 2010 Feb 20. 140(7-8):98-104. doi: 10.4414/smw.2010.12892. PMID: 20069473.
7. Heidi L. Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis *Am Fam Physician*. 2016;94(11):896-903
8. Савина Т.А. Лимфаденопатии различной этиологии в клинике туберкулеза периферических лимфатических узлов. Дисс.докт.мед.наук. Москва, 1997; с. 450.

Контактная информация:

Рустамова Фариды Ерашимовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры Внутренних болезней КазНМУ им. С. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г.Алматы, ул. Радостовца 124 кв.59,

E-mail: rustamova.f@mail.ru

Телефон: +7 (701) 6625736

Received: 05 June 2024 / Accepted: 09 October 2024 / Published online: 31 October 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.5.028

УДК 618.714-005.1



EMBOLIZATION OF THE UTERINE ARTERIES FOR LATE POSTPARTUM HEMORRHAGE DUE TO METROENDOMETRITIS: A CLINICAL CASE

Zhansulu E. Akylzhanova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6855-127X>

Gulyash A. Tanysheva², <https://orcid.org/0000-0001-9531-5950>

Ruslan B. Tultaev³, <https://orcid.org/0009-0003-6352-8734>

Gulshat T. Bilyalova¹, <https://orcid.org/0009-0003-3621-967X>

Dana M. Nurmagambetova¹, <https://orcid.org/0009-0003-9456-1721>

Zamira S. Shaimukhanova, <https://orcid.org/009-006-8654-9759>

Aida T. Mirimkhanovna, <https://orcid.org/0009-0002-7163-1398>

¹ Astana Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Astana, Republic of Kazakhstan;

² NJSC "Semey Medical University", Department of Obstetrics and Gynecology, Semey, Republic of Kazakhstan;

³ City Multidisciplinary Hospital No1. Astana, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Bleeding between 24 hours and 42 days after delivery is called "late postpartum bleeding" or "secondary postpartum bleeding", which is a serious obstetric complication due to the danger to the life and health of a woman. The main causes of bleeding in the late postpartum period are the retention of parts of the placenta in the uterine cavity and the hematometer. Both conditions lead to a violation of the contractility of the uterus with the development of its subinvolution, an inflammatory reaction of the endometrium and, as a result, uterine bleeding against the background of the progressive clinical picture of postpartum endometritis. The lack of a single algorithm for the treatment of late postpartum bleeding can lead to a variety of approaches and treatment results from different doctors. Uterine artery embolization (UAE) can successfully control severe uterine bleeding, it should be considered as one of the primary means to reduce the risk of unwanted hysterectomy, blood transfusions, and the risk of disability in the postpartum period. The world literature describes a case of uterine artery embolization in secondary postpartum bleeding on the background of placental tissue residues and metroendometritis. The overall efficiency index for UAE ranges from 86% to 96%. In 2024, in the Department of Gynecology of the Multidisciplinary City Hospital No. 1 in Astana, TAE was successfully performed in cases of late postpartum bleeding, which demonstrated the high effectiveness and safety of this treatment method

Key words: late postpartum uterine bleeding, metroendometritis, hemostasis, transcatheter arterial embolization.

Абстракт

ЭМБОЛИЗАЦИЯ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ПОЗДНЕМ ПОСЛЕРОДОВОМ КРОВОТЕЧЕНИИ НА ФОНЕ МЕТРОЭНДОМЕТРИТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Жансулу Е. Акылжанова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6855-127X>

Гульаш А. Танышева², <https://orcid.org/0000-0001-9531-5950>

Руслан Б. Тультаев², <https://orcid.org/0009-0003-6352-8734>

Гульшат Т. Билялова¹, <https://orcid.org/0009-0003-3621-967X>

Дана М. Нурмагамбетова¹, <https://orcid.org/0009-0003-9456-1721>

Замира С. Шаймуханова¹, <https://orcid.org/009-006-8654-9759>

Аида М. Турсынбаева¹, <https://orcid.org/0009-0002-7163-1398>

¹ НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра акушерства и гинекологии №2, г. Астана, Республика Казахстан;

² НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра акушерства и гинекологии, г. Семей, Республика Казахстан;

³ ГКП на ПХВ «Городская многопрофильная больница №1», г. Астана, Республика Казахстан.

Кровотечение, в период от 24 часов до 42 дней после родов, называется «отсроченным послеродовым кровотечением» или «вторичным послеродовым кровотечением, которые являются серьезным акушерским осложнением вследствие опасности для жизни и здоровья женщины. Основными причинами развития кровотечения в позднем послеродовом периоде являются задержка частей плаценты в полости матки и гематометра. Оба состояния

приводят к нарушению сократительной способности матки с развитием ее субинволюции, воспалительной реакции эндометрия и, как результат, маточного кровотечения на фоне прогрессирующей клинической картины послеродового эндометрита. Отсутствие единого алгоритма лечения поздних послеродовых кровотечений может привести к разнообразным подходам и результатам лечения у разных врачей. Эмболизация маточных артерий (ЭМА) может успешно контролировать тяжелые маточные кровотечения, ее следует рассматривать как одно из первоочередных средств для снижения риска нежелательной гистерэктомии, переливаний крови, риска инвалидизацией в послеродовом периоде. В мировой литературе описаны случаи эмболизаций маточных артерий при вторичном послеродовом кровотечении на фоне остатков плацентарной ткани и метрэндометрита. Общий показатель эффективности при ЭМА колеблется от 86% до 96%. В 2024 году в отделении гинекологии Многопрофильной городской больницы №1 г.Астаны были успешно проведены ТАЭ в случаях поздних послеродовых кровотечений, продемонстрировавшие высокую эффективность и безопасность этого метода лечения

Ключевые слова: позднее послеродовое маточное кровотечение, метрэндометрит, гемостаз, транскатетерная артериальная эмболизация.

Түйіндеме

КЕЗІНДЕ ЖАТЫР АРТЕРИЯСЫНЫҢ ЭМБОЛИЗАЦИЯСЫ КЕШ БОСАНҒАННАН КЕЙІНГІ ҚАН КЕТУ ФОНЫНДА МЕТРОЭНДОМЕТРИТА: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Жансулу Е. Акылжанова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6855-127X>

Гуляш А. Танышева², <https://orcid.org/0000-0001-9531-5950>

Руслан Б. Тультаев³, <https://orcid.org/0009-0003-6352-8734>

Гульшат Т. Билялова¹, <https://orcid.org/0009-0003-3621-967X>

Дана М. Нурмагамбетова¹, <https://orcid.org/0009-0003-9456-1721>

Замира С. Шаймуханова¹, <https://orcid.org/009-006-8654-9759>

Аида М. Турсынбаева¹, <https://orcid.org/0009-0002-7163-1398>

¹ «Астана медицина университеті» КЕАҚ, №2 Акушерлік және гинекология кафедрасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

² «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Акушерлік және гинекология кафедрасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

³ ШЖҚ «№1 Көпбейінді қалалық ауруханасы» МКК, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Босанудан кейінгі кешіктірілген қан кету, сондай-ақ босанғаннан кейінгі қайталама қан кету деп аталады, бұл акушерліктің ауыр асқынуы әйелдің денсаулығы мен өміріне қауіпті әсер етуі мүмкін. Босанудан кейін 24 сағаттан 42 күнге дейін пайда болатын бұл қан кету көбінесе жатыр қуысында плацента фрагменттерінің сақталуы және гематометра сияқты себептерден туындайды. Бұл жағдайлар жатырдың жиырылу қабілетінің бұзылуына әкеледі, бұл оның толық емес жиырылуына, эндометрияның қабыну реакциясына және осылайша жатырдан қан кетуіне әкеледі. Босанудан кейінгі кеш қан кетуді емдеудің бірыңғай алгоритмінің болмауы әртүрлі дәрігерлердің әртүрлі тәсілдері мен нәтижелеріне әкелуі мүмкін. Жатыр артерияларының эмболизациясы (ЖАЭ) жатырдың ауыр қан кетуін тиімді басқара алады және босанғаннан кейінгі кезеңде қажетсіз гистерэктомия, қан құю және мүгедектік қаупін азайтудың негізгі әдістерінің бірі ретінде қарастырылуы керек. Әдебиеттерде плацентарлы тіндердің қалдықтары мен метрэндометриттің фондында босанғаннан кейінгі екінші қан кетудің сәтті ЖАЭ жағдайлары сипатталған және бұл әдістің жалпы тиімділігі 86% - дан 96% - ға дейін. 2024 жылы Астана қаласының №1 көпбейінді қалалық ауруханасының гинекология бөлімшесінде босанғаннан кейінгі кеш қан кету жағдайында ТАЭ (транскартериалдық эмболизация) сәтті рәсімдері жүргізілді. Бұл осы емдеу әдісінің жоғары тиімділігі мен қауіпсіздігін көрсетті. Мұндай инновациялық тәсілдер асқынуларды азайтуға және босанудан кейінгі әйелдердің нәтижелерін жақсартуға ықпал етеді.

Түйінді сөздер: босанудан кейінгі жатырдан кеш қан кету, метрэндометрит, гемостаз, транскатетерлі артериялық эмболизация.

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Akylzhanova Zh.E., Tanysheva G.A., Tultayev R.B., Bilyalova G.T., Nurmagambetova D.M., Shaymukhanova Z.S., Tursynbaeva A.M. Embolization of the uterine arteries for late postpartum hemorrhage due to metroendometritis: a clinical case // *Nauka i Zdravookhraneniye* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (5), pp. 236-242. doi 10.34689/SH.2024.26.5.028

Акылжанова Ж.Е., Танышева Г.А., Тультаев Р.Б., Билялова Г.Т., Нурмагамбетова Д.М., Шаймуханова З.С., Турсынбаева А.М. Эмболизация маточных артерий при позднем послеродовом кровотечении на фоне метрэндометрита: клинический случай // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (5). С. 236-242. doi 10.34689/SH.2024.26.5.028

Акылжанова Ж.Е., Танышева Г.А., Тультаев Р.Б., Билялова Г.Т., Нурмагамбетова Д.М., Шаймуханова З.С., Турсынбаева А.М. Кезінде жатыр артериясының эмболизациясы кеш босанғаннан кейінгі қан кету фондында метрэндометрита: клиникалық жағдай // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (5). Б. 236-242. doi 10.34689/SH.2024.26.5.028

Introduction

The problem of late postpartum complications remains extremely relevant to date. Bleeding between 24 hours and 42 days after delivery is called "delayed postpartum bleeding" or "secondary postpartum bleeding that is caused by rupture, infection, or fragments of the placenta or membranes, or both, remaining in the uterus and causing infection or preventing uterine contraction. The specific frequency of occurrence is unknown, in low-income countries it is probably a serious cause of maternal mortality. In the structure of the causes of maternal mortality (MS), pregnancy, childbirth and the postpartum period (obstetric causes) accounted for 54%, with extragenital diseases - 46%. Obstetric bleeding remains in the first place among obstetric causes (37%) [The concept of development of the maternal and child health service in the Republic of Kazakhstan for 2024-2030 "Every woman is every child", 2023]. The share of late postpartum bleeding accounts for 0.2 to 3% of cases. According to the literature, it is difficult to determine the true frequency of bleeding in the late postpartum period, since statistical data record only cases of severe blood loss. Massive late postpartum bleeding is rare, there are currently no randomized controlled trials to inform the treatment of women with secondary postpartum bleeding. There is no regulated therapeutic and diagnostic algorithm, standard of emergency care for late postpartum bleeding. In this regard, practitioners most often rely on their own experience and build tactics for managing patients based on the principle of excluding ineffective treatment methods [8, 15]. Treatment options for secondary PCR in Kazakhstan mainly include medication and surgical treatment. Medical treatment may include uterotonics, antibiotics, and tranexamic acid [3]. Surgical treatment is the emptying of the uterine cavity by vacuum aspiration, curettage and hysterectomy.

Recently, there have been promising developments in foreign medical reviews based on knowledge of pathogenesis, and the use of the latest pharmacological and surgical technologies, building continuity mechanisms between all stages of obstetric and gynecological care for a woman who has given birth. Fertility preservation is the main advantage of conservative surgical intervention. In addition, if a hysterectomy is avoided, the likelihood of surgical complications will be less. However, there are no specific guidelines on how to evaluate secondary PRK and when to use these strategies of management and treatment tactics and emergency care for women in labor with late postpartum bleeding [7], [8]. The difficulty is caused by the fact that the treatment of late postpartum bleeding may be ineffective with traditional treatment. The use of endovascular occlusion of the uterine arteries, as an alternative to hysterectomy, in the absence of placental tissue residues in the cavity, significantly reduces the proportion of complications and unjustified obstetric aggression towards this group of patients. Transcatheter arterial embolization (TAE) is a minimally invasive method of treating postpartum bleeding with convincingly high positive results of the effectiveness of stopping bleeding without traditional surgical intervention [4]. For this reason, international guidelines recommend that TAE be considered before surgery in cases where a specialized radiological center is available in a timely manner [7,8]. TAE has proved to be an effective method, since hemostasis is achieved in more than 90% of cases [9, 10,11]. The

American College of Obstetricians and Gynecologists included TAE 2017 in its recommendations for the treatment of postpartum bleeding in order to preserve the uterus and potentially future fertility [12]. In addition, the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) also states in its recommendations for the treatment of postpartum bleeding in 2022 that "uterine artery embolization is recognized as a relatively safe method when maintaining the fertility of the patient is a priority" [13].

Aim: to describe a clinical case of uterine artery embolization in massive late postpartum bleeding

Materials and methods. A retrospective and prospective analysis of the clinical case of a patient diagnosed with Late postpartum bleeding who was undergoing inpatient treatment at the Multidisciplinary City Hospital No. 1 in Astana was carried out.

Clinical observation. Patient B., 31, was taken by an ambulance team to the emergency department of a multidisciplinary clinic with complaints of general weakness, dizziness, abundant bloody discharge from the genital tract with clots.

It was found out from the anamnesis that 9 days ago a live full-term male fetus weighing 3530 grams was delivered, on the 3rd day of the postpartum period she was discharged home with the diagnosis: "Spontaneous labor 3 at 39 weeks 4 days in occipital presentation. Moderate anemia. Moderate myopia. Eczema. Erosion of the cervix. Bacterial vaginosis (sanitation)."

During the postpartum period, the patient experienced spotting from the genitalia. Three hours prior to admission to the hospital, the spotting progressed to bleeding, accompanied by general weakness. According to the patient's report, she changed 4-5 pads prior to the arrival of the medical team. Previously, the dispatch center had been informed about the patient's condition 5 minutes prior to the emergency team's arrival. The patient was transported to the anti-shock ward on a stretcher, with an ongoing infusion of 400 mL of saline solution. The patient's blood pressure was 80/50 mmHg and her pulse was 98 beats per minute.

Anamnesis of life. She grew and developed according to her age. Botkin's disease, tuberculosis, and venereal diseases are denied. Of the transferred diseases, he notes colds. Heredity for rheumatic diseases: not burdened. Blood transfusion: denies. He has no bad habits.

Allergoanamnesis: not burdened.

Epidemiological history: denies contact with infectious patients, has not traveled outside the region or abroad for the last month.

Gynecological history: menarche at the age of 13, the menstrual cycle was established immediately, menstruation for 3-4 days after 28 days, regular, moderate, painless. Sex life since the age of 23, in an official marriage. There were no gynecological diseases or surgeries. Obstetric anamnesis: 1st pregnancy -03.05.2017: Urgent delivery at 39 weeks, male child, weighing- 2900.0 grams, pregnancy without peculiarities, the postpartum period proceeded without peculiarities; 2nd Pregnancy 06.2020 g: Frozen pregnancy at 6 weeks gestation with surgical curettage, without complications; 3rd Pregnancy on 07/14/2022: Urgent delivery at 39 weeks, male, weight- 3200.0 grams, pregnancy without complications, the child is alive, healthy, the postpartum period proceeded without peculiarities; 4th Pregnancy-

02.01.2024 Urgent delivery at 39 weeks of 4 days. She was discharged on the 3rd day of the postpartum period.

On objective examination, the general condition is severe due to bleeding and hemorrhagic shock. My mind is clear. The physique is normosthenic. The skin is pale and clean. Breathing is vesicular, there is no wheezing. BH – 20 beats per minute. The heart tones are clear, rhythmic. AD - 80/50 mmHg PS - 98 in min. Body weight - 36.6 0C. The tongue is dry. The abdomen is soft and painless on palpation. Symptoms of peritoneal irritation are negative. The liver and spleen are not enlarged. The symptom of pounding is negative on both sides. The chair was decorated today. Urination is painless. There is no visible swelling.

On examination: the external genitalia are developed correctly. The mucous membrane of the vagina and the vaginal part of the cervix ectopia of the cylindrical epithelium, the external pharynx is slit-like, bloody discharge is abundant. The PV vagina is capacious, the cervix is located midway up to 1.0 cm long, the cervical canal passes 2 n / a through the inner pharynx, there are blood clots in it. The body of the uterus is enlarged to 13 weeks of conditional pregnancy, it is soft and relaxes on palpation. Appendages are not palpable, their area is painless. Traction for the cervix is painless. The vaults are free

According to the results of clinical and laboratory examination, anemia of mild severity (hemoglobin 99 g/l), an increase in the level of C-reactive protein to 130.0 mg/l, procalcitonin to 0.65 ng/ml, as well as an increase in the level of cancer markers: neuron-specific enolase (NSE) 29.58 ng/ml (reference values 0-16.3 ng/ml), protein S 100 — 0.373 mcg/l (reference values

Ultrasound of the pelvic organs. The uterus is 123x80x102 cm, the uterine cavity is expanded to 27mm Conclusion: hematometer. Remnants of placental tissue?

In the emergency room, she was examined by a council of doctors, a clinical and laboratory examination was conducted, resuscitation measures to combat hemorrhagic shock, uterotonic, hemostatic, and antibacterial therapy were initiated. Surgical hemostasis was performed in an expanded operating room by vacuum curettage of the uterine cavity under ultrasound control. Blood clots and liquid blood were removed, the total blood loss is 750 ml and continues. Total blood loss is 1000.0 ml. In the early postoperative period, given the stable hemodynamics without vasopressors, the absence of coagulopathy, continued bleeding, and the absence, it was decided to perform percutaneous transcatheter embolization of the uterine arteries. For the purpose of temporary hemostasis during transportation to X-ray surgery, balloon tamponade of the uterus with a Foley catheter was performed.

Operation: Uterine artery embolization. Selective angiography of the uterine arteries revealed hypervisualization in the cervical region. Next, a microcatheter was superselectively performed. Sequential embolization of the left and right uterine arteries with microspheres was performed under constant X-ray control. Control – blocked blood flow through the left and right uterine arteries with a long delay in small branches.

Complication: No.

Bleeding: up to 20 ml. Radiation dose: 0.74 Msv.

The patient was examined by a medical council in the postoperative period. The dynamic condition is stable. The

patient is active within the ward. There are no active complaints. The skin is pale, the turgor of the tissues is reduced. The body temperature is 36.0 C. The mammary glands are soft, the nipples are clean. Lactation is sufficient, it is expressed. Hemodynamics is stable, blood pressure is 136/82 mmHg. Heart tones are muted, arrhythmic, tachycardia with a heart rate of 90-96 beats /min. The abdomen is soft, and reacts on palpation in the projection area of the uterus. There are no peritoneal symptoms. Peristalsis is preserved. The uterus is dense, the bottom is 12 cm above the womb. Urination through the urethral catheter, urine is yellow, diuresis is controlled. Discharge from the genital tract is hemorrhagic, moderate.



Fig. 1. Embolization of uterine vessels.

On examination, the external genitalia are developed: correctly, hair loss according to: female type

On the mirrors: The mucous membrane of the vagina is pale in color, the cervix is clean, the external pharynx is closed. Discharge: hemorrhagic, moderate.

Bimanual examination: The cervix is not formed, deviated posteriorly, of a soft consistency, up to 2.0 cm long, the outer pharynx passes 1.0 cm beyond the inner pharynx. Uterus: the body is enlarged to 11-12 weeks of pregnancy, of a testy consistency, sensitive to palpation. Appendages on both sides are not palpable, painless. Arches: free, painless.

The conclusion of the consultation: Late postpartum bleeding. The postpartum period is 10 days. Postpartum metroendometritis. The condition after curettage of the uterine cavity. The condition after the EMA. The decision of the council to continue conservative treatment of metroendometritis for 36-72 hours with an assessment of the effectiveness of ABT.

On the 1st day after uterine vascular embolization surgery, a CT scan of the pelvic segment was performed, without contrast. The uterus is located anteversio anteflexio, its contours are smooth, clear, and the structure of the myometrium is homogeneous. The transverse size is 10.06 mm, the length is 6.91mm, the transverse size at the neck level is 3.20mm. The uterine cavity is heterogeneous due to hyperdense contents with a density of up to +73-79HU, and multiple pneumatic inclusion densities. Conclusion: Signs of hematometry.

The Department of Gynecology continued antibacterial therapy Ceftriaxone 1.0 g x 2 times Gentamicin 240 mg x 1

times; Levosin 500 mg x 2 times before and after embolization painkillers: ketotop 2.0 No. 3, antianemic therapy: Rotofer 2.0 ml + NaCl 0.9% - 200 ml l/v after the test, anticoagulant therapy for the preventive purpose of PE (very high risk on the Caprini scale): Fraxiparin 0.3 U / k x 1 times 2 days after uterine artery embolization, a pelvic ultrasound was performed Conclusion: uterus 70x57x85 mm, M-echo-16 mm Conclusion: Hematometer. The condition after the EMA, positive dynamics.

Conclusion of the histology of scraping from the uterine cavity: serous purulent deciduitis, subacute endometritis. The patient was discharged home on the 7th day in satisfactory condition.

Discussion

Late postpartum bleeding is one of the severe and rare postpartum complications, the clinical manifestation of which is uterine bleeding, unstable hemodynamics, and may also be accompanied by pain in the lower abdomen. The most common causes of secondary postpartum bleeding are postpartum metroendometritis, remnants of placental tissue. The least rare causes are obstetric sepsis, coagulopathy, submucosal uterine fibroids, chorioncarcinoma, arteriovenous vascular malformation, cervical cancer.

In the case presented by us, the cause of late postpartum bleeding was postpartum metroendometritis, which prevents uterine contraction. This was confirmed by clinical and laboratory-instrumental data. At the stage of emergency rest, emergency care was initiated, including infusion, uterotonic, antibacterial therapy, prostaglandin administration, as well as surgical curettage of the uterine cavity. The main difficulty for performing UAE was the presence of uterine bleeding on the background of postpartum endometritis, since in Kazakhstan the method of vacuum aspiration of the uterine cavity is mainly used to empty blood clots and placental tissue residues, with no effective therapy - surgical treatment in the volume of total hysterectomy. Taking into account the young age of the woman, the absence of coagulopathy, clinical and laboratory manifestations of sepsis, the presence in this clinic of an X-ray machine, a trained interventionist radiologist in order to preserve fertility for the treatment of PD, doctors chose the UAE method as a minimally invasive and highly effective method of stopping bleeding. An important problem remains the lack of regulated documents for the management of maternity hospitals with massive late postpartum bleeding in Kazakhstan: in practice, the frequency of hysterectomies in this pathology remains high. A favorable outcome at the stage of inpatient care for patients with late PD depends on the availability of a developed algorithm, correct routing of the patient, equipment with an X-ray machine and trained personnel to provide highly qualified care to women of reproductive age, namely organ-preserving management and treatment tactics according to world literature data, which significantly reduces the percentage of surgical aggression and related intra- and postoperative complications, reduces the stay of maternity hospitals around the clock. We propose to further develop and implement an algorithm for the management of patients with late postpartum bleeding from 24 hours of the postpartum period to 42 days.

Conclusion: The problem of late postpartum complications remains extremely relevant to date. The development of modern treatment algorithms, minimally invasive, highly effective technologies, which today may be endovascular occlusion of uterine and internal iliac vessels, is promising. Building continuity mechanisms between all stages of obstetric and gynecological care for a woman who has given birth.

Authors' contributions. All authors contributed equally to this article.

Conflict of interest - none declared.

Funding - This work did not receive funding from third-party organizations or medical representatives.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

Literature

1. Anda-P. Radan, Shnaider Sofi, Zdanovich Ya.A., Raio L., Mertineit N., Kheverkhagen I.T., Surbek D.V. Obstetrical and Fertility Outcomes Following Transcatheter Pelvic Arterial Embolization for Postpartum Hemorrhage: A Cohort Follow-Up Study. *Life* (Basel). 2022 Jun 15;12(6):892. doi: 10.3390/life12060892. PMID: PMC9228119 PMID: 35743923
2. Belousova A.A., Aryutin D.G., Toktar L.R., Vaganov E.F., Kholmira N.Yu. Secondary postpartum hemorrhage. *Obstetrics and gynecology*. 2019. V.7, N3. pp.64-69. doi: 10.24411/2303-9698-2019-13009
3. Belousova A.A., Aryutin D.G., Toniyan K.A., Dobrovol'skaya D.A., Dukhin A.O. Secondary postpartum hemorrhage: the urgency of the problem and the ways to solve. *Obstetrics and gynecology*. №3. 2018. pp. 119-124
4. Belousova A.A., Aryutin D.G., Toniyan K.A., Toktar L.R., Dobrovol'skaya D.A., Dukhin A.O. The role of uterine artery embolization in the treatment of late postpartum hemorrhage. *Obstetrics and gynecology*. 2018. V. 6, №3. pp. 119-126. doi: 10.24411/2303-9698-2018-13014.
5. Antonio Pinto, Francesco Giurazza, Teresa Califano, Gaetano Rea, Tullio Valente, Raffaella Niola. Interventional radiology in gynecology and obstetric practice: Safety issues. *Seminar in Ultrasound, CT and MRI* Volume, Issue1 February 202, Pp. 104-112
6. Carolina Susanu, Anamaria Harabor, Petronela Vicoveanu, Ingrid-Andrada Vasilache, Alina-Mihaela Călin. Anesthetic Considerations and Outcomes in Amniotic Fluid Embolism: doi: 10.3892/etm.2024.12465. e-Collection 2024 May. PMID: PMC10952343 DOI:10.3892/etm.2024.12465 Retrospective Study over a 15-Year Period. *Journal of clinical medicine*. 2024 May 15. 13(10):2916.
7. Chen Z., Li J., Shen J., Jin J., Zhang W., Zhong W. Direct puncture embolization of the internal iliac artery during cesarean delivery for pernicious placenta previa coexisting with placenta accreta. *Int J Gynecol Obstet*. 2016. 135:264-267.
8. Chengshi Chen, Sang Min Lee, Jong Woo Kim, Ji Hoon Shin Update of Embolization of Postpartum Hemorrhage. *Korean J Radiol*. 2018 Jul-Aug. 19(4):585-596.
9. Clark S.L. Amniotic fluid embolism. *Obstet. Gynecol*. 2014. 123:337-348. doi: 10.1097/aog.000000000000107.
10. Eshkoli T., Weintraub A.Y., Sergienko R., Sheiner E. Placenta accreta: Risk factors, perinatal outcomes, and

consequences for subsequent births. *Am J Obstet Gynecol.* 2013. 208:219.e211-219.e217.

11. Go Un Jeon, Gyeong Sik Jeon, Young Ran Kim, Eun Hee Ahn, Sang Hee Jung. Uterine artery embolization for postpartum hemorrhage with placenta accreta spectrum. *Acta Radiol.* 2023 Jul. 64(7):2321-2326. Epub 2023 Apr 24. PMID:37093745 DOI:10.1177/02841851231154675

12. Imafuku H., Yamada H., Morizane M., Tanimura K. Recurrence of post-partum hemorrhage in women with a history of uterine artery embolization. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020. 46(1):119-123 PMID: 31608524 <https://dx.doi.org/10.1111/jog.14129>

13. Inoue S., Masuyama H., Hiramatsu Y. Efficacy of transarterial embolisation in the management of post-partum haemorrhage and its impact on subsequent pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014. 54:541-5.

14. J-Q Xu. Effectiveness of embolization of the internal iliac or uterine arteries in the treatment of massive obstetrical and gynecological hemorrhages. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2015. 19(3):372-4. PMID: 25720705

15. Joy L Hawkins. Obstetric Hemorrhage. *Anesthesiology clinics.* 2020 Dec. 38(4):839-858. Epub 2020 Oct 15. DOI:10.1016/j.anclin.2020.08.010

16. Khan K.S., Wojdyla D., Say L., Gülmezoglu A.M., Look P.F. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006. 367:1066-1074 - PubMed

17. Komarmond S., Kakub P. Granulematoz s poliangiitom (Vegener): Uterine Artery? Embolization for Secondary Postpartum Hemorrhage. *Autoimmun Rev.* 2014. 13:1121-5.

18. Kurtser M.A., Breslav I.Yu., Konoplyov B.A., Konoplyannikov A.G. Uterine Artery Embolization in the Treatment of Postpartum Hypotonic Bleeding. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care".* 2022. 11(4):637-644. <https://doi.org/10.23934/2223-90222022-11-4-637-644>

19. Kyung Eun Lee, Seon Ui Lee, Jun Kang, Hyun Wook Lim, In Yang Park, Min Jeong Kim. Prognosis of subsequent pregnancy in uterine necrosis after uterine artery embolization. *Obstetrics and gynecology science.* 2024 May. 67(3):335-338. Epub 2024 Apr 2. PMID:38563044 PMCID: PMC11099095 DOI:10.5468/ogs.23287

20. Matthew Brown, Michael Hong Jr., Jonathan Lindquist. Uterine Artery Embolization for Primary Postpartum Hemorrhage. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology.* 2021 Mar. 24(1):100727. doi: 10.1016/j.tvir.2021.100727. Epub 2021 Apr 16. PMID: 34147194

21. Michael Weston, Philippe Soyer, Mattias Barral, Anthony Dohan, Sacha Pierre, Rana Rabei, Kirema Carsia -Reyes. Role of Interventional Procedures in Obstetrics and Gynecology. *Radiologic Clinics of North America* Volume 58, Issue2 March 2020, Pages 445-462

22. Mohammed L., Kirema G.R., Judy G., Janice N. Uterine Artery Embolization for Secondary Postpartum Hemorrhage. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology.* Volume 24, Issue 1, March 2021, 100727. 2021 Mar. 24(1):100728. <https://doi.org/10.1016/j.tvir.2021.100727>

23. Mohammed L., Kirema G.R., Judy G., Janice N. Uterine Artery Embolization for Secondary Postpartum

Hemorrhage. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology.* Volume 24, Issue 1, March 2021, 100728 <https://doi.org/10.1016/j.tvir.2021.100728>

24. Peter W.T., Jo A., Jill S. Treatments for secondary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 21 January 2002. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002867>

25. Rachael Fox, Georgia Aitken, Samantha S.M. Management of secondary postpartum haemorrhage: A systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* Volume 282, March 2023, Pages 116-123. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.01.02>

26. Sebastian S., Agustin C.-A., Anderson B., Daniela S.R., Melody Eckardt, Gerhard Theron, Thomas F Burke. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Apr. 222(4):293.e1-293.e52. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31917139 DOI: 10.1016/j.ajog.2019.11.1287

27. Radaelli T., Ferrari M.M, Duiella S.F., Gazzola F.G. Prophylactic intraoperative uterine artery embolization for the management of major placenta previa J *Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Sep. 35(17):3359-3364. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32928020 DOI: 10.1080/14767058.2020.1818218. DOI:10.1080/14767058.2020.1818218

28. Toguchi M., Iraha Y., Ito J., Makino W., Azama K., Heianna J., et al. Uterine artery embolization for postpartum and postabortion hemorrhage: a retrospective analysis of complications, subsequent fertility and pregnancy outcomes. *Jpn J Radiol.* 2020. 38(3):240-247. PMID: 31811462 <https://dx.doi.org/10.1007/s11604-019-00907-2>

29. Yaping H., Lingjie C., Chong Zh., Feifei Ch. Timely use of Bakri intrauterine balloon tamponade contributes to the effectiveness in controlling severe postpartum hemorrhage. doi: 10.3892/etm.2024.12465. e-Collection 2024 May. PMCID: PMC10952343 DOI: 10.3892/etm.2024.12465 *Experimental and therapeutic medicine.* 2024 Mar 1. 27(5):177.

References: [1-4]

1. Anda-P. Radan, Shnaider Sofi, Zdanovich Ya.A., Raio L., Mertineit N., Kheverkhagen I.T., Surbek D.V. *Akusherskie rezul'taty i rezul'taty fertill'nosti posle transkateternoi embolizatsii tazovoykh arterii po povodu poslerodovogo krovotecheniya: gruppovoe posleduyushchee issledovanie. Zhizn' (Bazel)* [Obstetrical and Fertility Outcomes Following Transcatheter Pelvic Arterial Embolization for Postpartum Hemorrhage: A Cohort Follow-Up Study. *Life (Basel)*. Iyun' 2022. 12(6): 892. doi:10.3390/life12060892. PMCID: PMC9228119 PMID: 35743923 [in Russian]

2. Belousova A.A., Aryutin D.G., Toktar L.R., Vaganov E.F. Kholmina N.Yu. Pozdnie poslerodovoye krovotecheniya [Secondary postpartum hemorrhage]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti mneniya, obuchenie* [Obstetrics and gynecology: news, opinions, education]. 2019. V.7, N3. pp.64-69. doi: 10.24411/2303-9698-2019-13009. [in Russian]

3. Belousova A.A., Aryutin D.G., Toniyan K.A., Dobrovol'skaya D.A., Dukhin A.O. Pozdnee poslerodovoe krovotechenie: aktual'nost' problemy i puti ee resheniya

[Secondary postpartum hemorrhage: the urgency of the problem and the ways to solve]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology.]. V 6 №3. 2018 g. pp. 119-124 [in Russian]

4. Belousova A.A., Aryutin D.G., Toniyan K.A., Toktar L.R., Dobrovolskaya D.A., Dukhin A.O. Pozdnee

poslerodovye krvotekheniya: aktual'nost' problemy i puti ee resheniya [The role of uterine artery embolization in the treatment of late postpartum hemorrhage]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Obstetrics and gynecology: news, opinions, education]. 2018. V. 6, №3. pp. 119-126. doi: 10.24411/2303-9698-2018-13014. [in Russian]

Information about authors:

Akylzhanova Zhansulu Egizbaevna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2. NJSC "Astana Medical University" Astana, Republic of Kazakhstan, +77014998464
<https://orcid.org/0000-0001-6855-127X>

Tanysheva Gulyash Altyngazievna – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan, + 7 777 153 53 57
<https://orcid.org/0000-0001-9531-5950>

Tultaev Ruslan Bekbolatovich - Head of the Department of Gynecology of the State-owned public enterprise with the rights of economic management "Multidisciplinary City Hospital No.2", Astana, Republic of Kazakhstan, +77057275281,
<https://orcid.org/0009-0003-6352-8734>

Bilyalova Gulshat Tursunovna - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No.2 of the NCJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan, +77015177525,
<https://orcid.org/0009-0003-3621-967X>

Nurmagambetova Dana Muratbekovna - Master of Medicine, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No.2, NCJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan, +77083161371, <https://orcid.org/0009-0003-9456-1721>

Tursynbayeva Aida Mirimkhanovna - 2-year resident of the Department of Obstetrics and Gynecology No.2 of the NCJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan, +77071017047, <https://orcid.org/0009-0002-7163-1398>

Shaimukhanova Zamira Sadvakasovna - 2-year resident of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, NCJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan, +7 705 658 29 71 , <https://orcid.org/009-006-8654-9759>

Corresponding author:

* **Akylzhanova Zhansulu Egizbaevna** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2. NJSC "Astana Medical University" Astana, Republic of Kazakhstan;

Postal address: 010000, Republic of Kazakhstan, Astana, Beibitshilik 49 A.

E-mail: akilshanova@mail.ru

Phone: +8 701 499 84 64

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Zhautikova S.B., Abikenova F.S., Zhiembayeva K.M., Bakaramova G.A., Kim V., Volodina A., Dosanova A.** 7-15
Analysis of correlation and regression relationships between thyroid dysfunction, adrenal dysfunction and cardiopulmonary disorders in patients with diabetes mellitus
- Казарян С.У., Базарбекова Р.Б., Джунусбекова Г.А., Досанова А.К., Кайнарбекова Н.Б.** 16-24
Состояние коронарного русла у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне впервые выявленных нарушений углеводного обмена
- Rakhmankulova A.M., Pak L.A., Romyantsev P.O., Pivina L.M., Esbolatova N.S., Bolsynbekova S.O., Seitkhanova D.M., Bakhtiyar A.S., Baurzhan A., Zharlyganova D.S.** 25-32
The clinical features of radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer in patients of the republic of Kazakhstan: preliminary results
- Оразбаева Д.Р., Кенсарина А.Н., Орындыбаева А.К., Ахметов Е.А., Манатова А.М., Куаныш Ж.М., Жарлыганова Д.С.** 33-40
Анализ результатов ультразвуковой диагностики с доплерографией при доброкачественных и злокачественных опухолях щитовидной железы
- Еспенбетова М.Ж., Бидахметова А.М., Баймуханова А.А., Крыкпаева А.С., Уашева Л.Б.** 41-46
Частота встречаемости узловых форм щитовидной железы по Семейскому региону
- Turmanbayeva A.A., Sadykova K.Zh., Nuskabayeva G.O., Nurdinov N.S., Sarsenbayeva G.Zh., Kemelbekov K.S., Seidakhmetova A.A.** 47-54
The relationship between the main lifestyle factors and metabolic syndrome
- Bekenova N.B., Aitkaliyev A.D., Kassiyeva B.S., Vochshenkova T.A., Suleimenova A.B., Benberin V.V.** 55-61
Relationship of the rs564398 polymorphism of the ANRIL gene (CDKN2B) with complications of type 2 diabetes, particularly with the cardiovascular form of diabetic neuropathy
- Sarshayev M.A., Berdikhojayev M.S., Karibayev K.R., Turdaliyeva B.S., Tanbayeva G.Z., Makhanbetkhan S.S., Biniyazova A.A., Lupezhova A.D., Zhumabekov A.K.** 62-71
Risk factors for mortality after stenting of symptomatic atherosclerotic stenoses in intra- and extracranial arteries: a cross-sectional study
- Kussainova Zh., Bulegenov T., Zhapar Zh., Abiralina Sh., Abiltayev A., Tashtemirova O., Abilmazhinova G.** 72-78
Organization of preventive measures for infective endocarditis in Kazakhstan: a cross-sectional study among cardiologists

Мазмұны

БІРТУМА ЗЕРТТЕУЛЕР

- Жаутикова С.Б., Абикенова Ф.С., Жиенбаева К.М., Бакарамова Г.А., Ким В., Володина А., Досанова А.** 7-15
Қант диабетімен ауыратын науқастарда қалқанша безінің дисфункциясы, бүйрек үсті безінің дисфункциясы және жүрек-өкпе аурулары арасындағы корреляциялық және регрессиялық қатынастарды талдау
- Казарян С.У., Базарбекова Р.Б., Джунусбекова Г.А., Досанова А.К., Кайнарбекова Н.Б.** 16-24
Алғаш рет анықталған көмірсу алмасу бұзылыстары фонындағы жедел коронарлық синдромы бар науқастардың коронарлық артериялар жағдайы
- Рахманкулова А.М., Пак Л.А., Румянцев П.О., Пивина Л.М., Есболатова Н.С., Болсынбекова С.О., Сейтханова Д.М., Бахтияр А.С., Бауржан А.Б., Жарлыганова Д.С.** 25-32
Қалқанша безінің радиойодқа төзімді сараланған обырының клиникалық ерекшеліктері: алдын ала нәтижелері
- Оразбаева Д.Р., Кенсарина А.Н., Орындыбаева А.К., Ахметов Е.А., Манатова А.М., Куаныш Ж.М., Жарлыганова Д.С.** 33-40
Қалқанша безінің ісіктерін диагностикалаудағы доплерографиялық ультрадыбыстық: клиникалық маңызы және тәуекелді бағалау
- Еспенбетова М.Ж., Бидахметова А.М., Баймуханова А.А., Крыкпаева А.С., Уашева Л.Б.** 41-46
Семей өңірінде қалқанша безінің түйінді формаларының жиілік кездесуі
- Турманбаева А.А., Садыкова К.Ж., Нускабаева Г.О., Нурдинов Н.С., Сарсенбаева Г.Ж., Кемельбеков К.С., Сейдахметова А.А.** 47-54
Өмір салтының негізгі факторлары мен зат алмасу синдромының өзара байланысы
- Бекенова Н.Б., Айткалиев А.Д., Касиева Б.С., Воценкова Т.А., Сулейменова А.Б., Бенберин В.В.** 55-61
Қант диабетінің асқынулары бар ANRIL(CDKN2B) генінің rs564398 полиморфизмінің ассоциациясы 2 типті қант диабеті, атап айтқанда диабеттік нейропатияның жүрек-тамыр түрімен
- Саршаев М.А., Бердиходжаев М.С., Карибаев К.Р., Турдалиева Б.С., Танбаева Г.З., Маханбетхан Ш.С., Биниязова А.А., Лупежова А.Д., Жумабеков А.К.** 62-71
Симптоматикалық интра- және экстракраниалды артериялардың атеросклеротикалық стенозын стенттеуден кейінгі өлімге әкелетін риск факторлар: Көлденең зерттеу
- Құсаинова Ж., Бulegenov T., Жапар Ж., Абралина Ш., Абильтаяев А., Таштемирова О., Абильтаяев Г.** 72-78
Қазақстанда инфекциянды эндокардиттің алдын-алу жүйесін ұйымдастыру: кардиологтар арасында жүргізілген көлденең зерттеу

Оразбаева Д.Р., Иса Г., Сагындыков И.К., Ахметов Е.А., Манатова А.М., Жарлыганова Д.С.
Роль ультразвукового исследования в выявлении сосудистых осложнений у реципиентов трансплантата печени

Skenderova A.A., Nuskabayeva G.N., Tatykayeva U.B., Sarsenbayeva G.Zh., Kemelbekov K.S., Seidakhmetova A.A.
Therapeutic effects of melatonin in an ethanol-induced gastric ulcer model

Bedel H.-A., Bedel C., Selvi F., Zortuk Ö., Karancı Yu.

Effect of Seasonal Changes on scorpion poison
Абуова А.С., Мейрамова Ә.М., Абдахина Б.Б., Бокаева А.А., Цой Т.Т., Бикташев Д.Б., Айнабекова Б.А.
Особенности течения анкилозирующего спондилоартрита в казахстанской популяции в зависимости от гендерной принадлежности

Apbassova M., Apbassova S.A., Shabdarbayeva D.M., Chaizhunusova N.Zh., Bulegenov T.A., Mutig K., Mussina A.A., Baurzhan A.B., Assubayev O.B., Dyusembayev A.K., Lepesbayev M.N., Amantayeva G.K., Tatykayeva U.B., Svitich T.N., Shalgumbayeva G.M., Dyussupov A.A.

Suicide rate forecasting in the cities of Ust-Kamenogorsk, Semey, and Pavlodar region using a mathematical model

Byltash S., Brimzhanova M., Faizullina K., Akhtayeva N., Alekenova N., Kosherbayeva L., Nurbaulina E.

Current practice in caring for people with dementia

Akylzhanova Zh.E., Tanysheva G.A., Gasanova E.Z., Bilyalova G.T., Nurmagambetova D.M., Akhmetova A.B., Suleimenova A.P., Ulan S.M., Nurmakhan N.S.

Using the Robson classification to estimate the caesarean section rate and look for ways to reduce it

COVID-19 - АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Дюсупов А.А., Жуманбаева Ж.М., Кайрханова Ы.О., Досбаева А.Д., Кыркаева А.С., Серикбаев А.С., Амренова К.Ш., Сеиткабылов А.А., Кудайбергенов Р.Н.
Пост-COVID-19-синдром: симптомы и факторы риска

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Shokenov R.D., Shakhmarova T.K., Mirmanova Zh.Zh., Chamoieva A.Ye., Zhalbinova M.R., Rakhimova S.E., Bekbossynova M.S., Akilzhanova A.R.

Characterizing the Role of ABCG5/G8 in Sitosterolemia: Diagnostic Challenges in Differentiating from Familial Hypercholesterolemia

Samatova N.E., Kamalbekova G.M., Jaxalykova K.K., Mussina A.A., Karin B.T.

The main tools of the confidential audit of perinatal mortality: a review

79-84 **Оразбаева Д.Р., Иса Г., Сагындыков И.К., Ахметов Е.А., Манатова А.М., Жарлыганова Д.С.**
Бауыр трансплантаты реципиенттерінде тамырлы асқынуларды анықтаудағы ультрадыбыстың рөлі

85-92 **Скендерова А.А., Нускабаева Г.О., Татыкаева У.Б., Сарсенбаева Г.Ж., Кемельбеков К.С., Сейдахметова А.А.**
Этанолмен шақырылған асқазан жара моделінде мелатониннің емдік әсері

93-98 **Бедел Х.-А., Бедел Дж., Сельви Ф., Зортук О., Каранджи Ю.**
Маусымдық өзгерістердің скорпионның уына әсері

99-107 **Абуова А.С., Мейрамова Ә.М., Абдахина Б.Б., Бокаева А.А., Цой Т.Т., Бикташев Д.Б., Айнабекова Б.А.**
Қазақстандық популяциядағы анкилоздаушы спондилоартрит ағымының гендерлік тиесілілігіне байланысты ерекшеліктері

108-114 **Апбасова М., Апбасова С.А., Шабдарбаева Д.М., Чайжунусова Н.Ж., Булегенов Т.А., Мутиг К., Мусина А.А., Буржан А.Б., Асубаев О.Б., Дюсембаев А.К., Лепесбаев М.Н., Амантаева Г.К., Татыкаева У.Б., Свитич Т.Н., Шалгумбаева Г.М., Дюсупов А.А.**

Математикалық модельді пайдалана отырып, Өскемен, Семей қалалары мен Павлодар облысындағы суицид деңгейін болжау

115-120 **Былташ С., Бримжанова М., Файзуллина К., Ахтаева Н., Алеkenова Н., Кошербаева Л., Нурбаулина Э.**

Деменциясы бар адамдарға күтім жасаудың қолданыстағы тәжірибесі

121-128 **Акылжанова Ж.Е., Танышева Г.А., Гасанова Э.З., Билялова Г.Т., Нурмагамбетова Д.М., Ахметова А.Б., Сулейменова Ә.С., Ұлан С.М., Нурмахан Н.С.**

Кесарь тілігі жиілігінің көрсеткішін бағалау және оны төмендету мүмкіндіктерін іздеу үшін Робсон классификациясын қолдану

COVID-19 - ӨЗЕКТІ ТАҚЫРЫП

129-140 **Dyussupov A.A., Zhumanbayeva Zh.M., Kairkhanova Y.O., Dosbayeva A.M., Krykpaeva A.S., Serikbayev A.S., Amrenova K.Sh., Seitkabylov A.A., Kudaibergenov R.N.**
Пост-COVID-19 синдромы: симптомдар мен қауіп факторлары

ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

141-149 **Шокенов Р.Д., Шахмарова Т.К., Мирманова Ж.Ж., Чамойева А.Е., Жалбинова М.Р., Рахимова С.Е., Бекбосынова М.С., Акильжанова А.Р.**

Ситостеролемиядағы ABCG5/G8 рөлінің сипаттамасы: отбасылық гиперхолестеринемиядан ажыратудағы диагностикалық қиындықтар

150-159 **Саматова Н.Е., Камалбекова Г.М., Джаксалыкова К.К., Мусина А.А., Карин Б.Т.**
Перинаталдық өлім-жітімнің құпия аудитінің негізгі құралдары: әдеби шолу

Ракишева Ж.В.

Актуальное состояние проблемы нарушения развития нервной системы в раннем возрасте и последующее вмешательство. Обзор литературы

Kussainova A.A., Adilzhanov A.B., Adilgozhin M.S., Shalgumbayeva G.M., Derbissalina G.A., Bekbergenova Zh.B., Umbetzhanova A.T., Kozhakhmetova D.K., Zhokebaeva M.S., Shamshudinov T.M., Kassym L.T.

Tuberculosis: prevalence, risk factors, and first-line drug resistance

Ibraeva A.K., Latypova N.A., Kushugulova A.R., Meiramova A.M., Adilbekova B.B., Isilbaeva A.A., Kozhakhmetov S.S.

Probiotics as additional treatment of Rheumatoid arthritis. A review

Канапиянов Б., Нуртазина А., Даутов Д., Тойшиманов М., Войцеховский И., Нурғалиева Б.

Распространенность предиабета в азиатской популяции: Обзор литературы

Espenbetova M.Zh., Bidakhmetova A.M., Krykpaeva A.S., Uasheva L.B., Syzdykbaev M.K., Vaimukhanova A.A., Baurzhan A.B.

Prognostic Significance of Genetic Tumor Markers in Thyroid Neoplasms: Literature Review

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Абдикаримов А.М., Омаров Е.Д., Сабербеков С.О., Мукантаев Е.Т., Ерпашов А.П., Төлегенұлы А.

Первый опыт и успешное хирургическое лечение рака левой почки с протяженным опухолевым венозным тромбозом нижней полой вены и правого предсердия [IV уровня] в Республике Казахстан

Tynyshtykbaeva N.Ye., Aitkulova A.M., Kadenova T.B., Rakhimova S.Ye., Samatkyzy D., Rogounovitch T.I., Kukanova A.M., Begimbetova D.A., Yermekbayeva B.A., Kozhamkulov U.A., Yerezhepov D.A., Akilzhanova A.R., Sarbassov D.D.

Clinical relevance of KRAS mutation testing in metastatic colorectal using different sequencing platforms: a case report

Рустамова Ф.Е., Мухамбетова Р.У., Иминова Ш.И., Баймолда А.Е., Әбдіхалық Н.А., Сқақбаев Ш.Е.

Описание клинического случая генерализованной лимфаденопатии неясной этиологии

Akylyzhanova Zh.E., Tanysheva G.A., Тультаев Р.Б., Bilyalova G.T., Nurmagambetova D.M., Шаймуханова З.С., Турсынбаева А.М.

Embolization of the uterine arteries for late postpartum hemorrhage due to metroendometritis: a clinical case

160-176 **Ракишева Ж.В.**

Жүйке жүйесінің ерте жасындағы даму бұзылуларының мәселелерінің қазіргі жағдайы және кейінгі инвервенция. Әдеби шолу

177-187 **Кусаинова А.А., Адилжанов А.Б., Адильгожин М.С., Шалгумбаева Г.М., Дербисалина Г.А., Бекбергенова Ж.Б., Умбетжанова А.Т., Кожаметова Д.К., Жокебаева М.С., Шамшудинов Т.М., Касым Л.Т.**

Туберкулез: таралуы, қауіп факторлары және бірінші қатардағы препараттарға төзімділік

188-197 **Ибраева А.К., Латыпова Н.А., Кушугулова А.Р., Мейрамова А.М., Адильбекова Б.Б., Исильбаева А.А., Кожаметов С.С.**

Пробиотиктер ревматоидты артриттің қосымша емі ретінде. Әдебиетке шолу

198-203 **Канапиянов Б., Нуртазина А., Даутов Д., Тойшиманов М., Войцеховский И., Нурғалиева Б.**

Азиялық популяциядағы предиабеттің таралуы: әдебиеттерге шолу

204-212 **Еспенбетова М.Ж., Бидахметова А.М., Крыкпаева А.С., Уашева Л.Б., Сыздықбаев М.К., Баймуханова А.А., Бауржан А.Б.**

Қалқанша безінің ісіктерінің генетикалық маркерлерінің болжамды маңыздылығы: әдебиеттерге шолу

КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

213-220 **Абдикаримов А.М., Омаров Е.Д., Сабербеков С.О., Мукантаев Е.Т., Ерпашов А.П., Төлегенұлы А.**

Қазақстан Республикасында төменгі қуыс венаның және оң жақ атриумның [IV деңгейдегі] ісік веноздық тромбозы бар сол жақ бүйрек обырын алғашқы тәжірибе және сәтті хирургиялық емдеу

221-229 **Тыныштыкбаева Н.Е., Айтқұлова А.М., Каденова Т.Б., Рахимова С.Е., Саматқызы Д., Рогунович Т.И., Куканова А.М., Бегимбетова Д.А., Ермекбаева Б.А., Кожамқұлов У.А., Ережепов Д.А., Акильжанова А.Р., Сарбасов Д.Д.**

Түрлі сиквинерлеу платформаларын қолдану мен метастаталық колоректальды қатерлі ісіктегі KRAS мутациясын тексерудің клиникалық мәні: клиникалық жағдай

230-235 **Рустамова Ф.Е., Мухамбетова Р.У., Иминова Ш.И., Баймолда А.Е., Әбдіхалық Н.А., Сқақбаев Ш.Е.**

Белгісіз этиологияның жалпыланған лимфаденопатиясының клиникалық жағдайының сипаттамасы

236-242 **Акылжанова Ж.Е., Танышева Г.А., Тультаев Р.Б., Билялова Г.Т., Нурмагамбетова Д.М., Шаймуханова З.С., Турсынбаева А.М.**

Кезінде жатыр артериясының эмболизациясы кеш босанғаннан кейінгі қан кету фондында метрорэндометрита: клиникалық жағдай

НАО «Медицинский университет Семей»
Министерство здравоохранения Республики Казахстан
Редакционно-издательский отдел.
071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.
Подписано в печать 30.10.2024 г.
Формат 60x90/8. Печать цифровая.
Усл. п. л. 30,8. Заказ 184.
Тираж 500 экз.